

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lynkuet 60 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 60 mg elinzanetant.

Hjälpämne med känd effekt

Varje mjuk kapsel innehåller 71 mg sorbitol (E 420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel (kapsel)

Ogenomskinligt röd, avlång, cirka 24 mm lång och 11 mm i diameter, märkt med "EZN60" i vitt tryck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lynkuet är avsett för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS):

- förknippade med menopaus (se avsnitt 5.1)
- orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad daglig dos är 120 mg (två 60 mg kapslar) elinzanetant som tas vid sänggående.

Nyttan med symtomatisk behandling ska bedömas regelbundet (t.ex. i samband med rutinvård och/eller uppföljande cancervård) eftersom behovet av behandling kan variera mellan olika personer eller förändras över tid.

Samtidig administrering med måttliga CYP3A4-hämmare

Rekommenderad daglig dos vid användning med måttliga CYP3A4-hämmare är 60 mg (en 60 mg kapsel) elinzanetant vid sänggående (se avsnitt 4.5). Efter utsättning av den måttliga hämmaren (efter 3 till 5 halveringstider för hämmaren) bör elinzanetant användas i normal dos på 120 mg en gång dagligen.

Glömd dos

Om en dos glöms bort ska nästa dos tas nästa dag enligt schemat.

Patienten ska inte ta 2 doser på samma dag för att kompensera för glömd dos.

Äldre

Säkerhet och effekt för elinzanetant för kvinnor över 65 år har inte fastställts. Ingen dosrekommendation kan ges för denna population.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt (Child-Pugh A) kroniskt nedsatt leverfunktion.

Elinzanetant rekommenderas inte för användning till patienter med måttligt (Child-Pugh B) eller svårt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

För patienter med måttligt till svårt (eGFR mindre än 60 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion är den rekommenderade dagliga dosen 60 mg (en 60 mg kapsel) elinzanetant vid sänggåendet (se avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av elinzanetant i den pediatrika populationen för indikationen måttliga till svåra VMS förknippade med menopaus eller orsakade av adjuvant endokrin behandling.

Administreringssätt

Lynkuet är avsett för oral användning.

Kapslarna ska tas oralt en gång dagligen vid sänggående.

Kapslarna ska sväljas hela med vatten. Kapslarna ska inte delas, tuggas eller krossas eftersom de innehåller en fet lösning.

Kapslarna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2), men ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd eller misstänkt graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning med andra läkemedel

Hämmare av cytokrom P450-isoformen 3A4 (CYP3A4) kan minska clearance av elinzanetant vilket leder till högre exponering. Samtidig användning av elinzanetant med starka CYP3A4-hämmare rekommenderas inte. Vid samtidig användning med måttliga CYP3A4-hämmare ska dosen av elinzanetant sänkas (se avsnitt 4.5).

Elinzanetant i kombination med andra bröstcancerbehandlingar

Användning av elinzanetant har utvärderats i kombination med adjuvant endokrin behandling bestående av aromatashämmare eller tamoxifen, med eller utan GnRH-agonister. Ett beslut att behandla kvinnor med elinzanetant som får andra läkemedel än de som har utvärderats i kliniska studier ska baseras på en individuell nytta-riskbedömning.

Samtidig användning av hormonersättningsbehandling (MHT) med östrogener för behandling av VMS associerade med menopaus

Samtidig användning av elinzanetant och MHT med östrogener har inte studerats, och därför

rekommenderas inte samtidig användning. Lokal vaginal östrogenbehandling kan användas.

Hjälpämnen med känd effekt

Sorbitol

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på elinzanetant

Elinzanetant metaboliseras via CYP3A4 och är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein (P-gp).

CYP3A4-hämmare (substanser som ökar exponeringen för elinzanetant)

Samtidig administrering av flera dagliga doser av itraconazol (200 mg), en stark CYP3A4- och P-gp-hämmare, och elinzanetant 120 mg resulterade i en cirka 3,3-faldig ökning av C_{max} och en mellan 4,6-faldig och 6,3-faldig ökning av arean under kurvan (AUC) för elinzanetant.

Fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) simuleringar efter samtidig administrering av 120 mg elinzanetant med den måttliga CYP3A4-hämmaren erytromycin visade en 3-faldig ökning av AUC och en 2-faldig ökning av C_{max} för elinzanetant. PBPK-simuleringar efter samtidig administrering av 60 mg elinzanetant med den måttliga CYP3A4-hämmaren erytromycin visade en 1,4-faldig ökning av AUC och ingen ökning av C_{max} jämfört med enbart 120 mg elinzanetant. PBPK-simuleringar efter samtidig administrering av 120 mg elinzanetant med den svaga CYP3A4-hämmaren cimetidin visade en 1,5-faldig ökning av AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för elinzanetant.

Elinzanetant ska inte användas tillsammans med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, klaritromycin, ritonavir, kobicistat eller ribociklib) (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av elinzanetant med grapefrukt (juice) rekommenderas inte.

Vid samtidig användning med måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, ciprofloxacin, flukonazol, verapamil) är den dagliga dosen av elinzanetant 60 mg (se avsnitt 4.2).

Ingen dosjustering krävs för svaga CYP3A4-hämmare.

