

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lynkuet 60 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 60 mg elinzanetanta.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena mehka kapsula vsebuje 71 mg sorbitola (E 420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

neprozorna rdeča, podolgovata, dolga približno 24 mm in široka 11 mm, z belo natisnjeno oznako »EZN60«

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lynkuet je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih vazomotornih simptomov (VMS):

- povezanih z menopavzo (glejte poglavje 5.1);
- ki jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje, povezano z zdravljenjem raka dojk (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je 120 mg (dve kapsuli po 60 mg) elinzanetanta pred spanjem.

Koristi simptomatskega zdravljenja je treba redno ocenjevati (npr. med rutinskimi zdravstvenimi pregledi in/ali kontrolnimi pregledi, povezanimi z rakom), saj se potreba po zdravljenju pri posameznikah lahko razlikuje ali sčasoma spremeni.

Sočasno dajanje z zmernimi zaviralci CYP3A4

Priporočeni dnevni odmerek elinzanetanta pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 je 60 mg (ena kapsula po 60 mg) pred spanjem (glejte poglavje 4.5). Po prekinitvi jemanja zmernega zaviralca CYP3A4 (po 3 do 5 razpolovnih dobah zaviralca) je treba elinzanetant uporabljati v običajnem odmerku 120 mg enkrat na dan.

Pozabljeni odmerek

Če bolnica pozabi vzeti odmerek, naj naslednji odmerek vzame naslednji dan ob običajnem času. Bolnica ne sme vzeti dveh odmerkov na isti dan, da bi nadomestila pozabljeni odmerek.

Starejše bolnice

Varnost in učinkovitost elinzanetanta pri ženskah, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Za to populacijo ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja.

Okvara jeter

Pri bolnicah z blago (Child-Pugh A) kronično okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Uporabe elinzanetanta se ne priporoča pri bolnicah z zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) kronično okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnicah z zmerno do hudo okvaro ledvic (oGF manj kot 60 ml/min/1,73 m²) je priporočeni dnevni odmerek 60 mg (ena kapsula po 60 mg) elinzanetanta pred spanjem (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnicah z blago okvaro ledvic (oGF 60–89 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Elinzanetant za zdravljenje zmernih do hudih vazomotornih simptomov, ki so povezani z menopavzo ali jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje, ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Lynkuet je za peroralno uporabo.

Kapsule je treba jemati peroralno enkrat na dan pred spanjem.

Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo. Kapsul se ne sme prerezati, žvečiti ali drobiti, ker vsebujejo oljnato raztopino.

Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2), vendar se jih ne sme jemati z grenivko ali sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Potrjena ali domnevna nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zaviralci izoencima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) lahko zmanjšajo očistek elinzanetanta, kar povzroči večjo izpostavljenost zdravilu. Sočasne uporabe elinzanetanta z močnimi zaviralci CYP3A4 se ne priporoča. Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 je treba zmanjšati odmerek elinzanetanta (glejte poglavje 4.5).

Elinzanetant v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka dojk

Uporabo elinzanetanta so ocenili v kombinaciji z dopolnilnim endokrinim zdravljenjem, ki je vključevalo zaviralce aromataze ali tamoksifen, skupaj z agonisti GnRH (gonadotropin sproščujoči hormon) ali brez njih. Odločitev za zdravljenje z elinzanetantom pri ženskah, ki prejemajo zdravila, ki jih niso preskušali v kliničnih študijah, je treba sprejeti glede na individualno oceno razmerja med koristmi in tveganji.

Sočasna uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja z estrogeni za zdravljenje vazomotornih simptomov, povezanih z menopavzo

Sočasne uporabe elinzanetanta in hormonskega nadomestnega zdravljenja z estrogeni niso preučevali, zato se sočasne uporabe ne priporoča. Uporablja se lahko pripravke za lokalno vaginalno uporabo.

Pomožna snov z znanim učinkom

Sorbitol

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na elinzanetant

Elinzanetant se presnavlja s CYP3A4 in je substrat za transportni protein P-glicoprotein (P-gp).

Zaviralci CYP3A4 (snovi, ki povečajo izpostavljenost elinzanetantu)

Sočasno dajanje večkratnih dnevnih odmerkov itakonazola (200 mg), močnega zaviralca CYP3A4 in P-gp, in 120 mg elinzanetanta je povzročilo približno 3,3-kratno povečanje vrednosti C_{max} in med 4,6- do 6,3-kratno povečanje površine pod krivuljo (AUC) elinzanetanta.

Napovedi fizioloških farmakokinetičnih modelov po sočasnem dajanju 120 mg elinzanetanta z zmernim zaviralcem CYP3A4 eritromicinom so pokazale 3-kratno povečanje vrednosti AUC in 2-kratno povečanje vrednosti C_{max} elinzanetanta. Napovedi fizioloških farmakokinetičnih modelov po sočasnem dajanju 60 mg elinzanetanta z zmernim zaviralcem CYP3A4 eritromicinom so pokazale 1,4-kratno povečanje AUC, medtem ko se vrednost C_{max} ni povečala v primerjavi z uporabo 120 mg elinzanetanta v monoterapiji. Napovedi fizioloških farmakokinetičnih modelov po sočasnem dajanju 120 mg elinzanetanta s šibkim zaviralcem CYP3A4 cimetidinom so pokazale 1,5-kratno povečanje vrednosti AUC in 1,3-kratno povečanje vrednosti C_{max} elinzanetanta.

Elinzanetanta se ne sme uporabljati skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itakonazol, klaritromicin, ritonavir, kobicistat ali ribociklib) (glejte poglavje 4.4).

Sočasne uporabe elinzanetanta z grenivko (sokom) se ne priporoča.

Če se elinzanetant uporablja sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, verapamil), je dnevni odmerek 60 mg elinzanetanta (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi šibkih zaviralcev CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

Učinki elinzanetanta na druga zdravila

Elinzanetant je šibek zaviralec CYP3A4. Sočasno dajanje midazolama, ki je občutljiv substrat CYP3A4, in večkratnih dnevnih odmerkov elinzanetanta po 120 mg je povzročilo 1,5-kratno povečanje vrednosti C_{max} in 1,8-kratno povečanje vrednosti AUC midazolama.

