

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynkuet 60 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 60 mg elinzanetantu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawiera 71 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka)

Nieprzezroczysta czerwona, podłużna, o długości około 24 mm i średnicy 11 mm, z białym napisem „EZN60”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lynkuet jest wskazany do leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. vasomotor symptom, VMS):

- związanych z menopauzą (patrz punkt 5.1)
- spowodowanych adjuwantową terapią hormonalną (ang. adjuvant endocrine therapy, AET) związaną z rakiem piersi (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to 120 mg (dwie kapsułki 60 mg) elinzanetantu, przyjmowane przed snem.

Należy okresowo oceniać korzyści z leczenia objawowego (np. podczas rutynowych i (lub) onkologicznych wizyt kontrolnych), ponieważ zapotrzebowanie na leczenie może być różne u różnych pacjentek lub zmieniać się w czasie.

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

Zalecana dawka dobową w przypadku stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 to 60 mg (jedna kapsułka 60 mg) elinzanetantu przed snem (patrz punkt 4.5). Po przerwaniu stosowania umiarkowanego inhibitora (po 3 do 5 okresach półtrwania inhibitora) elinzanetant należy stosować w standardowej dawce 120 mg raz na dobę.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie następnego dnia.

Pacjentki nie powinny przyjmować 2 dawek tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elinzanetantu u kobiet w wieku powyżej 65 lat. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się stosowania elinzanetantu u pacjentek z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²) zalecana dawka dobową wynosi 60 mg (jedna kapsułka 60 mg) elinzanetantu przed snem (patrz punkt 5.2).

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnymi (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Stosowanie elinzanetantu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu leczenia umiarkowanych do ciężkich VMS związanych z menopauzą lub spowodowanych przez AET.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lynkuet jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki należy przyjmować doustnie, raz na dobę, przed snem.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy przecinać, żuć ani rozgniatać, ponieważ zawierają oleisty roztwór.

Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego (patrz punkt 5.2), ale nie należy ich przyjmować z grejpfrutem ani sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzona lub podejrzewana ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Inhibitory izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) mogą zmniejszać klirens elinzanetantu, powodując zwiększenie ekspozycji. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania elinzanetantu z silnymi inhibitorami CYP3A4. W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy zmniejszyć dawkę elinzanetantu (patrz punkt 4.5).

Elinzanetant w skojarzeniu z innymi metodami leczenia raka piersi

Stosowanie elinzanetantu oceniano w skojarzeniu z AET składającą się z inhibitorów aromatazy lub tamoksyfenu, z agonistami GnRH lub bez nich. Decyzję o leczeniu elinzanetantem kobiet, które otrzymują leki inne niż oceniane w badaniach klinicznych, należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Jednoczesne stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zawierającej estrogeny w leczeniu VMS związanych z menopauzą.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania elinzanetantu i HTZ zawierającej estrogeny, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania. Mogą być stosowane miejscowe preparaty dopochwowe.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Sorbitol

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę). Sorbitol zawarty w produktach leczniczych może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na elinzanetant

Elinzanetant jest metabolizowany przez CYP3A4 oraz jest substratem dla białka transportera glikoproteiny P (P-gp).

Inhibitory CYP3A4 (substancje zwiększające ekspozycję na elinzanetant)

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych itrakonazolu (200 mg), silnego inhibitora CYP3A4, P-gp, i elinzanetantu w dawce 120 mg prowadziło do około 3,3-krotnego zwiększenia C_{max} i od 4,6- krotnego do 6,3-krotnego zwiększenia pola pod krzywą (AUC) elinzanetantu.

Modelowanie farmakokinetyczne oparte na fizjologii (ang. physiologically based pharmacokinetic, PBPK) przewiduje, że jednoczesne podanie 120 mg elinzanetantu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 erytromycyną powoduje 3,0-krotne zwiększenie AUC i 2,0-krotne zwiększenie C_{max} elinzanetantu. PBPK przewiduje, że jednoczesne podanie 60 mg elinzanetantu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 erytromycyną powoduje 1,4-krotne zwiększenie AUC i brak zwiększenia C_{max} w porównaniu z elinzanetantem w dawce 120 mg w monoterapii. PBPK przewiduje, że jednoczesne podanie 120 mg elinzanetantu ze słabym inhibitorem CYP3A4 cymetydyną spowoduje 1,5-krotne zwiększenie AUC i 1,3-krotne zwiększenie C_{max} elinzanetantu.