Effekter av elinzanetant på andra läkemedel

Elinzanetant är en svag hämmare av CYP3A4. Samtidig administrering av midazolam, ett känsligt substrat för CYP3A4, och flera dagliga doser av elinzanetant 120 mg resulterade i en cirka 1,5-faldig ökning av C_{max} och en 1,8-faldig ökning av AUC för midazolam.

Försiktighet krävs vid samtidig administrering av elinzanetant och känsliga CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. ciklosporin, fentanyl eller takrolimus). Relaterade rekommendationer i produktinformationen för dessa CYP3A4-substrat ska följas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lynkuet är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Om en kvinna blir gravid under användning av Lynkuet ska behandlingen sättas ut.

Det finns inga eller begränsade data från användningen av elinzanetant hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen. Icke-hormonella preventivmedel rekommenderas för denna population.

Amning

Det är okänt om elinzanetant/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att elinzanetant/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Lynkuet efter att man tagit hänsyn till fördelarna med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om elinzanetants effekt på fertiliteten hos människa. I fertilitetsstudien på honrättor påverkade elinzanetant inte fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Elinzanetant har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Somnolens och trötthet är potentiella biverkningar av elinzanetant. Kvinnor bör därför rådas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner om de upplever sådana biverkningar under behandling med elinzanetant (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ($\geq 5\%$) av elinzanetant var:

- för VMS förknippade med menopaus: huvudvärk (7,8 %) och trötthet (5,0 %)
- för VMS orsakad av adjuvant endokrin behandling: trötthet (14,2 %), somnolens (9,5 %), diarré (7,1 %), depression (6,2 %) och muskelspasm (5,2 %).

Biverkningar i tabellform

Säkerhetsprofilen för elinzanetant bygger på data från kvinnor som fått minst 1 dos på 120 mg elinzanetant:

- 1 113 behandlade kvinnor med VMS förknippade med menopaus i 3 kliniska fas III-studier (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) och 1 klinisk fas II-studie (SWITCH-1) och
- 465 behandlade kvinnor med VMS orsakade av adjuvant endokrin behandling i en separat klinisk fas III-studie (OASIS 4).

Biverkningarna anges i tabell 1. De klassificeras i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem.

Biverkningarna grupperas efter frekvens. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens	VMS förknippade med menopaus	VMS orsakade av adjuvant endokrin behandling
Psykiatriska tillstånd	Vanliga		Depression Nedstämdhet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Yrsel Somnolens Vertigo
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta Diarré	Diarré
Lever och gallvägar	Vanliga		Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)*
	Mindre vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)* Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)*	Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag	Alopeci
	Mindre vanliga	Ljuskänslighetsreaktioner*	Ljuskänslighetsreaktioner*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer	Muskelspasmer
Allmänna sjukdomar och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga		Trötthet
	Vanliga	Trötthet	

* se "beskrivning av valda biverkningar"

Beskrivning av valda biverkningar

Ljuskänslighetsreaktioner

I poolade säkerhetsdata fram till vecka 52 rapporterades ljuskänslighetsreaktioner hos 0,4 % av patienterna behandlade med elinzanetant och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo. Fram till vecka 52 i OASIS 4 rapporterades ljuskänslighetsreaktioner hos 0,9 % av patienterna behandlade med elinzanetant och hos 0,6 % av patienterna behandlade med placebo.

Förhöjt ALAT och ASAT

I poolade säkerhetsdata fram till vecka 52 rapporterades termen förhöjt ALAT hos 0,6 % av patienterna behandlade med elinzanetant och hos 0,5 % av patienterna behandlade med placebo. Termen förhöjt ASAT rapporterades hos 0,4 % av patienterna behandlade med elinzanetant och hos 0,5 % av patienterna behandlade med placebo. Fram till vecka 52 i OASIS 4 rapporterades termen förhöjt ALAT hos 1,1 % av patienterna behandlade med elinzanetant och hos 0,6 % av patienterna behandlade med placebo. Termen förhöjt ASAT rapporterades hos 0,6 % av patienterna behandlade med elinzanetant och hos inga av patienterna behandlade med placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Engångsdoser av elin Janetant på upp till 600 mg har testats i kliniska studier på friska frivilliga.

Biverkningarna vid högre doser var desamma som de som sågs vid den terapeutiska dosen men förekom något oftare och med måttligt högre intensitet. Säkerhet och tolerans för upprepade dagliga doser på upp till 240 mg under 5 dagar var likartade jämfört med den rekommenderade dagliga dosen på 120 mg elin Janetant.

I händelse av överdosering ska patienten övervakas noga och stödjande behandling ska övervägas baserat på tecken och symtom.

Det finns ingen specifik antidot för Lynkuet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för gynekologiskt bruk, övriga medel för gynekologiskt bruk, ATC-kod: G02CX07

Verkningsmekanism

Elin Janetant är en icke-hormonell, selektiv neurokinin 1-(NK-1)- och 3-(NK-3)-receptorantagonist. Det blockerar NK-1- och NK-3-receptorer som signalerar på kisspeptin/neurokinin B/dynorfin-(KNDy)-neuroner, vilket antas normalisera neuronal aktivitet inblandad i temperatur- och sömnreglering.

Farmakodynamisk effekt

Ingen kliniskt relevant förlängning av QTc-intervallet observerades efter en oral administrering av elin Janetant vid doser upp till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen.