Pri sočasnem dajanju elinzanetanta z občutljivimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, fentanil ali takrolimus) je potrebna previdnost. Upoštevati je treba ustrezna priporočila v informacijah o zdravilih za te substrate CYP3A4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Lynkuet je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Lynkuet zanosi, je treba z zdravljenjem prenehati.

Podatkov o uporabi elinzanetanta pri nosečnicah ni ali so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z elinzanetantom uporabljati učinkovito kontracepcijo. Za to populacijo se priporoča uporaba nehormonskih kontracepcijskih sredstev.

Dojenje

Ni znano, ali se elinzanetant/presnovki elinzanetanta izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje elinzanetanta oz. njegovih presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Lynkuet, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu elinzanetanta na plodnost pri človeku ni. V študiji plodnosti pri podganjih samicah elinzanetant ni vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Elinzanetant ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Možna neželena učinka elinzanetanta sta zaspanost in utrujenost. Ženskam je zato treba svetovati, naj bodo previdne pri vožnji ali upravljanju strojev, če med zdravljenjem z elinzanetantom občutijo takšne učinke (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki elinzanetanta ($\geq 5,0$ %) so:

- pri vazomotornih simptomih, povezanih z menopavzo: glavobol (7,8 %) in utrujenost (5,0 %);
- pri vazomotornih simptomih, ki jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje: utrujenost (14,2 %), zaspanost (9,5 %), driska (7,1 %), depresija (6,2 %) in mišični krči (5,2 %).

Preglednica neželenih učinkov

Varnostni profil elinzanetanta temelji na podatkih pri ženskah, ki so prejele vsaj 1 odmerek po 120 mg elinzanetanta:

- 1113 zdravljenih žensk z vazomotornimi simptomi, povezanimi z menopavzo, v treh kliničnih študijah III. faze (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) in eni študiji II. faze (SWITCH-1) in
- 465 zdravljenih žensk z vazomotornimi simptomi, ki jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje, v ločeni klinični študiji III. faze (OASIS 4).

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 1. Razvrščeni so glede na organski sistem po MedDRA. Neželeni učinki so razvrščeni glede na njihovo pogostnost. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	vazomotorni simptomi, povezani z menopavzo	vazomotorni simptomi, ki jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje
Psihiatrične motnje	pogosti		depresija depresivno razpoloženje
Bolezni živčevja	pogosti	omotica glavobol zaspanost	omotica zaspanost vrtočlavica
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu driska	driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti		zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)*
	občasni	zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)* zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)*	zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)*
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj	alopecija
	občasni	preobčutljivostne reakcije na svetlobo*	preobčutljivostne reakcije na svetlobo*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišični krči	mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti		utrujenost
	pogosti	utrujenost	

* glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne reakcije na svetlobo

Glede na združene podatke o varnosti v obdobju do 52 tednov so o preobčutljivostnih reakcijah na svetlobo poročali pri 0,4 % bolnic, ki so jih zdravili z elinzanetantom, in pri 0,1 % bolnic, ki so prejemale placebo.

V študiji OASIS 4 v obdobju do 52 tednov so o fotosenzitivnih reakcijah poročali pri 0,9 % bolnic, zdravljenih z elinzanetantom, in pri 0,6 % bolnic, ki so prejemale placebo.

Zvišane vrednosti ALT in AST

Glede na združene podatke o varnosti v obdobju do 52 tednov so o zvišanih vrednostih ALT poročali pri 0,6 % bolnic, ki so jih zdravili z elinzanetantom, in pri 0,5 % bolnic, ki so prejemale placebo. O zvišanih vrednostih AST so poročali pri 0,4 % bolnic, ki so jih zdravili z elinzanetantom, in pri 0,5 % bolnic, ki so prejemale placebo.

V študiji OASIS 4 v obdobju do 52 tednov so o zvišanih vrednostih ALT poročali pri 1,1 % bolnic, ki so jih zdravili z elinzanetantom, in pri 0,6 % bolnic, ki so prejemale placebo. O zvišanih vrednostih AST so poročali pri 0,6 % bolnic, ki so jih zdravili z elinzanetantom, in pri nobeni bolnici, ki so prejemale placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Enkratne odmerke elinzanetanta do 600 mg so preskušali v kliničnih študijah pri zdravih prostovoljkih.

Neželeni učinki pri večjih odmerkih so bili podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri terapevtskem odmerku, vendar so se pojavljali nekoliko pogosteje in z zmerno višjo intenzivnostjo. Varnost in prenašanje večkratnih odmerkov do 240 mg enkrat na dan pet dni sta bila podobna kot varnost in prenašanje priporočenega dnevnega odmerka 120 mg elinzanetanta.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnico skrbno spremljati ter glede na znake in simptome razmisliti o uvedbi podpornega zdravljenja.

Specifičnega antidota za zdravilo Lynkuet ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga ginekološka zdravila, druga ginekološka zdravila, oznaka ATC: G02CX07

Mehanizem delovanja

Elinzanetant je nehormonski selektivni antagonist receptorjev za nevrokinin 1 (NK-1) in 3 (NK-3). Blokira signalizacijo preko receptorjev NK-1 in NK-3 na nevronih kisleptin/nevrokinin B/dinorfin (KNDy), kar naj bi normaliziralo delovanje nevronov, ki sodelujejo pri uravnavanju telesne temperature in regulaciji spanja.

Farmakodinamični učinki

Po enkratnem peroralnem dajanju elinzanetanta v odmerkih do 5-kratnika največjega priporočenega odmerka niso opazili klinično pomembnega podaljšanja intervala QTc.

Pri zdravih ženskah pred menopavzo, ki so prejemale elinzanetant v obdobju 21 dni, so rezultati pokazali spremembe koncentracij spolnih hormonov v plazmi (tj. z odmerkom povezana znižanja ravni luteinizirajočega hormona, estradiola in progesterona) ter podaljšanje menstrualnega cikla. Spremembe ravni ženskih spolnih hormonov, ki so jih opazili, so skladne s pričakovanimi farmakološkimi učinki elinzanetanta na nevrone kisleptin/nevrokinin B/dinorfin v hipotalamusu.

