

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lynkuet 60 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna mäkká kapsula obsahuje 60 mg elinzanetantu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna mäkká kapsula obsahuje 71 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula)

Nepriehľadná červená, podlhovastá, približne 24 mm dlhá s priemerom 11 mm, s bielou potlačou „EZN60“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lynkuet je indikovaný na liečbu stredne závažných až závažných vazomotorických symptómov (VMS):

- súvisiacich s menopauzou (pozri časť 5.1),
- spôsobených adjuvantnou endokrinnou liečbou (AEL) súvisiacou s karcinómom prsníka (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je 120 mg (dve 60 mg kapsuly) elinzanetantu užívaných pred spaním.

Prínosy symptomatickej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (napr. počas bežných kontrol a/alebo v rámci sledovania protinádorovej liečby), pretože potreba liečby sa môže v individuálnych prípadoch alebo v priebehu času meniť.

Súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A4

Pri používaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 je odporúčaná denná dávka 60 mg (jedna 60 mg kapsula) elinzanetantu pred spaním (pozri časť 4.5). Po ukončení liečby stredne silným inhibítorom (po uplynutí doby zodpovedajúcej 3 až 5 polčasom inhibítora) sa má elinzanetant užívať v zvyčajnej dávke 120 mg jedenkrát denne.

Vynechaná dávka

Ak pacientka vynechá dávku, ďalšiu naplánovanú dávku má užiť nasledujúci deň.

Pacientky nemajú užiť 2 dávky v rovnaký deň, aby nahradili vynechanú dávku.

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť elinzanetantu u žien vo veku nad 65 rokov nebola stanovená. V tejto populácii nie je možné vykonať odporúčanie na dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou (Child-Pugh A) chronickou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Užívanie elinzanetantu sa neodporúča u pacientok so stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok so stredne závažnou až závažnou (eGFR menej ako 60 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek je odporúčaná denná dávka 60 mg (jedna 60 mg kapsula) elinzanetantu pred spaním (pozri časť 5.2).

U pacientok s miernou (eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie elinzanetantu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu stredne závažných až závažných VMS súvisiacich s menopauzou alebo spôsobených AEL.

Spôsob podávania

Lynkuet je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú užívať perorálne jedenkrát denne pred spaním.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé s vodou. Kapsuly sa nemajú deliť, žuť ani drviť, pretože obsahujú olejový roztok.

Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2), ale nemajú sa užívať s grepom ani grepovou šťavou (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známa gravidita alebo podozrenie na graviditu (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné používanie s inými liekmi

Inhibítory izoformy 3A4 (CYP3A4) cytochrómu P450 môžu znížiť klírens elinzanetantu, čo vedie k vyššej expozícii. Súbežné používanie elinzanetantu so silnými inhibítormi CYP3A4 sa neodporúča. Pri súbežnom použití so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 znížte dávku elinzanetantu (pozri časť 4.5).

Elinzanetant v kombinácii s inými liečbami karcinómu prsníka

Používanie elinzanetantu sa hodnotilo v kombinácii s AEL pozostávajúcou z inhibítorov aromatázy alebo z tamoxifénu, s agonistami GnRH alebo bez nich. Rozhodnutie liečiť ženy elinzanetantom, ktoré užívajú iné lieky než tie, ktoré sa hodnotili v klinických štúdiách, má byť založené na individuálnom zvážení prínosov a rizík.

Súbežné používanie hormonálnej substitučnej liečby (HSL) s estrogénmi na liečbu VMS súvisiacich s menopauzou

Súbežné používanie elinzanetantu a HSL s estrogénmi sa neskúmalo, a preto sa súbežné používanie neodporúča. Môžu byť použité lokálne vaginálne prípravky.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na elinzanetant

Elinzanetant sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a je substrátom pre transportný P-glykoproteín (P-gp).

Inhibitory CYP3A4 (látky zvyšujúce expozíciu elinzanetantu)

Súbežné podávanie viacerých denných dávok itraconazolu (200 mg), silného inhibítora CYP3A4 a inhibítora P-gp, a elinzanetantu 120 mg viedlo k približne 3,3-násobnému zvýšeniu hodnoty C_{max} a medzi 4,6 a 6,3-násobnému zvýšeniu hodnoty plochy pod krivkou (AUC) elinzanetantu. Predikcie fyziologicky založeného farmakokinetického (*Physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelovania po súbežnom podaní 120 mg elinzanetantu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 erytromycínom ukázali 3-násobné zvýšenie hodnoty AUC a 2-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} elinzanetantu. Predikcie PBPK po súbežnom podaní 60 mg elinzanetantu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 erytromycínom ukázali 1,4-násobné zvýšenie hodnoty AUC a neukázali žiadne zvýšenie hodnoty C_{max} elinzanetantu v porovnaní so 120 mg elinzanetantu podaného samostatne. Predikcie PBPK po súbežnom podaní 120 mg elinzanetantu so slabým inhibítorom CYP3A4 cimetidínom ukázali 1,5-násobné zvýšenie hodnoty AUC a 1,3-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} elinzanetantu.

Elinzanetant sa nemá používať spolu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazolom, klaritromycínom, ritonavírom, kobicistatom alebo ribociklibom) (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie elinzanetantu s grepom (grepovou šťavou) sa neodporúča.

Pri súbežnom používaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. erytromycínom, ciprofloxacínom, flukonazolom, verapamilom) je denná dávka elinzanetantu 60 mg (pozri časť 4.2).

Pri použití slabých inhibítorov CYP3A4 úprava dávky nie je potrebná.

Účinky elinzanetantu na iné lieky

Elinzanetant je slabý inhibítor CYP3A4. Súbežné podávanie midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4, a viacerých denných dávok elinzanetantu 120 mg viedlo k 1,5-násobnému zvýšeniu hodnoty C_{max} a 1,8-násobnému zvýšeniu hodnoty AUC midazolamu.