Friska premenopausala kvinnor som fått elin Janetant i 21 dagar uppvisade förändringar av plasmakoncentrationen av könshormoner (dvs. dosrelaterade sänkningar av LH, estradiol och progesteron) och förlängning av menstruationscykeln. De observerade förändringarna i kvinnliga könshormoner överensstämde med de förväntade farmakologiska effekterna av elin Janetant på kisspeptin-/neurokinin B-/dynorfin-neuroner i hypotalamus.

Hos postmenopausala kvinnor behandlade med elin Janetant observerades en övergående sänkning av nivåerna av luteiniserande hormon (LH). Inga signifikanta förändringar noterades för nivåerna av östrogen, follikelstimulerande hormon (FSH) och testosteron i denna population. Dessa effekter är inte kliniskt relevanta.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av måttliga till svåra VMS associerade med menopaus (OASIS 1-3)

Effekt och säkerhet för elin Janetant för behandling av måttliga till svåra VMS associerade med menopaus studerades i 3 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas III (OASIS 1, 2 och 3).

I OASIS 1 och 2 randomiserades totalt 796 postmenopausala kvinnor 1:1 till att få 120 mg elin Janetant eller placebo en gång dagligen vid sänggående i 12 veckor, följt av elin Janetant i 14 veckor, för behandling i totalt upp till 26 veckor. Kvinnor som hade minst 50 måttliga till svåra VMS, inklusive nattliga VMS, per vecka rekryterades till OASIS 1 och 2.

I OASIS 3 randomiserades totalt 628 postmenopausala kvinnor 1:1 till att få 120 mg elin Janetant eller placebo en gång dagligen vid sänggående i 52 veckor. Inget minimiantal VMS krävdes för inklusion.

I studierna OASIS 1 och 2 var följande patientdemografi balanserad mellan behandlingsgrupperna. Den genomsnittliga åldern för kvinnor var 54,6 år (intervall 40-65 år). De flesta kvinnorna var vita (80,4 %), 17,1 % var svarta eller afroamerikaner, 0,5 % var asiater och 8,5 % var av latinamerikansk etnicitet. Studiepopulationen inkluderade postmenopausala kvinnor med spontan amenorré i ≥ 12 månader i följd (62,1 %), spontan amenorré/hysterektomi i ≥ 6 månader med FSH > 40 IE/l (29,4 %) eller uni-/bilateral ooforektomi (20,6 %). 31,4 % hade tidigare använt hormonersättningsbehandling (MHT).

Primära effektmått i OASIS 1 och 2 var genomsnittlig förändring i frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12, inklusive VMS under dag- och nattetid, mätta med användning av en värmevallningsdagbok (HFDD).

I OASIS 1 och 2 uppvisade kvinnorna behandlade med elinzanetant en statistiskt signifikant minskning av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12 jämfört med placebo. Resultat i form av förändring av genomsnittlig frekvens av måttliga till svåra VMS per dygn i OASIS 1 och 2 visas i tabell 2.

Tabell 2: Genomsnittlig förändring av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12 (OASIS 1 och 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Poolade studier (OASIS 1 och 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)
Per dygn						
Baslinje						
Genomsnitt (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)
Förändring från baslinjen till vecka 4						
LS-medelvärde (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)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95 % KI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
p-värde ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	
Förändring från baslinjen till vecka 12						
LS-medelvärde (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)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95 % KI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
p-värde ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	

^a ensidigt p-värde ($\alpha = 0,025$)

^b nominellt p-värde

KI: konfidensintervall, LS-medelvärde: minsta kvadratmedelvärde beräknat från en blandad modell för upprepade mätningar av kovariansanalys, SD: standardavvikelse, SE: standardfel

I OASIS 1 och 2 uppvisade kvinnor behandlade med elinzanetant statistiskt signifikanta resultat jämfört med placebo för de främsta sekundära effektmåten:

- minskning av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 1
- minskning av svårighetsgraden av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12
- förbättring av total T-poäng på PROMIS SD SF 8b (sömnstörningar) från baslinjen till vecka 12
- förbättring av totalpoängen på MENQOL (menopausrelaterad livskvalitet) från baslinjen till vecka 12.

Resultaten från OASIS 1 och 2 visas i tabell 3.

Tabell 3: Främsta sekundära effektmått (OASIS 1 och 2)

	OASIS 1		OASIS 2		Poolade studier (OASIS 1 och 2)	
Parameter	Elinzanetant 120 mg (N = 199)	Placebo (N = 19)	Elinzanetant 120 mg (N = 200)	Placebo (N = 200)	Elinzanetant 120 mg (N = 399)	Placebo (N = 397)
Per dygn						
Frekvens av VMS - vid baslinjen						
Genomsnitt (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)
Frekvens av VMS - förändring från baslinjen till vecka 1						
LS-medelvärde (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)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95 % KI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
p-värde ^a	<0,0001		0,0013		<0,0001 ^b	
Svårighet av VMS - vid baslinjen						
Genomsnitt (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)
Svårighet av VMS - förändring från baslinjen till vecka 4						
LS-medelvärde (SE) ^c	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95 % KI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
p-värde ^a	<0,0001		0,0002		<0,0001 ^b	
Svårighet av VMS - förändring från baslinjen till vecka 12						
LS-medelvärde (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)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95 % KI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
p-värde ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	
Per vecka						
Total T-poäng på PROMIS SD SF 8b - vid baslinjen						
Genomsnitt (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)
Total T-poäng på PROMIS SD SF 8b - förändring från baslinjen till vecka 12						
LS-medelvärde (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)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95 % KI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
p-värde ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	
Total MENQOL-poäng - vid baslinjen						
Genomsnitt (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)