Pri ženskah po menopavzi so pri zdravljenju z elinzanetantom opazili prehodno znižanje ravni luteinizirajočega hormona (LH). V tej populaciji niso opazili pomembnih sprememb v ravneh estrogena, folikle stimulirajočega hormona (FSH) in testosterona. Ti učinki niso klinično pomembni.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje zmernih do hudih vazomotornih simptomov, povezanih z menopavzo (OASIS 1–3)

Učinkovitost in varnost elinzanetanta za zdravljenje zmernih do hudih vazomotornih simptomov, povezanih z menopavzo, so preučevali v 3 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih, multicentričnih študijah III. faze (OASIS 1, 2 in 3).

V študijah OASIS 1 in 2 je bilo skupno 796 žensk po menopavzi randomiziranih v razmerju 1 : 1 v skupini, ki sta prejemale 120 mg elinzanetanta, oz. placebo enkrat na dan pred spanjem 12 tednov, nato pa mu je sledilo 14-tedensko prejetanje elinzanetanta, tako da je skupno zdravljenje trajalo do 26 tednov. V študiji OASIS 1 in 2 so bile vključene ženske, ki so imele na teden vsaj 50 zmernih do hudih vazomotornih simptomov, vključno z nočnimi vazomotornimi simptomi.

V študiji OASIS 3 je bilo skupno 628 žensk po menopavzi randomiziranih v razmerju 1 : 1 v skupini, ki sta prejemale 120 mg elinzanetanta oz. placebo enkrat na dan pred spanjem 52 tednov. Za vključitev ni bilo zahtevano minimalno število vazomotornih simptomov.

V študijah OASIS 1 in 2 so bile naslednje demografske značilnosti bolnic uravnotežene med skupinama zdravljenja. Povprečna starost žensk je bila 54,6 leta (razpon 40-65 let). Ženske so bile večinoma belopolte (80,4 %), 17,1 % je bilo temnopoltih ali afroameriškega porekla, 0,5 % azijskega porekla in 8,5 % hispanskega ali latinskoameriškega porekla. V študijsko populacijo so bile vključene ženske po menopavzi s spontano amenorejo ≥ 12 zaporednih mesecev (62,1 %), spontano amenorejo/histerektomijo ≥ 6 mesecev s FSH > 40 i.e./l (29,4 %) ali enostransko/bojestransko ooforektomijo (20,6 %). 31,4 % jih je predhodno uporabljalo hormonsko nadomestno zdravljenje.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti v študijah OASIS 1 in 2 sta bila srednja vrednost spremembe pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 4. in 12. tedna, vključno z dnevnimi in nočnimi vazomotornimi simptomi, zabeleženimi v dnevniku vročinskih oblivov (HFDD - hot flash daily diary).

V študijah OASIS 1 in 2 so pri ženskah, zdravljenih z elinzanetantom, v primerjavi s placebom opazili statistično pomembno zmanjšanje pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 4. in 12. tedna. Rezultati spremembe srednje vrednosti pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov v 24 urah iz študij OASIS 1 in 2 so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2: Srednja vrednost spremembe pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 4. in 12. tedna (študiji OASIS 1 in 2)

Parameter	OASIS 1		OASIS 2		Združeni študiji (OASIS 1 in 2)	
	Elinzanetant 120 mg (n = 199)	Placebo (n = 197)	Elinzanetant 120 mg (n = 200)	Placebo (n = 200)	Elinzanetant 120 mg (n = 399)	Placebo (n = 397)
Na 24 ur						
Izhodiščna vrednost						
Srednja vrednost (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)
Sprememba od izhodiščne vrednosti do 4. tedna						
Srednja vrednost 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)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95-% IZ vrednost p ^a	-4,47; -2,10 < 0,0001		-4,40; -1,68 < 0,0001		-4,06; -2,16 < 0,0001 ^b	
Sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna						
Srednja vrednost 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)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95-% IZ vrednost p ^a	-4,81; -1,63 < 0,0001		-4,60; -1,88 < 0,0001		-4,26; -2,13 < 0,0001 ^b	

^a enostranska vrednost p ($\alpha = 0,025$)

^b nominalna vrednost p

IZ: interval zaupanja, LS (least squares): srednja vrednost ocenjena iz mešanega modela metode najmanjših kvadratov za analizo kovariance s ponavljajočimi se meritvami; SD: standardno odstopanje (standard deviation), SE: standardna napaka (standard error)

V študijah OASIS 1 in 2 so pri ženskah, zdravljenih z elinzanetantom, v primerjavi s placebom opazili statistično pomembne rezultate za ključne sekundarne opazovane dogodke:

- zmanjšanje pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 1. tedna;
- zmanjšanje resnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 4. in 12. tedna;
- izboljšanje skupne T-ocene (motnje spanja) po vprašalniku PROMIS SD SF 8b od izhodiščne vrednosti do 12. tedna;
- izboljšanje skupne ocene po vprašalniku MENQOL (kakovost življenja, povezana z menopavzo) od izhodiščne vrednosti do 12. tedna.

Rezultati iz študij OASIS 1 in 2 so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Ključni sekundarni opazovani dogodki (študiji OASIS 1 in 2)

Parameter	OASIS 1		OASIS 2		Združeni študiji (OASIS 1 in 2)	
	Elinzanetant 120 mg (n = 199)	Placebo (n = 197)	Elinzanetant 120 mg (n = 200)	Placebo (n = 200)	Elinzanetant 120 mg (n = 399)	Placebo (n = 397)
Na 24 ur						