Pri súbežnom podávaní elinzanetantu s citlivými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporínom, fentanylom alebo takrolímom) je potrebná opatrnosť. Je potrebné dodržiavať s tým spojené odporúčania v informáciách o liekoch pre tieto substráty CYP3A4.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Lynkuet je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Ak počas liečby s Lynkuetom dôjde ku gravidite, liečba sa má ukončiť.

Nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené údaje o použití elinzanetantu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať počas liečby účinnú antikoncepciu. Pre túto populáciu sa odporúča nehormonálna antikoncepcia.

Dojčenie

Nie je známe, či sa elinzanetant/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie elinzanetantu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či prerušiť/ukončiť liečbu Lynkuetom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku elinzanetantu na fertilitu u ľudí.

V štúdiu fertility u samíc potkanov nemal elinzanetant žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Elinzanetant má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ospalosť a únava sú možné nežiaduce reakcie na elinzanetant. Preto je potrebné ženy poučiť, aby boli pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrné, ak sa u nich počas liečby elinzanetantom vyskytnú takéto reakcie (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$) s elinzanetantom sú

- pre VMS súvisiace s menopauzou: bolesť hlavy (7,8 %) a únava (5,0 %),
- pre VMS spôsobené AEL: únava (14,2 %), ospalosť (9,5 %), hnačka (7,1 %), depresia (6,2 %) a svalové kŕče (5,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Profil bezpečnosti elinzanetantu sa zakladá na údajoch od žien, ktoré dostali aspoň 1 dávku 120 mg elinzanetantu:

- 1 113 liečených žien s VMS súvisiacimi s menopauzou v 3 klinických štúdiách fázy III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) a 1 klinickej štúdiu fázy II (SWITCH-1) a
- 465 liečených žien s VMS spôsobenými AEL v samostatnej klinickej štúdiu fázy III (OASIS 4).

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 1. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Nežiaduce reakcie sú zoskupené podľa ich frekvencií. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	VMS súvisiace s menopauzou	VMS súvisiace s AEL
Psychické poruchy	časté		depresia depresívna nálada
Poruchy nervového systému	časté	závrat bolesť hlavy ospalosť	závrat ospalosť vertigo
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	bolesť brucha hnačka	hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté		zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) *
	menej časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) * zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) *	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) *
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka	alopécia
	menej časté	fotosenzitívne reakcie *	fotosenzitívne reakcie *
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	svalové kŕče	svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté		únava
	časté	únava	

* pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Fotosenzitívne reakcie

V súhrnných údajoch na určenie bezpečnosti až do 52. týždňa sa fotosenzitívne reakcie hlásili u 0,4 % pacientok liečených elinzanetantom a u 0,1 % pacientok, ktoré dostávali placebo.

V štúdií OASIS 4 až do 52 týždňa boli fotosenzitívne reakcie hlásené u 0,9 % pacientok liečených elinzanetantom a u 0,6 % pacientok, ktoré dostávali placebo.

Zvýšené hladiny ALT a AST

V súhrnných údajoch na určenie bezpečnosti až do 52. týždňa sa termín zvýšená hladina ALT hlásil u 0,6 % pacientok liečených elinzanetantom a u 0,5 % pacientok, ktoré dostávali placebo. Termín zvýšená hladina AST sa hlásil u 0,4 % pacientok liečených elinzanetantom a u 0,5 % pacientok, ktoré dostávali placebo.

V štúdií OASIS 4 až do 52. týždňa sa termín zvýšená hladina ALT hlásil u 1,1 % pacientok liečených elinzanetantom a u 0,6 % pacientok, ktoré dostávali placebo. Termín zvýšená hladina AST sa hlásil u 0,6 % pacientok liečených elinzanetantom a nehlásil sa u žiadnej z pacientok, ktoré dostávali placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa u zdravých dobrovoľníkov testovali jednorazové dávky elinzanetantu až do 600 mg.

Nežiaduce reakcie boli pri vyšších dávkach podobné nežiaducim reakciám pozorovaným pri terapeutickej dávke, objavovali sa však trochu častejšie a s mierne vyššou intenzitou. Bezpečnosť a znášanlivosť viacerých jednorazových denných dávok až do 240 mg počas 5 dní boli podobné ako pri odporúčanej dennej dávke 120 mg elinzanetantu.

V prípade predávkovania je potrebné pacientku dôkladne sledovať a na základe prejavov a príznakov treba zvážiť zavedenie podporných opatrení.

Pre Lynkuet neexistuje žiadne špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné gynekologiká, iné gynekologiká, ATC kód: G02CX07

Mechanizmus účinku

Elinzanetant je nehormonálny, selektívny antagonista receptorov neurokinínu 1 (NK-1) a 3 (NK-3). Blokuje receptory NK-1 a NK-3 signalizáciou na neurónoch kisspeptínu/neurokinínu B/dynorfínu (KNDy), pričom sa predpokladá, že tým normalizuje neuronálnu aktivitu podieľajúcu sa na regulácii telesnej teploty a spánku.

Farmakodynamické účinky

Po jednorazovom perorálnom podaní elinzanetantu v dávkach až 5-násobne vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka sa nepozorovalo žiadne klinicky významné predĺženie intervalu QTc.

U zdravých žien pred menopauzou, ktoré dostávali elinzanetant počas 21 dní, ukázali výsledky zmeny v plazmatických koncentráciách pohlavných hormónov (t. j. zníženia hladín LH, estradiolu a progesterónu závislé od dávky) a predĺženie menštruačného cyklu. Pozorované zmeny hladín ženských pohlavných hormónov sú v súlade s očakávanými farmakologickými účinkami elinzanetantu na hypotalamické neuróny kisspeptínu, neurokinínu B a dynorfínu.