Total MENQOL-poäng - förändring från baslinjen till vecka 12						
LS-medelvärde (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)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95 % KI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
p-värde ^a	<0,0001		0,0059		<0,0001 ^b	

^a ensidigt p-värde ($\alpha=0,025$)

^b nominellt p-värde

^c rapporterat på skalan 1 (lindrig) till 3 (svår); data från post hoc-analys med måttlig till svår VMS

KI: konfidensintervall, LS-medelvärde: minsta kvadratmedelvärde beräknat från en blandad modell för upprepade mätningar av kovariansanalys, MENQOL: menopauspecifik livskvalitet, PROMIS SD SF 8b: patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b (informationssystem för patientrapporterade utfallsmått, sömnstörning, kort form 8b), SD: standardavvikelse; SE: standardfel

Behandling av måttliga till svåra VMS orsakade av adjuvant endokrin behandling (OASIS 4)

Effekt och säkerhet för elinzanetant för behandling av måttliga till svåra VMS orsakade av adjuvant endokrin behandling studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III (OASIS 4) hos kvinnor med, eller hög risk för utveckling av, hormonreceptorpositiv bröstcancer. Totalt 474 kvinnor randomiserades 2:1 till att få 120 mg elinzanetant eller placebo en gång dagligen vid sänggående i 12 veckor, följt av elinzanetant i 40 veckor, för behandling i totalt upp till 52 veckor. Av dessa hade 473 kvinnor anamnes på bröstcancer och 1 kvinna hade hög risk att utveckla bröstcancer. Kvinnor som hade minst 35 måttliga till svåra VMS, inklusive VMS nattetid, per vecka rekryterades till OASIS 4. Samtliga kvinnor fick samtidig adjuvant endokrin behandling med tamoxifen (55,4 %) eller aromatashämmare (44,6 % t.ex. anastrozol), både med och utan användning av GnRH-analoger.

Patientdemografin var generellt balanserad mellan behandlingsgrupperna. Kvinnornas genomsnittliga ålder var 51 år (intervall 28-70 år) varav 18 kvinnor (3,8 %) var 65 år eller äldre. De flesta kvinnorna var vita (88,2 %), 1,5 % var svarta eller afroamerikaner, 0,4 % var asiater och 2,5 % var av latinamerikansk etnicitet. Studiepopulationen inkluderade kvinnor som tidigare genomgått hysterektomi (12,4 %) eller uni-/bilateral ooforektomi (12,2 %).

Av de 474 kvinnorna klassificerades 321 (67,7 %) som icke-fertila och 153 (32,3 %) klassificerades som fertila. Kvinnor klassificerade som fertila var tvungna att använda en mycket effektiv preventivmetod.

Primära effektmått var genomsnittlig förändring av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12, inklusive VMS under dag- och nattetid, mätta med användning av HFDD.

I OASIS 4 uppvisade kvinnorna behandlade med elinzanetant en statistiskt signifikant minskning av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12 jämfört med placebo, med en stabil effekt upp till vecka 50. Resultat i form av förändring av genomsnittlig frekvens av måttliga till svåra VMS under 24 timmar i OASIS 4 visas i tabell 4.

Tabell 4: Genomsnittlig förändring av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12 (OASIS 4)

Parameter	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Per dygn		
Baslinje		
Genomsnitt (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Förändring från baslinjen till vecka 4		
LS-medelvärde (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-3,48 (0,44)	
95 % KI	-4,35; -2,61	
p-värde ^a	<0,0001	
Förändring från baslinjen till vecka 12		
LS-medelvärde (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-3,38 (0,43)	
95 % KI	-4,21; -2,54	
p-värde ^a	<0,0001	

^a ensidigt p-värde ($\alpha = 0,025$)

KI: konfidensintervall, LS-medelvärde: minsta kvadratmedelvärdet beräknat från en blandad modell för upprepade mätningar av kovariansanalys, SD: standardavvikelse, SE: standardfel

I OASIS 4 uppvisade kvinnorna behandlade med elinzanetant statistiskt signifikanta resultat jämfört med placebo för de främsta sekundära effektmåten:

- förbättring av total T-poäng på PROMIS SD SF 8b (sömnstörningar) från baslinjen till vecka 12
- förbättring av totalpoängen på MENQOL (menopausrelaterad livskvalitet) från baslinjen till vecka 12.

De respektive resultaten från OASIS 4 överensstämde med resultaten hos patienter med måttliga till svåra VMS associerade med menopaus (OASIS 1 och 2). Resultaten för de främsta sekundära effektmåten från OASIS 4 anges i tabell 5.