Pogostnost vazomotornih simptomov – izhodiščna vrednost						
Srednja vrednost (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)
Pogostnost vazomotornih simptomov – sprememba od izhodiščne vrednosti do 1. tedna						
Srednja vrednost 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)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95-% IZ vrednost p ^a	-3,36; -1,55 < 0,0001		-2,73; -0,58 0,0013		-2,75; -1,31 < 0,0001 ^b	
Resnost vazomotornih simptomov – izhodiščne vrednosti						
Srednja vrednost (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)
Resnost vazomotornih simptomov – sprememba od izhodiščne vrednosti do 4. tedna						
Srednja vrednost LS (SE) ^c	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,04)	-0,56 (0,04)	-0,30 (0,04)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,06)		-0,32 (0,05)	
95-% IZ vrednost p ^a	-0,51; -0,26 < 0,0001		-0,39; -0,11 0,0002		-0,416; -0,22 < 0,0001 ^b	
Resnost vazomotornih simptomov – sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna						
Srednja vrednost LS (SE) ^c	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95-% IZ vrednost p ^a	-0,64; -0,31 < 0,0001		-0,56; -0,20 < 0,0001		-0,55; -0,30 < 0,0001 ^b	
Na 7 dni						
Skupna T-ocena po vprašalniku PROMIS SD SF 8b – izhodiščna vrednost						
Srednja vrednost (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)
Skupna T-ocena po vprašalniku PROMIS SD SF 8b – sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna						
Srednja vrednost 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)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95-% IZ vrednost p ^a	-7,18; -3,98 < 0,0001		-5,77; -2,86 < 0,0001		-6,02; -3,85 < 0,0001 ^b	
Skupna ocena po vprašalniku MENQOL – izhodiščna vrednost						

Srednja vrednost (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)
Skupna ocena po vprašalniku MENQOL – sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna						
Srednja vrednost 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)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95-% IZ vrednost p ^a	-0,64; -0,20 < 0,0001		-0,53; -0,07 0,0059		-0,52; -0,20 < 0,0001 ^b	

^a enostranska vrednost p ($\alpha = 0,025$)

^b nominalna vrednost p

^c poročano na lestvici od 1 (blagi) do 3 (hudi); podatki iz post-hoc analize z uporabo zmernih do hudih VMS

IZ: interval zaupanja, LS (least squares): srednja vrednost ocenjena iz mešanega modela metode najmanjših kvadratov za analizo kovariance s ponavljajočimi se meritvami; MENQOL: kakovost življenja, povezana z menopavzo (menopause-specific quality of life), PROMIS SD SF 8b: informacijski sistem za spremljanje motenj spanja, o katerih poročajo bolnice; krajši obrazec 8b (patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b)SD: standardno odstopanje (standard deviation), SE: standardna napaka (standard error)

Zdravljenje zmernih do hudih vazomotornih simptomov, ki jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje (študija OASIS 4)

Učinkovitost in varnost elinzanetanta za zdravljenje zmernih do hudih vazomotornih simptomov, ki jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje, so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični študiji III. faze (OASIS 4) pri ženskah z rakom dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji ali z visokim tveganjem za njegov pojav. Skupno 474 žensk je bilo randomiziranih v razmerju 2 : 1 za 12-tedensko prejemanje 120 mg elinzanetanta ali placeba enkrat na dan pred spanjem, ki mu je sledilo 40-tedensko prejemanje elinzanetanta, tako da je skupno zdravljenje z elinzanetantom trajalo do 52 tednov. Od teh žensk jih je imelo 473 raka dojke v anamnezi, 1 ženska pa je imela visoko tveganje za pojav raka dojke. V študijo OASIS 4 so bile vključene ženske, ki so imele vsaj 35 zmernih do hudih vazomotornih simptomov na teden, vključno z nočnimi vazomotornimi simptomi. Vse ženske so sočasno prejemale dopolnilno endokrino zdravljenje s tamoksifenom (55,4 %) ali zaviralci aromataze (44,6 % npr. anastrozol), bodisi z uporabo analogov GnRH ali brez.

Demografske značilnosti bolnic so bile uravnotežene med skupinama zdravljenja. Povprečna starost žensk je bila 51,0 leta (razpon 28-70 let), pri čemer je bilo 18 žensk (3,8 %) starih 65 let ali več. Ženske so bile večinoma belopolte (88,2 %), 1,5 % je bilo temnopoltih ali afroameriškega porekla, 0,4 % azijskega porekla in 2,5 % hispanskega ali latinskoameriškega porekla. Študijska populacija je vključevala ženske s predhodno histerektomijo (12,4 %) ali predhodno enostransko-/obojestransko ooforektomijo (12,2 %).

Od 474 žensk je bilo 321 (67,7 %) razvrščenih med ženske, ki niso v rodni dobi, 153 (32,3 %) pa med ženske v rodni dobi. Pri ženskah, ki so bile razvrščene med ženske v rodni dobi, je bila zahtevana uporaba visoko učinkovite kontracepcijske metode.

Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila srednja vrednost spremembe pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 4. in 12. tedna, vključno z dnevnimi in nočnimi vazomotornimi simptomi s pomočjo vsakodnevnega vodenja dnevnika vročinskih oblivov.

V študiji OASIS 4 so pri ženskah, zdravljenih z elinzanetantom, v primerjavi s placebom opazili statistično pomembno zmanjšanje pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 4. in 12. tedna, s stabilnim učinkom do 50. tedna. Rezultati spremembe

srednje vrednosti pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov na 24 ur iz študije OASIS 4 so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Sprememba srednje vrednosti pogostnosti zmernih do hudih vazomotornih simptomov od izhodiščne vrednosti do 4. in 12. tedna (študija OASIS 4)

Parameter	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (n = 316)	Placebo (n = 158)
Na 24 ur		
Izhodiščna vrednost		
Srednja vrednost (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Sprememba od izhodiščne vrednosti do 4. tedna		
Srednja vrednost LS (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-3,48 (0,44)	
95-% IZ	-4,35; -2,61	
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna		
Srednja vrednost LS (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebom (SE)	-3,38 (0,43)	
95-% IZ	-4,21; -2,54	
Vrednost p ^a	< 0,0001	

^a enostranska vrednost p ($\alpha = 0,025$)

IZ: interval zaupanja, LS (least squares): srednja vrednost ocenjena iz mešanega modela metode najmanjših kvadratov za analizo kovariance s ponavljajočimi se meritvami; SD: standardno odstopanje (standard deviation), SE: standardna napaka (standard error)

V študiji OASIS 4 so pri ženskah, zdravljenih z elinzanetantom, v primerjavi s placebom opazili statistično pomembne rezultate za ključne sekundarne opazovane dogodke:

- izboljšanje skupne T-ocene (motnje spanja) po vprašalniku PROMIS SD SF 8b od izhodiščne vrednosti do 12. tedna;
- izboljšanje skupne ocene po vprašalniku MENQOL (kakovost življenja, povezana z menopavzo) od izhodiščne vrednosti do 12. tedna.