Elinzanetantu nie należy stosować jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazolem, klarytromycyną, rytonawirem, kobicystatem lub rybocyklibem) (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania elinzanetantu z grejpfrutami (sokiem grejpfrutowym).

W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną, cyprofloksacyną, flukonazolem, werapamilem) zalecana dawka dobową elinzanetantu wynosi 60 mg (patrz punkt 4.2).

Nie jest wymagana modyfikacja dawki w przypadku słabych inhibitorów CYP3A4.

Wpływ elinzanetantu na inne produkty lecznicze

Elinzanetant jest słabym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4, i wielokrotnych dawek dobowych elinzanetantu 120 mg powodowało 1,5-krotne zwiększenie C_{max} i 1,8-krotne zwiększenie AUC midazolamu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania elinzanetantu z wrażliwymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, fentanyl lub takrolimus). Należy przestrzegać odpowiednich zaleceń zawartych w drukach informacyjnych tych substratów CYP3A4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Lynkuet jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Lynkuet należy przerwać leczenie. Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania elinzanetantu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Dla tej populacji zaleca się stosowanie środków niehormonalnych antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elinzanetant/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie elinzanetantu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Lynkuet, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu elinzanetantu na płodność ludzi.

W badaniu płodności u samic szczurów elinzanetant nie wpływał na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Elinzanetant wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Senność i zmęczenie są prawdopodobnymi działaniami niepożądanymi elinzanetantu. Dlatego należy zalecić pacjentkom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli podczas leczenia elinzanetantem wystąpią u nich takie reakcje (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) elinzanetantu były

- w leczeniu VMS związanych z menopauzą: ból głowy (7,8%) i zmęczenie (5,0%)
- w leczeniu VMS spowodowanych przez AET: zmęczenie (14,2%), senność (9,5%), biegunka (7,1%), depresja (6,2%) i skurcze mięśni (5,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa elinzanetantu opiera się na danych pochodzących od kobiet, które otrzymały co najmniej 1 dawkę 120 mg elinzanetantu:

- 1 113 kobiet leczonych z powodu VMS związanych z menopauzą w 3 badaniach klinicznych fazy III (OASIS 1, OASIS 2, OASIS 3) oraz 1 badaniu klinicznym fazy II (SWITCH-1) i
- 465 kobiet leczonych z powodu VMS spowodowanych AET, w osobnym badaniu klinicznym fazy III (OASIS 4).

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 1. Są one klasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania.

Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	VMS związane z menopauzą	VMS spowodowane przez AET
Zaburzenia psychiczne	Często		Depresja Nastrój depresyjny
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy Ból głowy Senność	Zawroty głowy Senność Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha Biegunka	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)* Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka	Łysienie
	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na światło*	Reakcje nadwrażliwości na światło*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		Zmęczenie
	Często	Zmęczenie	

* patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości na światło

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania do 52 tygodni, reakcje nadwrażliwości na światło zgłaszano u 0,4% pacjentek leczonych elinzanetantem oraz u 0,1% pacjentek otrzymujących placebo.

W badaniu OASIS 4 do 52 tygodni, reakcje nadwrażliwości na światło zgłaszano u 0,9% pacjentek leczonych elinzanetantem i u 0,6% pacjentek otrzymujących placebo.

Zwiększenie aktywności ALAT i AspAT

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania do 52 tygodni, zgłaszano zwiększenie aktywności ALAT u 0,6% pacjentek leczonych elinzanetantem i u 0,5% pacjentek otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności AspAT zgłaszano u 0,4% pacjentek leczonych elinzanetantem i u 0,5% pacjentek otrzymujących placebo.

W badaniu OASIS 4 do 52 tygodni, zgłaszano zwiększenie aktywności ALAT u 1,1% pacjentek leczonych elinzanetantem i u 0,6% pacjentek otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności AspAT zgłaszano u 0,6% pacjentek leczonych elinzanetantem i u żadnej z pacjentek otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników badano pojedyncze dawki elinzanetantu do 600 mg.