Tabell 5: Främsta sekundära effektmått (OASIS 4)

Parameter	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N = 316)	Placebo (N = 158)
Per vecka		
Total T-poäng på PROMIS SD SF 8b - vid baslinjen		
Genomsnitt (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Total T-poäng på PROMIS SD SF 8b - förändring från baslinjen till vecka 12		
LS-medelvärde (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95 % KI	-7,49; -4,75	
p-värde ^a	<0,0001	
Total MENQOL-poäng - vid baslinjen		
Genomsnitt (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Total MENQOL-poäng - förändring från baslinjen till vecka 12		
LS-medelvärde (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95 % KI	-0,88; -0,48	
p-värde ^a	<0,0001	

^a ensidigt p-värde ($\alpha=0,025$)

KI: konfidensintervall, LS-medelvärde: minsta kvadratmedelvärde beräknat från en blandad modell för upprepade mätningar av kovariansanalys, MENQOL: menopausspecifik livskvalitet, PROMIS SD SF 8b: patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b (informationssystem för patientrapporterade utfallsmått, sömnstörning, kort form 8b), SD: standardavvikelse; SE: standardfel

Endometriesäkerhet

Elinzanetants endometriesäkerhet utvärderades primärt i den kliniska studien OASIS 3 med transvaginalt ultraljud och 142 endometriebiopsier tagna efter 52 veckors behandling med elinzanetant. Transvaginalt ultraljud visade ingen ökad endometrietjocklek. Det fanns inga fall av endometriehyperplasi eller endometriemalignitet baserat på endometriebiopsier.

Bröstsäkerhet

I OASIS 4-studien fram till vecka 52 var den rapporterade återfallsfrekvensen för bröstcancer 0,4 % för patienter som använde tamoxifen och 1,9 % för patienter som använde aromatashämmare jämfört med 3,4 % respektive 2,1 % i publicerad litteratur.

Skelettsäkerhet

Elinzanetants skelettsäkerhet utvärderades hos 343/628 kvinnor i den kliniska studien OASIS 3 med mätning av benmineraldensiteten (BMD). Efter 52 veckors behandling var den observerade genomsnittliga procentuella förändringen av BMD från baslinjen med elinzanetant jämförbar med den med placebo och låg inom förväntade åldersrelaterade förändringar per år.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lynkuet för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av måttliga till svåra VMS associerade med menopaus eller orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Elinzanetant mjuka gelatinkapslar visar en dosproportionell ökning av C_{max} i dosintervallet 25 mg till 600 mg. AUC ökar dosproportionellt i dosintervallet 25 mg till 120 mg och mer än dosproportionellt i dosintervallet 160 mg till 600 mg.

Steady state för plasmakoncentrationer av elinzanetant uppnåddes 5-7 dagar efter daglig dosering med < 2-faldig ackumulering.

Absorption

Absolut biotillgänglighet för elinzanetant är 52 %.

Administrering av 120 mg elinzanetant tillsammans med föda sänker C_{max} med 60–70 % och $AUC_{(0-24)}$ med 20–40 %, men ingen effekt på AUC observerades. T_{max} skiftade från 1–1,5 timmar under fasta till 3–4 timmar vid intag med måltid. Effekten av föda förväntas inte vara av klinisk betydelse för läkemedelseffekten. Lynkuet kan administreras med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Elinzanetant binder i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %) och påverkas av dygnsfluktuationer. Kvoten blod:plasma ligger mellan 0,6 och 0,7. Genomsnittlig distributionsvolym efter intravenös administrering vid steady state (V_{ss}) för elinzanetant är 137 l, vilket tyder på omfattande extravaskulär distribution. I kliniska studier med positronemissionstomografi (PET) sågs exponering av elinzanetant i människohjärnan.

Metabolism

Elinzanetant metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 vilket ger 3 aktiva metaboliter (M30/34 [13,7 %], M27 [7,6 %], M18/21 [4,9 %]). Elinzanetant metaboliseras också i liten grad via CYP3A5 och UGT:er. De aktiva metaboliterna har samma potens för människans NK1- och NK 3-receptorer som elinzanetant och står för < 50 % av den farmakologiska effekten. Kvoten mellan dessa metaboliter och modersubstansen i plasma är cirka 0,39.

Eliminering

Elinzanetant elimineras huvudsakligen genom metabolism. Clearance av elinzanetant efter en intravenös enkeldos är 8,77 l/h. Efter oral administrering av elinzanetant utsöndrades cirka 90 % av dosen i feces (främst som metaboliter) och mindre än 1 % i urin. Elinzanetants halveringstid är cirka 45 timmar hos kvinnor med VMS efter upprepad dos och 11,2 till 33,8 timmar hos friska frivilliga efter en engångsdos.

Transportörer

Elinzanetant är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Ingen klinisk relevant interaktion med P-gp-hämmare och P-gp-inducerare förväntas med tanke på elinzanetants höga permeabilitet genom membran och dess huvudsakliga eliminering via metabolism.

Nedsatt leverfunktion

I en klinisk farmakokinetisk studie ökade genomsnittligt C_{max} för elinzanetant 1,2-faldigt och $AUC_{(0-24)}$ ökade 1,5-faldigt efter administrering av upprepade doser på 120 mg elinzanetant hos patienter med kroniskt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh A (lätt) jämfört med friska frivilliga med normal leverfunktion. Hos patienter med kroniskt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh B (måttlig) ökade C_{max} och $AUC_{(0-24)}$ för elinzanetant 2,3-faldigt. Elinzanetant har inte studerats hos patienter med kroniskt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh C (grav).