U žien po menopauze liečených elinzanetantom sa pozorovalo prechodné zníženie hladín luteinizačného hormónu (LH). V tejto populácii sa nezaznamenali žiadne významné zmeny hladín estrogénu, folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) ani testosterónu. Tieto účinky nie sú klinicky významné.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba stredne závažných až závažných VMS súvisiacich s menopauzou (OASIS 1-3)

Účinnosť a bezpečnosť elinzanetantu pri liečbe stredne závažných až závažných VMS súvisiacich s menopauzou sa skúmali v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických štúdiách fázy III (OASIS 1, 2 a 3).

V štúdiách OASIS 1 a 2 bolo celkovo 796 žien po menopauze randomizovaných v pomere 1:1 na užívanie 120 mg elinzanetantu alebo placebo jedenkrát denne pred spaním po dobu 12 týždňov, nasledovaných liečbou elinzanetantom po dobu 14 týždňov, celkovo teda až 26 týždňov liečby. Do štúdií OASIS 1 a 2 boli zaradené ženy, ktoré mali aspoň 50 stredne závažných až závažných VMS, vrátane nočných VMS, za týždeň.

V štúdií OASIS 3 bolo celkovo 628 žien po menopauze randomizovaných v pomere 1:1 na užívanie 120 mg elinzanetantu alebo placebo jedenkrát denne pred spaním po dobu 52 týždňov. Pre zaradenie do štúdie sa nevyžadoval minimálny počet VMS.

V štúdiách OASIS 1 a 2 boli nasledujúce demografické charakteristiky pacientok vyvážené medzi liečebnými skupinami. Priemerný vek žien bol 54,6 rokov (rozsah 40 – 65 rokov). Väčšina žien boli belošky (80,4 %), 17,1 % boli černošky alebo Afroameričanky, 0,5 % boli Aziatky a 8,5 % bolo hispánskeho pôvodu alebo Latinoameričanky. Populácia štúdie zahŕňala ženy po menopauze so spontánnou amenoreou ≥ 12 po sebe nasledujúcich mesiacov (62,1 %), spontánnou amenoreou/hysterektómiou ≥ 6 mesiacov s koncentráciou FSH > 40 IU/l (29,4 %) alebo uni-/bilaterálnou ooforektómiou (20,6 %). 31,4 % predtým používalo hormonálnu substitučnú liečbu (HSL).

Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti v štúdiách OASIS 1 a 2 boli priemerné zmeny frekvencie stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 4. a 12. týždňa, vrátane denných a nočných VMS, meraných pomocou denníka návalov tepla (*Hot Flash Daily Diary*, HFDD).

V štúdiách OASIS 1 a 2 sa u žien liečených elinzanetantom preukázalo štatisticky významné zníženie frekvencie stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 4. a 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Výsledky zmeny priemernej frekvencie stredne závažných až závažných VMS počas 24 hodín zo štúdií OASIS 1 a 2 sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Priemerná zmena frekvencie stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 4. a 12. týždňa (OASIS 1 a 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Súhrnné štúdie (OASIS 1 a 2)	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Za 24 hodín						
Na začiatku štúdie						
Priemer (SD)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Zmena od začiatku štúdie do 4. týždňa						
Priemer LS (SE)	-7,60 (0,43)	-4,31 (0,43)	-8,58 (0,49)	-5,54 (0,49)	-8,05 (0,34)	-4,94 (0,34)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95 % IS	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
Hodnota p ^a	$< 0,0001$		$< 0,0001$		$< 0,0001$ ^b	
Zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa						
Priemer LS (SE)	-8,66 (0,58)	-5,44 (0,59)	-9,72 (0,50)	-6,48 (0,49)	-9,16 (0,39)	-5,97 (0,39)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95 % IS	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
Hodnota p ^a	$< 0,0001$		$< 0,0001$		$< 0,0001$ ^b	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha = 0,025$)

^b nominálna hodnota p

IS: interval spoľahlivosti, LS priemer: priemer najmenších štvorcov odhadnutý zo zmiešaného modelu pre analýzu opakovaných meraní s analýzou kovariancie (*Least Squares*), SD: štandardná odchýlka (*Standard Deviation*), SE: štandardná chyba (*Standard Error*)

V štúdiách OASIS 1 a 2 sa u žien liečených elinzanetantom preukázali štatisticky významné výsledky v porovnaní s placebom pre kľúčové sekundárne koncové ukazovatele:

- zníženie frekvencie stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 1. týždňa,

- zníženie závažnosti stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 4. a 12. týždňa,
- zlepšenie celkového T-skóre PROMIS SD SF 8b (poruchy spánku) od začiatku štúdie do 12. týždňa,
- zlepšenie celkového skóre MENQOL (kvalita života súvisiaca s menopauzou) od začiatku štúdie do 12. týždňa.

Výsledky štúdií OASIS 1 a 2 sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele (OASIS 1 a 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Súhrnné štúdie (OASIS 1 a 2)	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 197)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Za 24 hodín						
Frekvencia VMS – na začiatku štúdie						
Priemer (SD)	13,38 (6,57)	14,26 (13,94)	14,66 (11,08)	16,16 (11,15)	14,02 (9,12)	15,22 (12,63)
Frekvencia VMS – zmena od začiatku štúdie do 1. týždňa						
Priemer LS (SE)	-5,13 (0,33)	-2,68 (0,33)	-4,93 (0,39)	-3,28 (0,39)	-5,01 (0,26)	-2,98 (0,26)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95 % IS	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
Hodnota p ^a	< 0,0001		0,0013		< 0,0001 ^b	
Závažnosť VMS – na začiatku štúdie						
Priemer (SD) ^c	2,56 (0,22)	2,53 (0,23)	2,53 (0,24)	2,54 (0,24)	2,54 (0,23)	2,53 (0,24)
Závažnosť VMS – zmena od začiatku štúdie do 4. týždňa						
Priemer LS (SE)	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95 % IS	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
Hodnota p ^a	< 0,0001		0,0002		< 0,0001 ^b	
Závažnosť VMS – zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa						
Priemer LS (SE)	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95 % IS	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
Hodnota p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	