Rezultati iz študije OASIS 4 so bili skladni z rezultati pri bolnicah z zmernimi do hudimi vazomotornimi simptomi, povezanimi z menopavzo (študiji OASIS 1 in 2). Rezultati ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov iz študije OASIS 4 so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Ključni sekundarni opazovani dogodki (študija OASIS 4)

Parameter	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (n = 316)	Placebo (n = 158)
Na 7 dni		
Skupna T-ocena po vprašalniku PROMIS SD SF 8b – izhodiščna vrednost		
Srednja vrednost (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna		
Srednja vrednost LS (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95-% IZ	-7,49; -4,75	
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Skupna ocena po vprašalniku MENQOL – izhodiščna vrednost		
Srednja vrednost (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna		
Srednja vrednost LS (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Razlika v srednjih vrednostih LS v primerjavi s placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95-% IZ	-0,88; -0,48	
Vrednost p ^a	< 0,0001	

^a enostranska vrednost p ($\alpha = 0,025$)

IZ: interval zaupanja, LS (least squares): srednja vrednost ocenjena iz mešanega modela metode najmanjših kvadratov za analizo kovariance s ponavljajočimi se meritvami; MENQOL: kakovost življenja, povezana z menopavzo (menopause-specific quality of life), PROMIS SD SF 8b: informacijski sistem za spremljanje motenj spanja, o katerih poročajo bolnice; krajši obrazec 8b (patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b), SD: standardno odstopanje (standard deviation), SE: standardna napaka (standard error)

Varnost elinzanetanta za endometrijo

Varnost elinzanetanta za endometrijo so primarno ocenili v klinični študiji OASIS 3 s transvaginalnim ultrazvokom in 142 biopsijami endometrija po 52 tednih zdravljenja z elinzanetantom. Transvaginalni ultrazvok ni pokazal povečanja debeline endometrija. Pri biopsijah endometrija niso ugotovili primerov hiperplazije ali malignosti endometrija.

Varnost elinzanetanta za dojke

V študiji OASIS 4 v obdobju do 52 tednov je bila stopnja ponovitve raka dojke 0,4 % pri bolnicah, ki so uporabljale tamoksifen in 1,9 % pri bolnicah, ki so uporabljale zaviralce aromataze, v primerjavi s 3,4 % oziroma 2,1 % v objavljeni literaturi.

Varnost elinzanetanta za kosti

Varnost elinzanetanta za kosti so ocenili pri 343/628 žensk v klinični študiji OASIS 3, in sicer z merjenjem mineralne gostote kosti. Po 52 tednih zdravljenja z elinzanetantom je bila opažena srednja vrednost odstotne spremembe mineralne gostote kosti od izhodiščne vrednosti primerljiva z vrednostmi pri placebo in v okviru pričakovanih letnih sprememb, povezanih s starostjo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lynkuet za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje zmernih do hudih vazomotornih simptomov, povezanih z menopavzo ali z dopolnilnim endokrinim zdravljenjem raka dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Elinzanetant mehke želatinske kapsule kažejo povečanje $C_{\max}$ sorazmerno z odmerkom, če so odmerki v razponu od 25 mg do 600 mg. Povečanje AUC je sorazmerno z odmerkom, če so odmerki v razponu od 25 mg do 120 mg, in več kot sorazmerno z odmerkom, če so v razponu od 160 mg do 600 mg.

Koncentracije elinzanetanta v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene 5–7 dni po vsakodnevnom odmerjanju, z < 2-kratnim kopičenjem.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost elinzanetanta je 52 %.

Uživanje 120 mg elinzanetanta s hrano zmanjša $C_{\max}$ za 60–70 % in $AUC_{(0-24)}$ za 20–40 %, vendar učinka na AUC ni bilo opaziti. $T_{\max}$ se je z 1–1,5 ure v pogojih na tešče podaljšal na 3–4 ure po obroku. Ni pričakovano, da bi hrana klinično pomembno vplivala na učinkovitost. Zdravilo Lynkuet se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Vezava elinzanetanta na beljakovine v plazmi je visoka (> 99 %), zanjo pa je značilno cirkadiano nihanje. Razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi je med 0,6 in 0,7. Srednja vrednost volumna porazdelitve elinzanetanta po intravenskem dajanju v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je 137 l, kar kaže na obsežno ekstravaskularno porazdelitev. Klinične študije pozitronske emisijske tomografije (PET) so pokazale izpostavljenost elinzanetanta v človeških možganih.

Biotransformacija

Elinzanetant se primarno presnavlja s CYP3A4, pri čemer nastanejo 3 aktivni presnovki (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). Elinzanetant se v manjši meri presnavlja tudi s CYP3A5 in UDP-glukuroniltransferazami. Aktivni presnovki imajo podobno afiniteto za humane receptorje NK-1 in NK-3 v primerjavi z elinzanetantom in prispevajo < 50 % farmakološkega učinka. Razmerje teh presnovkov glede na izhodiščno učinkovino v plazmi je približno 0,39.

Izločanje

Elinzanetant se v glavnem izloča s presnovo. Očistek elinzanetanta po enkratnem intravenskem odmerku je 8,77 l/h. Po peroralnem dajanju elinzanetanta se je približno 90 % odmerka izločilo z blatom (večinoma v obliki presnovkov) in manj kot 1 % z urinom. Pri ženskah z vazomotornimi simptomi je razpolovna doba elinzanetanta približno 45 ur po večkratnih odmerkih, pri zdravih prostovoljkih pa 11,2 do 33,8 ur po enkratnem odmerku.

Prenašalec

Elinzanetant je *in vitro* substrat za prenašalno beljakovino P-glikoprotein (P-gp). Klinično pomembnega medsebojnega delovanja z zaviralci in induktorji P-gp ni pričakovati, ker so membrane visoko prepustne za elinzanetant in ker se v glavnem izloča s presnovo.