Działania niepożądane przy większych dawkach były podobne do obserwowanych przy dawce terapeutycznej, ale występowały nieco częściej i z umiarkowanie większym nasileniem. Bezpieczeństwo stosowania i tolerancja wielokrotnych dawek raz na dobę do 240 mg przez 5 dni były podobne w porównaniu z zalecaną dawką dobową 120 mg elinzanetantu.

W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentkę i rozważyć leczenie wspomagające w zależności od objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Nie ma specyficznego antidotum na produkt leczniczy Lynkuet.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX07

Mechanizm działania

Elinzanetant jest niehormonalnym, selektywnym antagonistą receptorów neurokininowych typu 1 (NK-1) i typu 3 (NK-3). Blokuje sygnalizację receptorów NK-1 i NK-3 na neuronach kisspeptyna/neurokinina B/dynorfina (KNDy), co ma na celu normalizację aktywności neuronów zaangażowanych w regulację temperatury i snu.

Działanie farmakodynamiczne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTc po pojedynczym doustnym podaniu elinzanetantu w dawkach do 5 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki.

U zdrowych kobiet przed menopauzą, które otrzymywały elinzanetant przez 21 dni, wyniki wykazały zmiany stężenia hormonów płciowych w osoczu (np. zależne od dawki zmniejszenie stężenia LH, estradiolu i progesteronu) oraz wydłużenie cyklu miesięczkowego. Zaobserwowane zmiany stężeń żeńskich hormonów płciowych są zgodne z przewidywanym działaniem farmakologicznym elinzanetantu na neurony podwzgórza wydzielające kisspeptynę, neurokininę B i dynorfinę.

U kobiet po menopauzie leczonych elinzanetantem obserwowano przemijające zmniejszenie stężenia hormonu luteinizującego (LH). Nie odnotowano istotnych zmian stężenia estrogenów, hormonu folikulotropowego (FSH) i testosteronu w tej populacji. Działania te nie mają znaczenia klinicznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie umiarkowanych do ciężkich VMS związanych z menopauzą (OASIS 1-3)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania elinzanetantu w leczeniu umiarkowanych do ciężkich VMS związanych z menopauzą badano w 3 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach fazy III (OASIS 1, 2 i 3).

W badaniach OASIS 1 i 2 łącznie 796 kobiet po menopauzie przydzielono losowo, w stosunku 1:1 do grup otrzymujących 120 mg elinzanetantu lub placebo, raz na dobę przed snem przez 12 tygodni, a następnie elinzanetant przez 14 tygodni, co łącznie dawało do 26 tygodni leczenia. Do badań OASIS 1 i 2 włączono kobiety, u których występowało co najmniej 50 umiarkowanych do ciężkich VMS, w tym VMS w nocy, na tydzień.

W badaniu OASIS 3 łącznie 628 kobiet po menopauzie przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących 120 mg elinzanetantu lub placebo, raz na dobę przed snem przez 52 tygodnie.

Włączenie do badania nie wymagało minimalnej liczby VMS.

W badaniach OASIS 1 i 2 następujące dane demograficzne pacjentek były zrównoważone między grupami leczenia. Średni wiek kobiet wynosił 54,6 lat (zakres 40-65 lat). Większość kobiet była rasy białej (80,4%), 17,1% rasy czarnej lub afroamerykańskiej, 0,5% pochodzenia azjatyckiego i 8,5% pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego. Badana populacja obejmowała kobiety po menopauzie z samoistnym brakiem miesiączki przez ≥ 12 kolejnych miesięcy (62,1%), samoistnym brakiem miesiączki/histerektomią przez ≥ 6 miesięcy ze stężeniem FSH >40 IU/l (29,4%) lub jednostronną-/obustronną ooforektomią (20,6%). 31,4% kobiet stosowało wcześniej hormonalną terapię zastępczą (HTZ).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącym skuteczności w badaniach OASIS 1 i 2 była średnia zmiana częstości umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do 4. i 12. tygodnia, w tym dziennych i nocnych VMS, mierzonych za pomocą dzienniczka uderzeń gorąca (ang. hot flash daily diary, HFDD).