Za 7 dní						
Celkové T-skóre PROMIS SD SF 8b – na začiatku štúdie						
Priemer (SD)	61,0 (7,7)	60,2 (7,2)	61,7 (6,2)	60,7 (7,2)	61,4 (7,0)	60,5 (7,2)
Celkové T-skóre PROMIS SD SF 8b – zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa						
Priemer LS (SE)	-10,41 (0,60)	-4,83 (0,62)	-10,28 (0,54)	-5,97 (0,53)	-10,33 (0,40)	-5,39 (0,41)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95 % IS	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
Hodnota p ^a	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001 ^b	
Celkové skóre MENQOL – na začiatku štúdie						
Priemer (SD)	4,56 (1,27)	4,49 (1,31)	4,48 (1,14)	4,49 (1,17)	4,52 (1,20)	4,49 (1,24)
Celkové skóre MENQOL – zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa						
Priemer LS (SE)	-1,36 (0,08)	-0,94 (0,08)	-1,29 (0,09)	-1,00 (0,08)	-1,32 (0,06)	-0,96 (0,06)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95 % IS	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
Hodnota p ^a	< 0,0001		0,0059		< 0,0001 ^b	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha = 0,025$)

^b nominálna hodnota p

^c hlásené na stupniciach od 1 (mierne) do 3 (závažné); údaje z post hoc analýzy s použitím stredne závažných až závažných VMS

IS: interval spoľahlivosti, LS priemer: priemer najmenších štvorcov odhadnutý zo zmiešaného modelu pre analýzu opakovaných meraní s analýzou kovariancie, MENQOL: kvalita života špecifická pre menopauzu (*Menopause-Specific Quality of Life*), PROMIS SD SF 8b: krátky formulár 8b hodnotenia poruchy spánku informačného systému merania výsledkov hlásených pacientkami (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b*), SD: štandardná odchýlka, SE: štandardná chyba

Liečba stredne závažných až závažných VMS spôsobených adjuvantnou endokrinnou liečbou (OASIS 4)

Účinnosť a bezpečnosť elinzanetantu pri liečbe stredne závažných až závažných VMS spôsobených adjuvantnou endokrinnou liečbou sa skúmali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej, multicentrickej štúdii fázy III (OASIS 4) u žien s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory alebo s vysokým rizikom jeho vývoja. Celkovo 474 žien bolo randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie 120 mg elinzanetantu alebo placebo jedenkrát denne pred spaním po dobu 12 týždňov, nasledovaných liečbou elinzanetantom po dobu 40 týždňov, celkovo teda až 52 týždňov liečby. Z nich malo 473 žien karcinóm prsníka v anamnéze a 1 žena mala vysoké riziko rozvoja karcinómu prsníka. Do štúdie OASIS 4 boli zaradené ženy, ktoré mali aspoň 35 stredne závažných až závažných VMS, vrátane nočných VMS, za týždeň. Všetky ženy súbežne dostávali adjuvantnú endokrinnú liečbu tamoxifénom (55,4 %) alebo inhibítormi aromatázy (44,6 % napr. anastrozolom), a to s používaním analógov GnRH a aj bez nich.

Demografické charakteristiky pacientok boli vo všeobecnosti medzi liečebnými skupinami vyvážené. Priemerný vek žien bol 51 rokov (rozsah 28 – 70 rokov), pričom 18 žien (3,8 %) bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Väčšina žien boli belošky (88,2 %), 1,5 % boli černošky alebo Afroameričanky, 0,4 % boli Aziatky a 2,5 % bolo hispánskeho pôvodu alebo Latinoameričanky. Populácia štúdie zahŕňala ženy s predchádzajúcou hysterektómiou (12,4 %) alebo predchádzajúcou uni-/bilaterálnou ooforektómiou (12,2 %).

Zo 474 žien bolo 321 (67,7 %) klasifikovaných ako ženy, ktoré nie sú vo fertilnom veku a 153 (32,3 %) bolo klasifikovaných ako ženy vo fertilnom veku. U žien klasifikovaných ako ženy vo fertilnom veku sa vyžadovalo používanie vysoko účinnej metódy antikoncepcie.

Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli priemerné zmeny frekvencie stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 4. a 12. týždňa, vrátane denných a nočných VMS, meraných pomocou HFDD.

V štúdií OASIS 4 sa u žien liečených elinzanetantom preukázalo štatisticky významné zníženie frekvencie stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 4. a 12. týždňa v porovnaní s placebom, so stabilným účinkom až do 50. týždňa. Výsledky zmeny priemernej frekvencie stredne závažných až závažných VMS počas 24 hodín zo štúdie OASIS 4 sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Priemerná zmena frekvencie stredne závažných až závažných VMS od začiatku štúdie do 4. a 12. týždňa (OASIS 4)

Parameter	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Za 24 hodín		
Na začiatku štúdie		
Priemer (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Zmena od začiatku štúdie do 4. týždňa		
Priemer LS (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-3,48 (0,44)	
95 % IS	-4,35; -2,61	
Hodnota p ^a	< 0,0001	
Zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa		
Priemer LS (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Rozdiel priemeru LS oproti placebu (SE)	-3,38 (0,43)	
95 % IS	-4,21; -2,54	
Hodnota p ^a	< 0,0001	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha = 0,025$)

IS: interval spoľahlivosti, LS priemer: priemer najmenších štvorcov odhadnutý zo zmiešaného modelu pre analýzu opakovaných meraní s analýzou kovariancie, SD: štandardná odchýlka, SE: štandardná chyba

V štúdií OASIS 4 sa u žien liečených elinzanetantom preukázali štatisticky významné výsledky v porovnaní s placebom pre kľúčové sekundárne koncové ukazovatele:

- zlepšenie celkového T-skóre PROMIS SD SF 8b (poruchy spánku) od začiatku štúdie do 12. týždňa,
- zlepšenie celkového skóre MENQOL (kvalita života súvisiaca s menopauzou) od začiatku štúdie do 12. týždňa.