Okvara jeter

V klinični farmakokinetični študiji se je po večkratnem odmerjanju 120 mg elinzanetanta pri bolnicah z blago kronično okvaro jeter (Child-Pugh A) srednja vrednost $C_{\max}$ elinzanetanta povečala za 1,2-krat, vrednost $AUC_{(0-24)}$ pa za 1,5-krat v primerjavi z zdravimi prostovoljkami z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnicah z zmerno kronično okvaro jeter (Child-Pugh B) sta se srednja vrednost $C_{\max}$ in vrednost $AUC_{(0-24)}$ elinzanetanta povečali za 2,3-krat.

Elinzanetanta niso preučevali pri bolnicah s hudo kronično okvaro jeter (Child-Pugh C).

Okvara ledvic

V klinični farmakokinetični študiji se je po enkratnem odmerjanju 120 mg elinzanetanta pri bolnicah z zmerno (oGF 30–59 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic srednja vrednost $C_{\max, \text{unbound}}$ elinzanetanta povečala za 2,3-krat, vrednost AUC_{unbound} pa se je povečala za 2,2-krat. Pri bolnicah s hudo (oGF manj kot 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic sta se srednja vrednost $C_{\max, \text{unbound}}$ in AUC_{unbound} elinzanetanta povečali za 1,9-krat.

Elinzanetanta niso preučevali pri bolnicah s končno odpovedjo ledvic (oGF < 15 ml/min/1,73 m²).

Vpliv starosti, rase in telesne mase

Starost (22 do 75 let), rasa (bela, črna ali afroameriška, azijska) in telesna masa (45 do 129 kg) nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko elinzanetanta

Zaviralni in induksijski potencial na encime in prenašalce

Študije *in vitro* so pokazale, da je elinzanetant pri maksimalnih črevesnih koncentracijah zaviralec CYP3A4 ter prenašalcev P-glikoproteina in BCRP. Pri maksimalnih koncentracijah v portalni veni je elinzanetant zaviralec OATP1B1 in 1B3. Pri maksimalnih sistemskih koncentracijah je elinzanetant neposredni in časovno odvisen zaviralec CYP3A4 ter zaviralec prenašalcev P-glikoproteina, BCRP, OATP1B3 in MATE1. Elinzanetant pri klinično ustreznih koncentracijah ni induktor AhR, CAR ali PXR.

Izvedene so bile klinične študije, ki so preučevale zaviralni potencial elinzanetanta na CYP3A4 (enkratno in ponavljajoče se odmerjanje elinzanetanta) ter prenašalce P-glikoproteina (dabigatran eteksilat) ter BCRP, OATP1B1 in 1B3 (rosuvastatin). Elinzanetant je šibek zaviralec CYP3A4, pri čemer se midazolam uporablja kot indeksni substrat ($C_{\max}$ se je povečala za 1,1- do 1,5-krat, AUC pa za 1,4- do 1,8-krat). Elinzanetant ni vplival na farmakokinetiko dabigatran eteksilata, ki je bil uporabljen kot referenčni substrat P-glikoproteina. Elinzanetant je povečal farmakokinetiko rosuvastatina (substrat BCRP, OATP1B1 in 1B3) za 1,2- do 1,3-krat.

Za MATE1 ni bila izvedena namenska klinična študija DDI. Vendar pa v klinični študiji pri supraterepevtskih odmerkih 600 mg niso opazili vpliva na očistek kreatinina. Na splošno to kaže, da opaženi potencial interakcij *in vitro* ni klinično pomemben.

V študiji OASIS 4 so odvzeli redke vzorce krvi in raziskali koncentracije tamoksifena in njegovih presnovkov (N-desmetiltamoksifen, 4-hidroksitamoksifen in endoksifen). Pri sočasni uporabi z elinzanetantom niso opazili vpliva na plazemske koncentracije tamoksifena in njegovih presnovkov (N-desmetiltamoksifen, 4-hidroksitamoksifen in endoksifen) v stanju dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, fototoksičnosti, genotoksičnosti in možnosti zlorabe ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Sistemska toksičnost

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so izvedli pri podganah in opicah cynomolgus. Pri podganih samicah je 4-tedensko dnevno dajanje elinzanetanta v odmerkih, ki predstavljajo 40-kratnik vrednosti $AUC_{(0-24)}$ pri terapevtskem odmerku za človeka, pokazalo mucifikacijo vaginalnega epitelijskega, atrofijo maternice in persistentno število rumenih teles.

V eni 13-tedenski študiji na podganah z odmerjanjem dvakrat na dan je dnevno dajanje elinzanetanta v odmerkih, ki predstavljajo 4-kratnik (samci) oz. 7-kratnik (samice) vrednosti $AUC_{(0-24)}$ pri terapevtskem odmerku za človeka, povzročilo nehotno krčenje mišic od 24. dneva pri 10/88 živali, ki so kasneje od 34. dneva imele tudi konvulzije. V isti študiji je dnevno dajanje elinzanetanta v odmerkih, ki so enaki ali večji od 16-kratnika vrednosti $AUC_{(0-24)}$ pri terapevtskem odmerku za človeka, pokazalo degeneracijo in nekrozo skeletnih mišic. Konvulzije so opazili tudi v 2-letni študiji na podganah, pri odmerkih, ki so enaki ali večji od 20-kratnika vrednosti $AUC_{(0-24)}$ pri terapevtskem odmerku za človeka.

Pri opicah cynomolgus je 39-tedensko vsakodnevno dajanje elinzanetanta z odmerjanjem dvakrat na dan v odmerkih 60 mg/kg/dan ali več pokazalo zmanjšano ciklično delovanje jajčnikov. V isti študiji je uporaba elinzanetanta v odmerkih 80 mg/kg/dan ali več povzročila drisko. Driske niso opazili pri odmerku manjšem od 60 mg/kg/dan, kljub 1,8-krat večji sistemski izpostavljenosti.

Embriotoksičnost/teratogenost/škodljiv vpliv na razmnoževanje

V študijah embriofetalnega razvoja z elinzanetantom pri podganah in kuncih ni bilo dokazov o embriofetalni toksičnosti pri odmerkih, ki so povzročili 16-krat oz. 1-krat večjo izpostavljenost kot $AUC_{(0-24)}$ pri terapevtskem odmerku za človeka.