W badaniach OASIS 1 i 2 u kobiet leczonych elinzanetantem wykazano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do 4. i 12. tygodnia w porównaniu z placebo. Wyniki średniej zmiany częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS w ciągu 24 godzin z badań OASIS 1 i 2 przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Średnia zmiana częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do tygodni 4. i 12. (OASIS 1 i 2)

Parametr	OASIS 1		OASIS 2		Połączone badania (OASIS 1 i 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)
W ciągu 24 godzin						
Punkt początkowy						
Średnia (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)
Zmiana od punktu początkowego do tygodnia 4.						
Średnia 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)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-3,29 (0,61)		-3,04 (0,69)		-3,11 (0,48)	
95% CI	-4,47; -2,10		-4,40; -1,68		-4,06; -2,16	
Wartość p ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	
Zmiana od punktu początkowego do tygodnia 12.						
Średnia 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)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-3,22 (0,81)		-3,24 (0,69)		-3,19 (0,54)	
95% CI	-4,81; -1,63		-4,60; -1,88		-4,26; -2,13	
Wartość p ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	

^a jednostronna wartość p ($\alpha=0,025$)

^b nominalna wartość p

CI: ang. confidence interval = przedział ufności, średnia LS: ang. least squares = średnia najmniejszych kwadratów oszacowana z modelu mieszanego dla analizy kowariancji z powtarzanymi pomiarami, SD: ang. standard deviation = odchylenie standardowe, SE: ang. standard error = błąd standardowy

W badaniach OASIS 1 i 2 u kobiet leczonych elinzanetantem wykazano statystycznie istotne wyniki w porównaniu z placebo w zakresie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych:

- zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do tygodnia 1.
- zmniejszenie nasilenia umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do tygodni 4. i 12.
- poprawa całkowitego wyniku w skali PROMIS SD SF 8b (zaburzenia snu), wyrażonego współczynnikiem T, od punktu początkowego do tygodnia 12.
- poprawa całkowitego wyniku w skali MENQOL (jakość życia związana z menopauzą) od punktu początkowego do tygodnia 12.

Wyniki badań OASIS 1 i 2 przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (OASIS 1 i 2)

Parametr	OASIS 1		OASIS 2		Połączone badania (OASIS 1 i 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)
W ciągu 24 godzin						
Częstość występowania VMS - punkt początkowy						
Średnia (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)
Częstość VMS - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 1.						
Średnia 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)

Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-2,45 (0,46)		-1,66 (0,55)		-2,03 (0,37)	
95% CI	-3,36; -1,55		-2,73; -0,58		-2,75; -1,31	
Wartość p ^a	<0,0001		0,0013		<0,0001 ^b	
Nasilenie VMS - punkt początkowy						
Średnia (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)
Nasilenie VMS - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 4.						
Średnia LS (SE)	-0,55 (0,04)	-0,17 (0,05)	-0,56 (0,05)	-0,30 (0,05)	-0,55 (0,03)	-0,24 (0,03)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-0,38 (0,06)		-0,25 (0,07)		-0,32 (0,05)	
95% CI	-0,51; -0,26		-0,39; -0,11		-0,41; -0,22	
Wartość p ^a	<0,0001		0,0002		<0,0001 ^b	
Nasilenie VMS - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 12.						
Średnia LS (SE)	-0,80 (0,06)	-0,33 (0,06)	-0,71 (0,07)	-0,41 (0,06)	-0,80 (0,04)	-0,37 (0,05)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-0,47 (0,08)		-0,38 (0,09)		-0,42 (0,06)	
95% CI	-0,64; -0,31		-0,56; -0,20		-0,55; -0,30	
Wartość p ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	
W ciągu 7 dni						
Całkowity wynik w skali PROMIS SD SF 8b wyrażony współczynnikiem T - punkt początkowy						
Średnia (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)
Całkowity wynik w skali PROMIS SD SF 8b wyrażony współczynnikiem T - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 12.						
Średnia 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)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-5,58 (0,82)		-4,32 (0,74)		-4,94 (0,55)	
95% CI	-7,18; -3,98		-5,77; -2,86		-6,02; -3,85	
Wartość p ^a	<0,0001		<0,0001		<0,0001 ^b	
Całkowity wynik w skali MENQOL - punkt początkowy						
Średnia (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)
Całkowity wynik w skali MENQOL - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 12.						
Średnia 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)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-0,42 (0,11)		-0,30 (0,12)		-0,36 (0,08)	
95% CI	-0,64; -0,20		-0,53; -0,07		-0,52; -0,20	
Wartość p ^a	<0,0001		0,0059		<0,0001 ^b	

^a jednostronna wartość p ($\alpha=0.025$)

^b nominalna wartość p

^c zgłaszane w skali od 1 (łagodne) do 3 (ciężkie): dane z analizy post hoc dotyczącej umiarkowanych do ciężkich objawów VMS.