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk farmakokinetisk studie ökade genomsnittlig $C_{max, obundet}$ för elinzanetant 2,3-faldigt och $AUC_{obundet}$ ökade 2,2-faldigt efter administrering av en enkeldos på 120 mg elinzanetant hos patienter med måttligt (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt (eGFR under 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion ökade genomsnittligt $C_{max, obundet}$ och $AUC_{obundet}$ för elinzanetant 1,9-faldigt.

Elinzanetant har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Effekter av ålder, etnicitet och kroppsvikt

Ålder (22 till 75 år), etnicitet (vit, svart eller afroamerikansk, asiatisk) och kroppsvikt (45 till 129 kg) har inga kliniskt relevanta effekter på elinzanetants farmakokinetik.

Potential att hämma respektive inducera enzymer och transportörer

In-vitro-studier tyder på att elinzanetant vid maximala intestinala koncentrationer är en hämmare av CYP3A4 och transportörerna P-glykoprotein (P-gp) och BCRP. Vid maximala portvenskoncentrationer är elinzanetant en hämmare av OATP1B1 och 1B3. Vid maximal systemiska koncentrationer är elinzanetant en direkt och tidsberoende hämmare av CYP3A4 och en hämmare av transportörerna P-gp, BCRP, OATP1B3 och MATE1. Elinzanetant inducerar inte via AhR, CAR eller PXR vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Kliniska studier utfördes för att undersöka elinzanetants hämningspotential gentemot CYP3A4 (engångs och upprepade doser med elinzanetant) och transportörerna P-gp (dabigatranetexilat) samt BCRP, OATP1B1 och 1B3 (rosuvastatin). Elinzanetant är en svag hämmare av CYP3A4 med midazolam som indexsubstrat ($C_{\max}$ ökade 1,1 till 1,5 gånger och AUC ökade 1,4 till 1,8 gånger). Elinzanetant påverkade inte farmakokinetiken för dabigatranetexilat, som användes som referenssubstrat för P-gp. Elinzanetant ökade farmakokinetiken för rosuvastatin (substrat för BCRP, OATP1B1 och 1B3) 1,2 till 1,3 gånger.

Ingen specifik klinisk läkemedelsinteraktionsstudie genomfördes mot MATE1. Dock observerades ingen effekt på kreatininclearance i en klinisk studie vid supratherapeutiska doser på 600 mg.

Sammantaget tyder detta på att den observerade interaktionspotentialen *in vitro* inte är kliniskt relevant.

I OASIS 4-studien samlades blodprover in och koncentrationerna av tamoxifen och dess metaboliter (N-desmetyltamoxifen, 4-hydroxytamoxifen och endoxifen) undersöktes. Ingen effekt på steady-state plasmakoncentrationerna av tamoxifen och dess metaboliter observerades vid samtidig administrering med elinzanetant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, fototoxicitet, gentoxicitet och missbrukspotential visade inte några särskilda risker för människa.

Systemisk toxicitet

Toxicitetsstudier med upprepade doser utfördes på råttor och cynomolgusapor.

Omvandling av vaginala epitelceller till slemproducerande epitelceller, uterin atrofi och persisterande corpora lutea sågs hos honrättor som dagligen administrerats elinzanetant i 4 veckor i doser motsvarande 40 gånger $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa.

I en 13-veckorsstudie på råttor med dosering två gånger dagligen ledde daglig administrering av elinzanetant i doser motsvarande 4 gånger (hanar) eller 7 gånger (honor) $AUC_{(0-24)}$ vid terapeutisk dos till människa till ofrivilliga muskelkontraktioner från dag 24 hos 10/88 djur, som senare också fick kramper från dag 34. I samma studie sågs degenerering och nekros av skelettmuskler efter daglig administrering av elinzanetant i doser motsvarande minst 16 gånger $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa. Kramper observerades också i en 2-årig studie på råttor vid doser motsvarande minst 20 gånger $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa.

Minskad cyklisk ovarialaktivitet observerades hos cynomolgusapor som i 39 veckor administrerades två dagliga doser elinzanetant i doser motsvarande minst 60 mg/kg/dag. I samma studie visade administrering av elinzanetant vid 80 mg/kg/dag diarré. Diarré sågs inte vid en lägre dos på 60 mg/kg/dag trots den 1,8 gånger högre systemiska exponeringen.

Embryotoxicitet/teratogenicitet/reproduktionstoxicitet

I studier av embryofetal utveckling med elinzanetant på råttor och kanin sågs ingen evidens för embryofetal toxicitet vid doser som gav exponeringar 16 gånger respektive 1 gång $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa.

I studien av fertilitet och tidig embryoutveckling på honrättor ökade procentandelen embryoförluster pre- och postimplantation, med minskad kullstorlek som följd, och lägre fostervikt sågs vid doser som resulterade i 16 gånger $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa. Dessa effekter observerades inte efter dosering som resulterade i 4 gånger $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa.