V študiji plodnosti podganih samic in zgodnjega embrionalnega razvoja so opazili povečan odstotek izgube zarodka pred implantacijo in po implantaciji, kar je pomenilo manjše leglo, ter nižjo telesno maso ploda pri odmerku, ki je povzročil do 16-krat večje vrednosti $AUC_{(0-24)}$ kot pri terapevtskem odmerku za človeka. Teh učinkov niso opazili po odmerjanju, ki je povzročilo 4-krat večji $AUC_{(0-24)}$ kot pri terapevtskem odmerku za človeka.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri samicah F_0 opazili izgubo po implantaciji, podaljšanje gestacije, zapoznelo kotitev in distocijo, hkrati pa tudi nižjo telesno maso mladičev pri odmerkih, ki so povzročili do 23-krat večji $AUC_{(0-24)}$ kot pri terapevtskem odmerku za človeka (varnostni faktor 6,7 pri ravni brez opaženih škodljivih učinkov (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level). Na 5. postnatalni dan so opazili povečanje celokupne izgube legla in ustrezno zmanjšanje preživetja mladičev v razponu terapevtske izpostavljenosti pri človeku.

Po dajanju radioaktivno označenega elinzanetanta podganam v laktaciji se je približno 6 % odmerka elinzanetanta izločilo v materino mleko.

Pri samicah podgan so pri uporabi klinično pomembnih odmerkov opazili zmanjšanje tvorbe mleka.

Rakotvornost

V 2-letni študiji rakotvornosti elinzanetanta pri podganah so poročali o povečanju števila novotvorb v maternici in limfomov. Te ugotovitve so bile zabeležene pri odmerku, ki je bil najmanj 29-krat večji od celokupne vrednosti $AUC_{(0-24)}$ pri terapevtskem odmerku za človeka, zato niso klinično pomembne. Teh učinkov niso opazili pri odmerku, ki je predstavljal 7-kratnik celokupne vrednosti $AUC_{(0-24)}$ pri terapevtskem odmerku za človeka. Povečana pojavnost novotvorb v maternici pri starejših podganah, ki so bile v fazi reproduktivnega staranja z izrazitim zmanjšanjem telesne mase, je podobna učinkom, ki so jih opazili v študijah prehranske omejitve pri podganah, in pri kronični, z zdravili povzročeni hipoprolaktinemiji, tj. načinu delovanja, značilnem za podgane, ki ni pomemben za ljudi.

V 26-tedenski študiji rakotvornosti elinzanetanta pri transgenih miših niso opazili z zdravilom povezanih novotvorb pri odmerkih do največ 3-kratnika (pri samcih) oz. 2-kratnika (pri samicah) vrednosti $AUC_{(0-24)}$ kot pri terapevtskem odmerku za človeka.

Ocena tveganja za okolje

Študije za oceno tveganja za okolje so pokazale, da elinzanetant lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vseracemni- α -tokoferol (E 307)
makrogolglicerol kaprilat kaprinat
glicerol monokaprilat monokaprinat
glicerilmonooleat (E 471)
polisorbat 80 (E 433)

Ovojnica kapsule

želatina
mešanica sorbitola, tekoči, delno dehidratirani (E 420) in glicerola (E 422)
rdeči železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
srednjeveržni nasičeni trigliceridi
53-% raztopina fosfatidilholina v srednjeveržnih nasičenih trigliceridih
titanov dioksid (E 171)

Tiskarsko črnilo

makrogol 400 (E 1521)
polivinil acetatftalat
propilenglikol (E 1520)
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE-aluminija/PET/papirja, ki vsebuje 12 mehkih kapsul (6×2 za posamezni odmerek).

Eno pakiranje vsebuje 24 ali 60 mehkih kapsul.

Eno večkratno pakiranje vsebuje 180 (3 pakiranja po 60) mehkih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 mehke kapsule
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 mehke kapsule
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 mehke kapsule

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – VEČKRATNO PAKIRANJE (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Lynkuet 60 mg mehke kapsule
elinzanetant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg elinzanetanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehka kapsula (kapsula)

Večkratno pakiranje: 180 (3 pakiranja po 60) mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Kapsul ne režite, žvečite ali drobite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1991/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lynkuet

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – VMESNO PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Lynkuet 60 mg mehke kapsule
elinzanetant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg elinzanetanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehka kapsula (kapsula)

Del 3-mesečnega pakiranja, vsebuje 60 mehkih kapsul. Ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Kapsul ne režite, žvečite ali drobite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1991/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lynkuet

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Lynkuet 60 mg mehke kapsule
elinzanetant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg elinzanetanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehka kapsula (kapsula)

24 mehkih kapsul

60 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Kapsul ne režite, žvečite ali drobite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lynkuet

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

Lynkuet 60 mg kapsule
elinzanetant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lynkuet 60 mg mehke kapsule elinzanetant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lynkuet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lynkuet
3. Kako jemati zdravilo Lynkuet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lynkuet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lynkuet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lynkuet vsebuje učinkovino elinzanetant. Zdravilo Lynkuet je nehormonsko zdravilo.

Uporablja se za zdravljenje **zmernih do hudih vazomotornih simptomov**:

- povezanih z menopavzo;
- ki jih povzroča zdravljenje raka dojke, imenovano dopolnilno endokrino zdravljenje.
To vključuje antihormonska zdravila (kot sta tamoksifen ali anastrozol), ki preprečujejo ponovni pojav raka po protitumorskem zdravljenju.

Vazomotorni simptomi so nenadni občutki toplote ali močne vročine, predvsem v predelu obraza, vratu in prsnega koša, ter znojenje podnevi in ponoči, imenovano tudi vročinski oblivi ali nočno znojenje.