CI: ang. confidence interval = przedział ufności, średnia LS: ang. least squares = średnia najmniejszych kwadratów oszacowana z modelu mieszanego dla analizy kowariancji z powtarzanymi pomiarami, MENQOL: ang. menopause-specific quality of life = jakość życia związana z menopauzą, PROMIS SD SF 8b: ang. patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b = skala zaburzeń snu wg systemu PROMIS, skrócony formularz 8b, SD: ang. standard deviation = odchylenie standardowe, SE: ang. standard error = błąd standardowy

Leczenie umiarkowanych do ciężkich VMS spowodowanych adjuwantową terapią hormonalną (OASIS 4)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania elinzanetantu w leczeniu umiarkowanych do ciężkich VMS spowodowanych adjuwantową terapią hormonalną badano w randomizowanym, podwójnie

zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu fazy III (OASIS 4) u kobiet z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych lub z wysokim ryzykiem wystąpienia raka. Łącznie 474 kobiety przydzielono losowo, w stosunku 2:1, do grup otrzymujących 120 mg elinzanetantu lub placebo, raz na dobę przed snem przez 12 tygodni, a następnie elinzanetant przez 40 tygodni, łącznie do 52 tygodni leczenia. Spośród nich 473 kobiety miały raka piersi w wywiadzie, a 1 kobieta miała wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi. Do badania OASIS 4 włączono kobiety, u których występowało co najmniej 35 umiarkowanych do ciężkich VMS, w tym VMS w nocy, na tydzień. Wszystkie kobiety otrzymywały jednocześnie adjuwantową terapię hormonalną: tamoksyfen (55,4%) lub inhibitory aromatazy (44,6% np. anastrozol), z analogami GnRH lub bez nich.

Dane demograficzne pacjentek były ogólnie zrównoważone między grupami terapeutycznymi. Średni wiek wynosił 51 lat (zakres 28-70 lat), przy czym 18 kobiet (3,8%) było w wieku 65 lat lub starszych. Większość kobiet była rasy białej (88,2%), 1,5% rasy czarnej lub afroamerykańskiej, 0,4% pochodzenia azjatyckiego i 2,5% pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego. Badana populacja obejmowała kobiety z wcześniejszą histerektomią (12,4%) lub wcześniejszą jednostronną/obustronną ooforektomią (12,2%).

Spośród 474 kobiet, 321 (67,7%) sklasyfikowano jako kobiety niezdolne do zajścia w ciążę, a 153 (32,3%) jako kobiety zdolne do zajścia w ciążę (ang. women of child-bearing potential, WOCBP). U kobiet sklasyfikowanych jako WOCBP wymagane było stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności była średnia zmiana częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do tygodni 4. i 12., w tym dziennych i nocnych VMS mierzonych za pomocą HFDD.

W badaniu OASIS 4 u kobiet leczonych elinzanetantem wykazano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do tygodni 4. i 12. w porównaniu z placebo, ze stabilnym efektem do tygodnia 50. Wyniki zmiany średniej częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS w ciągu 24 godzin z badania OASIS 4 przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Średnia zmiana częstości występowania umiarkowanych do ciężkich VMS od punktu początkowego do tygodni 4. i 12 (OASIS 4)

Parametr	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
W ciągu 24 godzin		
Punkt początkowy		
Średnia (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Zmiana od punktu początkowego do tygodnia 4.		
Średnia LS (SE)	-6,47 (0,26)	-2,99 (0,36)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-3,48 (0,44)	
95% CI	-4,35; -2,61	
Wartość p ^a	<0,0001	
Zmiana od punktu początkowego do tygodnia 12.		
Średnia LS (SE)	-7,53 (0,25)	-4,16 (0,35)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-3,38 (0,43)	
95% CI	-4,21; -2,54	
Wartość p ^a	<0,0001	

^a jednostronna wartość p ($\alpha=0,025$)

CI: ang. confidence interval = przedział ufności, średnia LS: ang. least squares = średnia najmniejszych kwadratów oszacowana z modelu mieszanego dla analizy kowariancji z powtarzanymi pomiarami, SD: ang. standard deviation = odchylenie standardowe, SE: ang. standard error = błąd standardowy