I de pre- och postnatale utvecklingsstudierna på råttor visade F_0 -honor postimplantationsförlust, ökad gestationslängd, försenad nedkomst och dystoki, liksom lägre kroppsvikt hos ungarna vid doser som resulterade i 23 gånger $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa (6,7-faldig säkerhetsmarginal vid NOAEL). Ökning av den totala kullförlusten och motsvarande minskning av

ungarnas viabilitet postnatal dag 5 observerades inom intervallet för terapeutisk exponering hos människa.

Efter administrering av radiomärkt elinzanetant till digivande råttor utsöndrades cirka 6 % av elinzanetantdosen i mjölk.

Hos råtta sågs en minskning av honors mjölkproduktion vid kliniskt relevanta doser.

Karcinogenicitet

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie av elinzanetant på råtta rapporterades en ökning av uterina tumörer och lymfom. Fynden sågs vid en dos som motsvarar minst 29 gånger total $AUC_{(0-24)}$ vid terapeutisk dos till människa och anses därför inte vara kliniskt relevanta. Dessa effekter observerades inte efter dosering motsvarande 7 gånger $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa. Den ökade incidensen av uterina tumörer hos åldrade råttor som genomgick reproduktivt åldrande med uttalad minskning av kroppsvikten påminner om effekter som observeras i kostrestriktionsstudier på råtta och kronisk substansinducerad hypoprolaktinemi, en råttspecifik verkningsmekanism som inte är relevant för människa.

Inga läkemedelsrelaterade tumörer observerades upp till den högsta dosen på 3 gånger (hanar) eller 2 gånger (honor) $AUC_{(0-24)}$ vid den terapeutiska dosen till människa i 26-veckorsstudien av karcinogenicitet med elinzanetant hos transgena möss.

Miljöriskbedömning

Studier med miljöriskbedömning har visat att elinzanetant kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

All-rac- α -tokoferol (E 307)
Kaprylokaproylmakrogolglycerider
Glycerolmonokaprylokaprat
Glycerolmonooleat (E 471)
Polysorbat 80 (E 433)

Kapselhölje

Gelatin
Blandning av flytande, partiellt dehydratiserad sorbitol, (E 420) och glycerol (E 422)
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)
Medellånga triglycerider
Fosfatidylkolinlösning 53 % i medellånga triglycerider
Titandioxid (E 171)

Tryckfärg

Makrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatftalat
Propylenglykol (E 1520)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PCTFE-aluminium/PET/papper innehållande 12 mjuka kapslar (6×2 som endos).
Varje förpackning innehåller 24 eller 60 mjuka kapslar.
Varje multiförpackning innehåller 180 (3 förpackningar med 60) mjuka kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 mjuka kapslar
EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 mjuka kapslar
EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 mjuka kapslar

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lynkuet 60 mg mjuka kapslar
elinzanetant

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 60 mg elinzanetant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Mjuk kapsel (kapsel)

Multiförpackning: 180 (3 förpackningar med 60) mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.
Kapslarna får inte delas, tuggas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1991/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lynkuet

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – INNERFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lynkuet 60 mg mjuka kapslar
elinzanetant

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 60 mg elinzanetant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Mjuk kapsel (kapsel)

Del i 3-månadersförpackning, innehåller 60 mjuka kapslar. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.
Kapslarna får inte delas, tuggas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1991/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lynkuet

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lynkuet 60 mg mjuka kapslar
elinzanetant

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 60 mg elinzanetant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Mjuk kapsel (kapsel)

24 mjuka kapslar

60 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.
Kapslarna får inte delas, tuggas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalbliset. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lynkuet

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ENDOSBLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lynkuet 60 mg kapslar
elinzanetant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel Information till patienten

Lynkuet 60 mg mjuka kapslar elinzanetant

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lynkuet är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lynkuet
3. Hur du tar Lynkuet
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lynkuet ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lynkuet är och vad det används för

Lynkuet innehåller den aktiva substansen elinzanetant. Det är ett hormonfritt läkemedel.

Det används för att behandla **måttliga till svåra värmevallningar och svettningar (vasomotoriska symtom):**

- förknippade med klimakteriet.
- orsakade av så kallad adjuvant endokrin behandling för bröstcancer. Sådan behandling består av hormonsänkande läkemedel (t.ex. tamoxifen och anastrozol) som förhindrar att canceren kommer tillbaka efter cancerbehandling.

Vasomotoriska symtom är plötslig känsla av värme eller intensiv hetta, främst i ansiktet, på halsen och bröstet samt svettningar dag- och nattetid, även kallade värmevallningar eller nattliga svettningar.

Hur Lynkuet fungerar

Den aktiva substansen i Lynkuet, elinzanetant, verkar genom att blockera aktiviteten hos vissa nervceller i hjärnan (så kallade kisspeptin-/neurokinin B-/dynorfin-neuron) som deltar i regleringen av kroppstemperaturen och sömnen. Genom att blockera dessa nervceller bidrar Lynkuet till att kontrollera värmevallningar och nattliga svettningar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Lynkuet

Ta inte Lynkuet om

- du är allergisk mot elinzanetant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lynkuet om

- du tar vissa läkemedel som hindrar leverenzymet CYP3A4 från att fungera som det ska. Dessa läkemedel kan göra att Lynkuet stannar kvar längre i kroppen, vilket kan öka risken för biverkningar. Exempel är läkemedel som används för att behandla infektioner, t.ex. itraconazol, klaritromycin, ritonavir, kobicistat, eller för att behandla bröstcancer, t.ex. ribociklib.
- du tar hormonbehandling med östrogener (läkemedel som används för att behandla symtom på östrogenbrist).