Kako deluje zdravilo Lynkuet

Učinkovina v zdravilu Lynkuet, elinzanetant, deluje tako, da zavre delovanje določenih živčnih celic v možganih, imenovanih nevroni kipeptin/nevrokinin B/dinorfin, ki sodelujejo pri uravnavanju telesne temperature in spanja. Z zaviranjem teh živčnih celic zdravilo Lynkuet pomaga uravnavati vročinske oblivi in nočno znojenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lynkuet

Ne jemljite zdravila Lynkuet če

- ste alergični na elinzanetant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lynkuet se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če

- jemljete določena zdravila, ki preprečujejo pravilno delovanje jetrnega encima CYP3A4. Ta zdravila lahko povzročijo daljše zadrževanje zdravila Lynkuet v telesu, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke. To so na primer zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb, kot so itakonazol, klaritromicin, ritonavir, kobicistat, ali zdravila za zdravljenje raka dojke, kot je ribociklib;
- če jemljete hormonsko nadomestno zdravljenje z estrogenom (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogenov).

Če niste prepričani, ali uporabljate takšna zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Lynkuet

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila na recept ali brez recepta ter vitamine, prehranska dopolnila ali zdravila rastlinskega izvora.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Lynkuet oziroma lahko zdravilo Lynkuet vpliva na delovanje drugih zdravil. To lahko vključuje zdravila za:

- zdravljenje glivičnih ali bakterijskih okužb, na primer itakonazol, klaritromicin, eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol;
- zdravljenje okužb z virusom HIV, na primer ritonavir, kobicistat;
- zdravljenje raka dojke, na primer ribociklib;
- zdravljenje visokega krvnega tlaka, bolečine v prsnem košu in hitrega bitja srca kot je verapamil;
- preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi, na primer ciklosporin, takrolimus;
- zdravljenje dolgotrajne bolečine, na primer fentanil.

Zdravilo Lynkuet skupaj s hrano in pijačo

Dokler jemljete to zdravilo, ne jejte grenivke in ne pijte soka grenivke. Grenivka namreč tudi preprečuje pravilno delovanje encima CYP3A4 in lahko povzroči daljše zadrževanje zdravila Lynkuet v telesu. To lahko poveča tveganje za neželene učinke.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Če ste v rodni dobi, morate vi ali vaš partner med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo za preprečevanje nosečnosti. Posvetujte se z zdravnikom o za vas najbolj primerni kontracepcijski metodi.

Če zanosite med jemanjem tega zdravila, ga prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom.

Če dojite ali nameravate začeti dojit, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med jemanjem tega zdravila utrujeni ali zaspani, bodite izredno previdni pri upravljanju vozil in strojev.

Zdravilo Lynkuet vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 71 mg sorbitola v eni kapsuli. Sorbitol je vir fruktoze. Sorbitol lahko vpliva na delovanje drugih peroralnih zdravil, ki jih jemljete sočasno.

3. Kako jemati zdravilo Lynkuet

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vzemite en odmerek (2 kapsuli) zdravila vsak dan pred spanjem.

Posvetujte se z zdravnikom, če

- jemljete to zdravilo skupaj z drugimi zdravili
- imate težave z ledvicami

Zdravnik lahko zmanjša dnevni odmerek na le 1 kapsulo na dan pred spanjem.

Kapsulo oz. kapsule pogoltnite cele, s kozarcem vode. Kapsul ne režite, žvečite ali drobite, ker imajo oljnato sestavo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lynkuet, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Lynkuet, se lahko poveča verjetnost pojava neželenih učinkov ali so ti bolj resni. Če ste vzeli prevelik odmerek tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lynkuet

Če ste pozabili vzeti odmerek pred spanjem, vzemite naslednji odmerek naslednji dan ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpušeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lynkuet

Ne prenehajte jemati zdravila Lynkuet, razen če vam to naroči zdravnik. Če se odločite, da boste prenehali jemati to zdravilo pred zaključkom predpisanega zdravljenja, se najprej posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Pri bolnicah z zmernimi do hudimi vazomotornimi simptomi, povezanimi z menopavzo, so opazili naslednje neželene učinke:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic)

- bolečine v trebuhu
- driska
- omotica
- utrujenost
- glavobol
- mišični krči
- kožni izpuščaj
- zaspanost

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnic)

- zvišanje ravni določenih jetrnih encimov (ALT ali AST)
- povečana občutljivost kože za sonce

Pri bolnicah z zmernimi do hudimi vazomotornimi simptomi, ki jih povzroča dopolnilno endokrino zdravljenje, so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic)

- utrujenost

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic)

- depresija, depresivno razpoloženje
- driska

- zvišanje ravni določenih jetrnih encimov (ALT)
- omotica
- izguba las
- mišični krči
- zaspanost
- vrtoglavica

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic)

- zvišanje ravni določenih jetrnih encimov (AST)
- povečana občutljivost kože za sonce

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lynkuet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vsakem pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lynkuet

- Učinkovina je elinzanetant. Ena mehka kapsula vsebuje 60 mg elinzanetanta.
- Druge sestavine zdravila so vseracemni- α -tokoferol (E 307), makrogolglicerol kaprilat kaprinat, želatina, glicerol monokaprilat monokaprinat, glicerilmonooleat (E 471), rdeči železov oksid (E 172), rumeni železov oksid (E 172), makrogol 400 (E 1521), srednjeveržni nasičeni trigliceridi, mešanica delno dehidratiranega tekočega sorbitola (E 420) in glicerola (E 422), 53-% raztopina fosfatidilholina v srednjeveržnih nasičenih trigliceridih, polisorbit 80 (E 433), polivinil acetatftalat, propilenglikol (E 1520), titanov dioksid (E 171).

Za več informacij glejte »Zdravilo Lynkuet vsebuje sorbitol« v poglavju 2.

Izgled zdravila Lynkuet in vsebina pakiranja

Mehke kapsule (kapsule) so neprozorne, rdeče in podolgovate. Označene so z belo natisnjeno oznako »EZN60«.

Na voljo so v pretisnih omotih iz PVC/PCTFE-aluminija/PET/papirja v škatlah, ki vsebujejo 24 ali 60 mehkih kapsul, ali večkratnem pakiranju, ki vsebuje 180 (3 pakiranja po 60) mehkih kapsul. En pretisni omot vsebuje 6 × 2 kapsuli za posamezni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG

51368 Leverkusen
Nemčija

Proizvajalec

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.