W badaniu OASIS 4 kobiet leczonych elinzanetantem wykazano statystycznie istotne wyniki w porównaniu do placebo dla kluczowych punktów końcowych drugorzędowych:

- poprawa w całkowitym wyniku w skali PROMIS SD SF 8b (zaburzenia snu), wyrażonego współczynnikiem T od punktu początkowego do 12. tygodnia
- poprawa w całkowitym wyniku MENQOL (jakość życia związana z menopauzą) od punktu początkowego do 12. tygodnia

Odpowiednie wyniki badania OASIS 4 były zgodne z wynikami uzyskanymi u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich VMS związanymi z menopauzą (OASIS 1 i 2). Wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych badania OASIS 4 przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5: Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (OASIS 4)

Parametr	OASIS 4	
	Elinzanetant 120 mg (N=316)	Placebo (N=158)
W ciągu 7 dni		
Całkowity wynik w skali PROMIS SD SF 8b wyrażony współczynnikiem T - punkt początkowy		
Średnia (SD)	60,60 (6,33)	60,74 (6,80)
Całkowity wynik w skali PROMIS SD SF 8b wyrażony współczynnikiem T - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 12.		
Średnia LS (SE)	-10,06 (0,41)	-3,94 (0,57)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-6,12 (0,70)	
95% CI	-7,49; -4,75	
Wartość p ^a	<0,0001	
Całkowity wynik w skali MENQOL - punkt początkowy		
Średnia (SD)	4,82 (1,17)	4,77 (1,25)
Całkowity wynik w skali MENQOL - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 12.		
Średnia LS (SE)	-1,23 (0,06)	-0,55 (0,08)
Średnia LS różnica vs placebo (SE)	-0,68 (0,10)	
95% CI	-0,88; -0,48	
Wartość p ^a	<0,0001	

^a jednostronna wartość p ($\alpha=0.025$)

CI: ang. confidence interval = przedział ufności, średnia LS: ang. least squares = średnia najmniejszych kwadratów oszacowana z modelu mieszanego dla analizy kowariancji z powtarzanymi pomiarami. MENQOL: ang. menopause-specific quality of life = jakość życia związana z menopauzą, PROMIS SD SF 8b: ang. patient-reported outcomes measurement information system sleep disturbance short form 8b = skala zaburzeń snu wg systemu PROMIS, skrócony formularz 8b, SD, SD: ang. standard deviation = odchylenie standardowe, SE: ang. standard error = błąd standardowy

Bezpieczeństwo endometrium

Bezpieczeństwo endometrium podczas stosowania elinzanetantu oceniano głównie w badaniu klinicznym OASIS 3 za pomocą przezpochwowego badania ultrasonograficznego i 142 biopsji endometrium pobranych po 52 tygodniach leczenia elinzanetantem. Przezpochwowe badania ultrasonograficzne nie wykazały zwiększonej grubości endometrium. Na podstawie biopsji endometrium nie stwierdzono przypadków hiperplazji endometrium ani nowotworów złośliwych.

Bezpieczeństwo piersi

W badaniu klinicznym OASIS 4 do 52. tygodnia, odnotowano wskaźnik nawrotu raka piersi wynoszący 0,4% u pacjentek dla stosujących tamoksyfen oraz 1,9% u pacjentek stosujących inhibitory aromatazy, w porównaniu do odpowiednio 3,4% i 2,1%, w opublikowanej literaturze.

Bezpieczeństwo kości

Bezpieczeństwo kości podczas stosowania elinzanetantu oceniano u 343/628 kobiet w badaniu klinicznym OASIS 3 na podstawie pomiarów gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD). Po 52 tygodniach leczenia zaobserwowana średnia procentowa zmiana BMD w odniesieniu do punktu początkowego w grupie przyjmującej elinzanetant była porównywalna do zmiany w grupie placebo i mieściła się w zakresie oczekiwanych rocznych zmian związanych z wiekiem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynkuet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu umiarkowanych do ciężkich VMS związanych z menopauzą lub spowodowanych adjuwantową terapią hormonalną w raku piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kapsułki miękkie elinzanetantu wykazują proporcjonalne do dawki zwiększenie C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 600 mg. AUC zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 25 mg do 120 mg oraz w sposób większy niż proporcjonalny w zakresie dawek od 160 mg do 600 mg. Stężenie elinzanetantu w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęto po 5-7 dniach podawania dawki dobowej, z <2-krotną kumulacją.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność elinzanetantu wynosi 52%.