Príslušné výsledky zo štúdie OASIS 4 boli konzistentné s výsledkami preukázanými u pacientok so stredne závažnými až závažnými VMS súvisiacimi s menopauzou (OASIS 1 a 2). Výsledky kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov zo štúdie OASIS 4 sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele (OASIS 4)

Parameter	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Za 7 dní		
Celkové T-skóre PROMIS SD SF 8b – na začiatku štúdie		
Priemer (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Celkové T-skóre PROMIS SD SF 8b - zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa		
Priemer LS (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95 % IS	-7,49; -4,75	
Hodnota p ^a	< 0,0001	
Celkové skóre MENQOL – na začiatku štúdie		
Priemer (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Celkové skóre MENQOL – zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa		
Priemer LS (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Rozdiel priemeru LS oproti placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95 % IS	-0,88; -0,48	
Hodnota p ^a	< 0,0001	

^a jednostranná hodnota p ($\alpha = 0,025$)

IS: interval spoľahlivosti, LS priemer: priemer najmenších štvorcov odhadnutý zo zmiešaného modelu pre analýzu opakovaných meraní s analýzou kovariancie, MENQOL: kvalita života špecifická pre menopauzu, PROMIS SD SF 8b: krátky formulár 8b hodnotenia poruchy spánku informačného systému merania výsledkov hlásených pacientkami, SD: štandardná odchýlka, SE: štandardná chyba

Endometriálna bezpečnosť

Endometriálna bezpečnosť elinzanetantu sa primárne hodnotila v klinickej štúdii OASIS 3 prostredníctvom transvaginálneho ultrazvuku a 142 endometriálnych biopsií zozbieraných v 52. týždni liečby elinzanetantom. Transvaginálny ultrazvuk neodhalil zhrubnutie endometria. Na základe endometriálnych biopsií sa nevyskytli žiadne prípady endometriálnej hyperplázie ani malignity.

Bezpečnosť pre prsníky

V klinickej štúdii OASIS 4 bola hlásená miera recidívy rakoviny prsníka u pacientok pri použití tamoxifénu 0,4 % a pri použití inhibítorov aromatázy 1,9 % v porovnaní s 3,4 % a 2,1 %, pričom tieto hodnoty sú uvedené v publikovanej literatúre.

Bezpečnosť pre kosti

Bezpečnosť elinzanetantu pre kosti sa hodnotila u 343/628 žien v klinickej štúdii OASIS 3 prostredníctvom meraní minerálnej hustoty kostí (*Bone Mineral Density*, BMD). Po 52 týždňoch liečby bola pozorovaná priemerná percentuálna zmena BMD od začiatku štúdie porovnateľná pre elinzanetant a placebo a bola v rámci očakávaných zmien súvisiacich s vekom za rok.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lynkuetom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu stredne závažných až závažných VMS súvisiacich s menopauzou alebo spôsobených adjuvantnou endokrinnou liečbou spojenou s karcinómom prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Mäkké gélové kapsuly elinzanetantu vykazujú proporciálny nárast $C_{\max}$ pri rozsahu dávok od 25 mg do 600 mg. AUC má proporciálny nárast pri rozsahu dávok od 25 mg do 120 mg a vyšší proporciálny nárast pri rozsahu dávok od 160 mg do 600 mg.

Plazmatické koncentrácie elinzanetantu v ustálenom stave sa dosiahli po 5 – 7 dňoch každodenného podávania, s < 2-násobným nahromadením.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť elinzanetantu je 52 %.

Podávanie 120 mg elinzanetantu s jedlom znižuje $C_{\max}$ o 60 – 70 % a $AUC_{(0-24)}$ o 20 – 40 %, ale nebol pozorovaný žiadny účinok na AUC. Hodnota $t_{\max}$ sa posunula z 1 – 1,5 hodiny nalačno na 3 – 4 hodiny v nasýtenom stave. Očakáva sa, že účinok jedla nebude mať klinický význam pre účinnosť. Lynkuet sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba elinzanetantu na plazmatické proteíny je vysoká (> 99 %) a je ovplyvnená cirkadiálnymi kolísaniami. Pomer krvi k plazme je medzi 0,6 a 0,7. Priemerný objem distribúcie po intravenóznom podaní elinzanetantu v ustálenom stave (V_{ss}) je 137 l, čo poukazuje na rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu. V klinických štúdiách s pozitronovou emisnou tomografiou (PET) bola preukázaná expozícia elinzanetantu v ľudskom mozgu.

Biotransformácia

Elinzanetant sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 na 3 aktívne metabolity (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). Elinzanetant sa v malom rozsahu metabolizuje aj prostredníctvom CYP3A5 a UGT. Aktívne metabolity vykazujú podobnú účinnosť na ľudské receptory NK-1 a NK-3 ako elinzanetant a prispievajú < 50 % podielom k celkovému farmakologickému účinku. Pomer týchto metabolitov k pôvodnej látke v plazme je približne 0,39.

Eliminácia

Elinzanetant sa eliminuje hlavne metabolizáciou. Klírens elinzanetantu po jednorazovej intravenóznej dávke je 8,77 l/h. Po perorálnom podaní elinzanetantu sa približne 90 % dávky vylúči stolicou (hlavne vo forme metabolitov) a menej ako 1 % sa vylúči močom. Polčas rozpadu elinzanetantu u žien s VMS po opakovanom podaní je približne 45 hodín a u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovej dávke približne 11,2 až 33,8 hodín.

Transportér

Elinzanetant je *in vitro* substrátom pre transportný P-glykoproteín (P-gp). Vzhľadom na vysokú permeabilitu elinzanetantu cez membrány a jeho hlavnú elimináciu prostredníctvom metabolizácie sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie s induktormi a inhibítormi P-gp.