Tala med din läkare om du är osäker på om du tar sådana läkemedel.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Lynkuet

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar både receptbelagda och receptfria läkemedel samt receptfria produkter som vitaminer, kosttillskott och (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Lynkuet fungerar och Lynkuet kan påverka hur dessa läkemedel fungerar. Detta inkluderar läkemedel för att:

- behandla svamp- eller bakterieinfektioner, t.ex. itraconazol, klaritromycin, erytromycin, ciprofloxacin, flukonazol
- behandla hiv-infektion, t.ex. ritonavir, kobicistat
- behandla bröstcancer, t.ex. ribociklib
- behandla högt blodtryck, bröstsmärta och snabb puls, t.ex. verapamil
- förebygga avstötning av organ efter en transplantation, t.ex. ciklosporin, takrolimus
- behandla långvarig smärta, t.ex. fentanyl.

Lynkuet med mat och dryck

Ät inte grapefrukt och drick inte grapefruktjuice medan du tar detta läkemedel. Anledningen till detta är att grapefrukt hindrar CYP3A4-enzymet från att fungera som det ska, vilket kan göra att Lynkuet stannar längre i din kropp. Detta kan öka risken för biverkningar.

Graviditet och amning

Ta inte detta läkemedel om du är gravid, eller om du tror att du kan vara gravid.

Om du kan bli gravid, ska du eller din partner använda ett effektivt preventivmedel för att förhindra graviditet medan du tar detta läkemedel. Fråga läkaren vilket preventivmedel som är bäst för dig.

Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel ska du sluta att ta det och tala med läkare.

Om du ammar eller planerar att amma ska du rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig trött eller sömnig medan du tar detta läkemedel ska du vara extra försiktig när du kör eller använder maskiner.

Lynkuet innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 71 mg sorbitol per kapsel. Sorbitol är en källa till fruktos. Sorbitol kan påverka hur bra andra läkemedel fungerar när du tar dem samtidigt.

3. Hur du tar Lynkuet

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du ska ta en dos (2 kapslar) av detta läkemedel varje dag vid sänggående.

Tala med läkare om

- du tar detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel
- du har njurproblem

Läkaren kan minska din dagliga dos till endast 1 kapsel varje dag vid sänggående.

Svälj kapseln/kapslarna hel(a) med ett glas vatten. Dela, tugga eller krossa inte kapseln/kapslarna eftersom den innehåller en fet lösning.

Om du har tagit för stor mängd av Lynkuet

Om du tar för stor mängd av Lynkuet kan risken för biverkningar och deras svårighetsgrad öka. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har tagit för stor mängd av detta läkemedel.

Om du har glömt att ta Lynkuet

Om du glömmet att ta en dos vid sänggående ska du ta nästa dos som planerat nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Lynkuet

Sluta inte att ta Lynkuet om inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du vill sluta att ta detta läkemedel innan behandlingen är avslutad, ska du först tala med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Hos patienter med måttliga till svåra vasomotoriska symtom förknippade med klimakteriet sågs följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- magsmärta
- diarré
- yrsel
- trötthet
- huvudvärk
- muskelspasmer
- hudutslag
- sömnighet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ökade nivåer av vissa leverenzymmer (ALAT eller ASAT)
- ökad hudkänslighet för solljus.

Hos patienter med måttliga till svåra vasomotoriska symtom orsakade av adjuvant endokrin behandling sågs följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- trötthet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- depression, nedstämdhet
- diarré
- ökade nivåer av vissa leverenzymmer (ALAT)
- yrsel
- hårfall

- muskelspasmer
- sömnighet
- snurrande känsla.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ökade nivåer av vissa leverenzymmer (ASAT)
- ökad hudkänslighet för solljus.

Rapportering av biverkningar

Om får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lynkuet ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är elinzanetant. Varje mjuk kapsel innehåller 60 mg elinzanetant.
- Övriga innehållsämnen är all-rac- α - tokoferol (E 307), kaprylokaproylmakrogolglycerider, gelatin, glycerolmonokaprylokaprat, glycerolmonooleat (E 471), röd järnoxid (E 172), gul järnoxid (E 172), makrogol 400 (E 1521), medellånga triglycerider, blandning av partiellt dehydratiserad flytande sorbitol (E 420) och glycerol (E 422), fosfatidylkolinlösning 53 % i medellånga triglycerider, polysorbat 80 (E 433), polyvinylacetatftalat, propylenglykol (E 1520), titandioxid (E 171).

Se ”Lynkuet innehåller sorbitol” i avsnitt 2 för mer information.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De mjuka kapslarna (kapslar) är ogenomskinligt röda och avlånga. De är märkta med ”EZN60” i vitt tryck.

De är förpackade i blister av PVC/PCTFE-aluminium/PET/papper i kartonger med 24 eller 60 mjuka kapslar eller i multiförpackningar med 180 (3 förpackningar med 60) mjuka kapslar. Varje blister innehåller 6 × 2 kapslar som endos.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Catalent Germany Eberbach GmbH

Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.