Stosowanie 120 mg elinzanetantu z jedzeniem zmniejsza C_{max} o 60–70% oraz AUC_(0–24) o 20–40%, ale nie zaobserwowano wpływu na AUC. T_{max} zmienił się z 1–1,5 godziny w warunkach na czczo do 3–4 godzin w warunkach po posiłku. Wpływ jedzenia nie jest uważany za klinicznie istotny dla skuteczności. Lynkuet można stosować z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Elinzanetant wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (> 99%) i podlega wpływowi fluktuacji dobowych. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi od 0,6 do 0,7. Średnia objętość dystrybucji elinzanetantu po podaniu dożylnym w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 137 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. Ekspozycję elinzanetantu w ludzkim mózgu wykazano w klinicznych badaniach z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

Metabolizm

Elinzanetant jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 do 3 aktywnych metabolitów (M30/34 [13,7%], M27 [7,6%], M18/21 [4,9%]). Elinzanetant jest również metabolizowany w niewielkim stopniu przez CYP3A5 i UGT. Aktywne metabolity mają podobną siłę działania na ludzkie receptory NK-1 i NK-3 jak elinzanetant i odpowiadają za < 50% działania farmakologicznego. Stosunek stężenia tych metabolitów do stężenia substancji macierzystej w osoczu wynosi około 0,39.

Eliminacja

Elinzanetant jest eliminowany głównie przez metabolizm. Klirens elinzanetantu po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynosi 8,77 l/h. Po podaniu doustnym, około 90% dawki elinzanetantu było wydalone z kałem (głównie w postaci metabolitów), a mniej niż 1% z moczem. Okres półtrwania elinzanetantu u kobiet z VMS wynosi około 45 godzin po wielokrotnej dawce oraz od 11,2 do 33,8 godzin u zdrowych ochotników po pojedynczej dawce.

Transport

Elinzanetant jest *in vitro* substratem białka transportującego glikoproteiny P (P-gp). Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji z inhibitorami i induktorami P-gp ze względu na wysoką przenikalność elinzanetantu przez błony i jego eliminację głównie przez metabolizm.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu klinicznym oceniającym farmakokinetykę, po podaniu wielokrotnych dawek 120 mg elinzanetantu u pacjentek z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy A (łagodne) w skali Childa-Pugha, średnie $C_{\max}$ elinzanetantu zwiększyło się 1,2-krotnie, a $AUC_{(0-24)}$ zwiększyło się 1,5-krotnie, w porównaniu do zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentek z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy B (umiarkowane) w skali Childa-Pugha średnie wartości $C_{\max}$ i $AUC_{(0-24)}$ elinzanetantu zwiększyły się 2,3-krotnie.

Elinzanetant nie był badany u pacjentek z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy C (ciężkimi) w skali Childa-Pugha.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu klinicznym oceniającym farmakokinetykę, po podaniu pojedynczej dawki 120 mg elinzanetantu, u pacjentek z umiarkowanymi ($eGFR$ 30-59 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek średnie $C_{\max, \text{niezwiązane}}$ elinzanetantu zwiększyło się 2,3-krotnie, a $AUC_{\text{niezwiązane}}$ zwiększyło się 2,2-krotnie. U pacjentek z ciężkimi ($eGFR$ poniżej 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek średnie $C_{\max, \text{niezwiązane}}$ i $AUC_{\text{niezwiązane}}$ elinzanetantu zwiększyły się 1,9-krotnie.

Nie badano elinzanetantu u pacjentek ze schyłkową niewydolnością nerek ($eGFR$ <15 ml/min/1,73 m²).

Wpływ wieku, rasy i masy ciała

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu z wieku (22 do 75 lat), rasy (biała, czarna lub afroamerykańska, azjatycka) oraz masy ciała (45 do 129 kg) na farmakokinetykę elinzanetantu.