Porucha funkcie pečene

V klinickej farmakokinetickej štúdii po podaní viacerých dávok 120 mg elinzanetantu pacientom s chronickou poruchou funkcie pečene triedy A podľa Childa-Pugha (mierna) sa priemerná hodnota $C_{\max}$ elinzanetantu zvýšila 1,2-násobne a hodnota $AUC_{(0-24)}$ elinzanetantu sa zvýšila 1,5-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou pečene. U pacientov s chronickou poruchou funkcie pečene triedy B podľa Childa-Pugha (stredne závažná) sa priemerné hodnoty $C_{\max}$ a $AUC_{(0-24)}$ elinzanetantu zvýšili 2,3-násobne.

Elinzanetant sa neskúmal u pacientov s chronickou poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha (závažná).

Porucha funkcie obličiek

V klinickej farmakokinetickej štúdii po podaní jednorazovej dávky 120 mg elinzanetantu pacientkam so stredne závažnou (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa priemerná hodnota $C_{\max, \text{unbound}}$ elinzanetantu zvýšila 2,3-násobne a hodnota AUC_{unbound} elinzanetantu sa zvýšila 2,2-násobne. U pacientov so závažnou (eGFR menej ako 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa priemerné hodnoty $C_{\max, \text{unbound}}$ a AUC_{unbound} elinzanetantu zvýšili 1,9-násobne.

Elinzanetant sa neskúmal u pacientok s ochorením obličiek v konečnom štádiu (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Vplyv veku, rasy a telesnej hmotnosti

Neexistuje žiadny klinicky relevantný vplyv veku (22 až 75 rokov), rasy (biela, čierna alebo afroamerická, ázijská) a telesnej hmotnosti (45 až 129 kg) na farmakokinetiku elinzanetantu.

Potenciál inhibície a indukcie vo vzťahu k enzýmom a transportérom

Štúdie *in vitro* naznačili, že pri maximálnych koncentráciách v čreve je elinzanetant inhibítorom CYP3A4 a transportérov P-glykoproteínu (P-gp) a BCRP. Pri maximálnych koncentráciách v portálnej žile je elinzanetant inhibítorom OATP1B1 a 1B3. Pri maximálnych systémových koncentráciách je elinzanetant priamym a časovo závislým inhibítorom CYP3A4 a inhibítorom transportérov P-gp, BCRP, OATP1B3 a MATE1. Elinzanetant nie je induktorom cez AhR, CAR alebo PXR pri klinicky relevantných koncentráciách.

Klinické štúdie skúmali inhibičný potenciál elinzanetantu voči CYP3A4 (jednorazové a opakované dávky elinzanetantu) a transportérom P-gp (dabigatran-etexilátu) a BCRP, OATP1B1 a 1B3 (rosuvastatínu). Pri použití indexového substrátu midazolamu je elinzanetant slabým inhibítorom CYP3A4 ($C_{\max}$ sa zvýšila 1,1 až 1,5-násobne a AUC sa zvýšila 1,4 až 1,8-násobne). Elinzanetant neovplyvnil FK dabigatran-etexilátu, ktorý sa použil ako referenčný substrát P-gp. Elinzanetant zvýšil FK rosuvastatínu (substrát BCRP, OATP1B1 a 1B3) 1,2 až 1,3-násobne.

Nebola vykonaná žiadna špeciálna klinická štúdia DDI voči MATE1. Avšak v klinickej štúdii so supratherapeutickými dávkami 600 mg nebol pozorovaný žiadny vplyv na klírens kreatinínu. Celkovo to naznačuje, že pozorovaný potenciál interakcie *in vitro* nie je klinicky relevantný.

V štúdii OASIS 4 bolo odobraté obmedzené množstvo vzoriek krvi a skúmali sa koncentrácie tamoxifénu a jeho metabolitov (N-demetyltamoxifén, 4-hydroxytamoxifén a endoxifén). Pri súbežnom podávaní s elinzanetantom nebol pozorovaný žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie tamoxifénu a jeho metabolitov v ustálenom stave.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, fototoxicity, genotoxicity a potenciálu zneužitia neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Systémová toxicita

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní sa vykonali u potkanov a opíc rodu *Cynomolgus*.

U samíc potkanov sa pri dennom podávaní elinzanetantu po dobu 4 týždňov v dávkach predstavujúcich 40-násobok hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke preukázala premena vaginálneho epitelu na mukózný typ, atrofia maternice a perzistentné žlté teliesko.

V jednej 13-týždňovej štúdii na potkanoch viedlo podávanie elinzanetantu dvakrát denne v dávkach predstavujúcich 4-násobok (samci) alebo 7-násobok (samice) hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke k mimovoľným svalovým kontrakciám od 24. dňa u 10/88 zvierat, u ktorých sa neskôr vyskytli tiež kŕče od 34. dňa. V rovnakej štúdii sa pri dennom podávaní elinzanetantu v dávkach predstavujúcich 16-násobok hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke alebo vyšších preukázala degenerácia a nekróza kostrového svalstva. Kŕče sa pozorovali aj v 2-ročnej štúdii

na potkanoch s dávkami predstavujúcimi 20-násobok hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke alebo vyššími.

U opíc rodu *Cynomolgus* sa pri dennom podávaní elinzanetantu po dobu 39 týždňov s podávaním dvakrát denne v dávkach 60 mg/kg/deň alebo vyšších preukázala znížená cyklická aktivita vaječníkov. V rovnakej štúdii sa pri podávaní elinzanetantu v dávkach 80 mg/kg/deň vyskytla hnačka. Hnačka sa nepozorovala pri nižšej dávke 60 mg/kg/deň ani napriek 1,8-násobne vyššej systémovej expozícii.

Embryotoxická/teratogenita/reprodukčná toxicita

V štúdiách embryofetálneho vývoja s elinzanetantom na potkanoch a králikoch sa pri dávkach vedúcich k expozíciám 16-násobne a 1-násobne vyšším, v uvedenom poradí, ako je hodnota $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke, nepreukázali žiadny dôkaz embryofetálnej toxicity.

V štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývoja na samiciach potkanov sa pozorovalo zvýšené percento predimplantačných a poimplantačných strát embryí vedúcich k menšej veľkosti vrhu a nižšie telesné hmotnosti plodov pri dávkach vedúcich k 16-násobku hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke. Tieto účinky sa nepozorovali po podávaní dávok vedúcich k 4-násobku hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke.

V pre- a postnatálnych vývojových štúdiách na potkanoch sa u samíc F_0 preukázali poimplantačné straty, predĺženie obdobia gravidity, oneskorený pôrod a dystokia, ako aj nižšia telesná hmotnosť mláďat pri dávkach vedúcich k 23-násobku hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke (bezpečnostná rezerva 6,7-násobok hodnoty NOAEL). V rozsahu ľudskej terapeutickej expozície sa pozorovalo zvýšenie celkovej straty vrhu a príslušné zníženie životaschopnosti mláďat na 5. deň po narodení.

Po podaní rádioaktívne označeného elinzanetantu laktujúcim potkanom sa približne 6 % dávky elinzanetantu vylúčilo mliekom.

U samíc potkanov sa pri klinicky významných dávkach pozorovala znížená tvorba mlieka.

Karcinogenita

V 2-ročnej štúdii karcinogenity elinzanetantu na potkanoch sa hlásil zvýšený výskyt nádorov a lymfómov maternice. Nálezy sa pozorovali pri dávke najmenej 29-násobku celkovej hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke, a preto sa nepovažujú za klinicky významné. Tieto účinky sa nepozorovali pri dávke predstavujúcej 7-násobok celkovej hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke. Zvýšený výskyt nádorov maternice u starších potkanov prechádzajúcich reprodukčnou senescenciou s výrazným poklesom telesnej hmotnosti pripomína účinky pozorované v štúdiách obmedzenia potravy u potkanov a chronickú hypoprolaktinémiu vyvolanú liekmi, čo je mechanizmus účinku špecifický pre potkany, ktorý nie je relevantný pre ľudí.

Až do najvyššej dávky 3-násobku (samci) alebo 2-násobku (samice) hodnoty $AUC_{(0-24)}$ pri ľudskej terapeutickej dávke v 26-týždňovej štúdii karcinogenity s elinzanetantom u transgénnych myší sa nepozorovali žiadne nádory súvisiace s liekom.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že elinzanetant môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

all-*rac*- α -tokoferol (E 307)
kaprilyl(kapronyl)makrogol-glycerol
glycerol-monokaprylokaprát
monoglycerol-monooleát (E 471)
polysorbát 80 (E 433)

Obal kapsuly

želatína
zmes čiastočne dehydratovaného roztoku sorbitolu (E 420) a glycerolu (E 422)
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
53 % roztok fosfatidylcholínu v triacylglyceroloch so stredne dlhým reťazcom
oxid titaničitý (E 171)

Potlačová farba

makrogol 400 (E 1521)
polyvinylacetát-ftalát
propylénglykol (E 1520)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na skladovanie. Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE-hliníkový/PET/papierový blister obsahujúci 12 mäkkých kapsúl (6 × 2 ako jednotlivé dávky).

Jedno balenie obsahuje 24 alebo 60 mäkkých kapsúl.

Jedno viacnásobné balenie obsahuje 180 (3 balenia po 60) mäkkých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 mäkkých kapsúl
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 mäkkých kapsúl
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 mäkkých kapsúl

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA - VIACNÁSOBNÉ BALENIE (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Lynkuet 60 mg mäkké kapsuly
elinzanetant

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 60 mg elinzanetantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkká kapsula (kapsula)

Viacnásobné balenie: 180 (3 balenia po 60) mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

Kapsuly nedeľte, nežujte ani nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1991/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lynkuet

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – VNÚTORNÉ BALENIE (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Lynkuet 60 mg mäkké kapsuly
elinzanetant

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 60 mg elinzanetantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkká kapsula (kapsula)

Súčasť 3-mesačného balenia, obsahuje 60 mäkkých kapsúl. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

Kapsuly nedeľte, nežujte ani nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1991/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lynkuet

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (VRÁTANE BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Lynkuet 60 mg mäkké kapsuly
elinzanetant

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 60 mg elinzanetantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkká kapsula (kapsula)

24 mäkkých kapsúl

60 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

Kapsuly nedel'te, nežujte ani nedrv'te.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1991/001
EU/1/25/1991/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lynkuet

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Lynkuet 60 mg kapsuly
elinzanetant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lynkuet 60 mg mäkké kapsuly elinzanetant

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lynkuet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynkuet
3. Ako užívať Lynkuet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lynkuet
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lynkuet a na čo sa používa

Lynkuet obsahuje liečivo elinzanetant. Lynkuet je nehormonálny liek.

Používa sa na liečbu **stredne závažných až závažných vazomotorických príznakov**:

- súvisiacich s menopauzou,
- spôsobených takzvanou adjuvantnou (zaist'ovacou) endokrinnou liečbou pri rakovine prsníka. Sú to antihormonálne lieky (ako je tamoxifén alebo anastrozol), ktoré zabráňujú návratu rakoviny po protinádorovej liečbe.

Vazomotorické príznaky sú náhle pocity tepla alebo intenzívnej horúčavy, najmä tváre, krku a hrudníka, a potenie počas dňa alebo noci, označované aj ako návaly tepla alebo nočné potenie.

Ako Lynkuet účinkuje

Liečivo v Lynkuete, elinzanetant, pôsobí tak, že blokuje aktivitu určitých nervových buniek v mozgu (takzvaných neurónov kisspeptín/neurokinín B/dynorfin), ktoré sa podieľajú na regulácii telesnej teploty a spánku. Blokováním týchto nervových buniek pomáha Lynkuet kontrolovať návaly tepla a nočné potenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynkuet

Neužívajte Lynkuet ak

- ste alergická na elinzanetant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lynkuet, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak

- užívate určité lieky, ktoré zabraňujú správne fungovaniu pečeneového enzýmu CYP3A4. Tieto lieky môžu spôsobiť, že Lynkuet zostane vo vašom tele dlhšie, čo môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov. Príkladmi sú lieky na liečbu infekcií, ako napríklad itakonazol, klaritromycín, ritonavir, kobicistat, alebo lieky na liečbu rakoviny prsníka, ako napríklad ribociklib,
- užívate hormonálnu substitučnú liečbu s estrogénmi (lieky používané na liečbu príznakov nedostatku estrogénu).

Ak si nie ste istá, či takéto lieky užívate, poraďte sa so svojím lekárom.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Iné lieky a Lynkuet

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky získané na lekárske predpis alebo bez predpisu, ako aj voľnopredajné lieky, ako sú vitamíny, výživové doplnky alebo rastlinné lieky.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Lynkuet účinkuje, prípadne môže Lynkuet ovplyvniť účinok týchto liekov. Môže to zahŕňať lieky na:

- liečbu plesňových alebo bakteriálnych infekcií, ako je itakonazol, klaritromycín, erytromycín, ciprofloxacín, flukonazol,
- liečbu infekcie HIV, ako je ritonavir, kobicistat,
- liečbu rakoviny prsníka, ako je ribociklib,
- liečbu vysokého krvného tlaku, bolesti na hrudi a zrýchleného srdcového tepu, ako je verapamil,
- prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii, ako je cyklosporín, takrolimus,
- liečbu dlhodobej bolesti, ako je fentanyl.

Lynkuet a jedlo a nápoje

Kým užívate tento liek, nejedzte grepy ani nepite grepovú šťavu. Je to preto, lebo grep taktiež zabraňuje správne fungovaniu enzýmu CYP3A4 a môže spôsobiť, že Lynkuet zostane vo vašom tele dlhšie. Môže to zvýšiť riziko vedľajších účinkov.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná.

Ak môžete otehotnieť, vy alebo váš partner musíte počas užívania tohto lieku používať účinnú antikoncepčnú metódu, aby ste zabránili otehotneniu. Poraďte sa so svojím lekárom o najlepšej antikoncepčnej metóde pre vás.

Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, prestaňte ho užívať a obráťte sa na svojho lekára.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak počas užívania tohto lieku pociťujete únavu alebo ospalosť, buďte pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obzvlášť opatrná.

Lynkuet obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 71 mg sorbitolu v každej kapsule. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Sorbitol môže zmeniť účinnosť iných liekov užívaných ústami, keď ich užívate v rovnakom čase.

3. Ako užívať Lynkuet

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užívajte jednu dávku (2 kapsuly) tohto lieku každý deň pred spaním.

Poradte sa so svojim lekárom, ak

- tento liek užívate spolu s inými liekmi,
- máte problémy s obličkami.

Váš lekár môže znížiť vašu dennú dávku na iba 1 kapsulu každý deň pred spaním.

Prehltajte kapsulu(-y) celú(-é) s pohárom vody. Kapsulu(-y) nedeľte, nežuňte ani nedrhte kvôli jej olejovej forme.

Ak užijete viac Lynkuetu, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva Lynkuetu môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov alebo zhoršiť ich závažnosť. Ak ste užili príliš veľa tohto lieku, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Lynkuet

Ak ste vynechali dávku pred spaním, ďalšiu naplánovanú dávku užite nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Lynkuet

Neprestávajúce užívať Lynkuet, pokiaľ vám to neodporúči váš lekár. Ak chcete prestať užívať tento liek pred ukončením liečby, najskôr sa poradte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientok so stredne závažnými až závažnými vazomotorickými príznakmi súvisiacimi s menopauzou sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť brucha,
- hnačka,
- závrat,
- únava,
- bolesť hlavy,
- svalové kŕče,
- kožná vyrážka,
- ospalosť.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšenie hladín určitých pečenevých enzýmov (ALT alebo AST),
- zvýšená citlivosť kože na slnko.

U pacientok so stredne závažnými až závažnými vazomotorickými príznakmi spôsobenými adjuvantnou endokrinnou liečbou sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- únava.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- depresia, depresívna nálada,
- hnačka,
- zvýšenie hladín určitých pečenevých enzýmov (ALT),

- závrat,
- vypadávanie vlasov,
- svalové kŕče,
- ospalosť,
- pocit točenia.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšenie hladín určitých pečňových enzýmov (AST),
- zvýšená citlivosť kože na slnko.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lynkuet

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na skladovanie. Uchovávať v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na každom blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lynkuet obsahuje

- Liečivo je elinzanetant. Jedna mäkká kapsula obsahuje 60 mg elinzanetantu.
- Ďalšie zložky sú all-*rac*- α -tokoferol (E 307), kaprilyl(kapronyl)makrogol-glycerol, želatína, glycerol-monokaprylokaprát, monoglycerol-monooleát (E 471), červený oxid železitý (E 172), žltý oxid železitý (E 172), makrogol 400 (E 1521), triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, zmes čiastočne dehydratovaného roztoku sorbitolu (E 420) a glycerolu (E 422), 53 % roztok fosfatidylcholínu v triacylglyceroloch so stredne dlhým reťazcom, polysorbát 80 (E 433), polyvinylacetát-ftalát, propylénglykol (E 1520), oxid titaničitý (E 171).

Viac informácií nájdete pod „Lynkuet obsahuje sorbitol“ v časti 2.

Ako vyzerá Lynkuet a obsah balenia

Mäkké kapsuly (kapsuly) sú nepriehľadné, červené a podlhovasté. Sú označené bielou potlačou „EZN60“.

Dodávajú sa v PVC/PCTFE-hliníkových/PET/papierových blistroch v škatuliach po 24 alebo 60 mäkkých kapsúl alebo ako viacnásobné balenie so 180 (3 balenia po 60) mäkkými kapsulami. Jeden blister obsahuje 6 × 2 kapsuly ako jednotlivé dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer-Hungária Kft.
Tel.: +36 1 487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.