Potencjał hamowania i pobudzania enzymów oraz transporterów

Badania *in vitro* wykazały, że przy maksymalnych stężeniach w jelitach elinzanetant jest inhibitorem CYP3A4 oraz transporterów glikoprotein P (P-gp) i BCRP. Przy maksymalnych stężeniach w żyłach wrotnej elinzanetant jest inhibitorem OATP1B1 i OATP1B3. Przy maksymalnych stężeniach ogólnoustrojowych elinzanetant jest bezpośrednim i zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4 oraz inhibitorem transporterów P-gp, BCRP, OATP1B3 i MATE1. Elinzanetant nie jest induktorem poprzez AhR, CAR ani PXR w klinicznie istotnych stężeniach.

Przeprowadzono badania kliniczne potencjału hamującego elinzanetantu wobec CYP3A4 (pojedyncze i wielokrotne dawki elinzanetantu) oraz transporterów P-gp (dabigatran eteksylan) i BCRP, OATP1B1 oraz OATP1B3 (rozuwastatyna). Elinzanetant jest słabym inhibitorem CYP3A4 przy użyciu midazolamu jako substratu wskaźnikowego ($C_{\max}$ zwiększyło się o 1,1 do 1,5 razy, a AUC zwiększyło się o 1,4 do 1,8 razy). Elinzanetant nie wpływał na farmakokinetykę dabigatranu eteksylanu, który był używany jako substrat referencyjny P-gp. Elinzanetant zwiększył farmakokinetykę rozuwastatyny (substratu BCRP, OATP1B1 i OATP1B3) o 1,2 do 1,3 razy. Nie przeprowadzono specyficznego badania klinicznego interakcji lekowych (DDI) dotyczącego MATE1. Jednakże nie zaobserwowano wpływu na klirens kreatyniny w badaniu klinicznym przy supratherapeutycznych dawkach 600 mg. Ogólnie wskazuje to, że zaobserwowany potencjał interakcji *in vitro* nie jest klinicznie istotny.

W badaniu OASIS 4 pobrano nieliczne próbki krwi i zbadano stężenia tamoksyfenu oraz jego metabolitów (N-desmetyltamoksyfen, 4-hydroksytamoksyfen i endoksyfen). Nie zaobserwowano wpływu na stężenia tamoksyfenu i jego metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym, gdy były podawane jednocześnie z elinzanetantem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, fototoksyczności, genotoksyczności i potencjalnego nadużywania, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólnoustrojowa

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzono na szczurach i małpach cynomolgus. U samic szczurów codzienne podawanie elinzanetantu przez 4 tygodnie w dawkach stanowiących 40-krotność $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi wykazało śluzowacenie nabłonka pochwy, atrofię macicy i przetrwałe ciała żółte.

W 13-tygodniowym badaniu na szczurach z dawkowaniem dwa razy na dobę, codzienne podawanie elinzanetantu w dawkach stanowiących 4-krotność (samce) lub 7-krotność (samice) $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi prowadziło do mimowolnych skurczów mięśni od dnia 24. u 10/88 zwierząt, które później miały również drgawki od dnia 34. W tym samym badaniu codzienne podawanie elinzanetantu w dawkach stanowiących co najmniej 16-krotność $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi powodowało zwyrodnienie i martwicę mięśni szkieletowych. Drgawki obserwowano również w 2-letnim badaniu na szczurach, przy dawkach równych lub większych niż 20-krotność $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi.

U małp cynomolgus codzienne podawanie elinzanetantu przez 39 tygodni dwa razy na dobę w dawkach równych lub większych niż 60 mg/kg/dobę prowadziło do zmniejszenia cyklicznej aktywności jajników. W tym samym badaniu podawanie elinzanetantu w dawce 80 mg/kg/dobę powodowało biegunkę. Biegunka nie była obserwowana przy mniejszej dawce 60 mg/kg/dobę pomimo 1,8-krotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Embriotoksyczność / teratogenność / toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach wpływu elinzanetantu na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików nie wykazano toksycznego wpływu na zarodek i płód przy dawkach powodujących ekspozycję 16-krotnie i 1-krotnie przekraczającą $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi, odpowiednio. u ludzi.

W badaniu płodności samic szczurów i wczesnego rozwoju zarodka zaobserwowano zwiększony odsetek utraty przedimplantacyjnej i poimplantacyjnej zarodków, co prowadziło do zmniejszenia wielkości miotu, oraz mniejszą masę płodów przy dawce 16-krotnie przekraczającej $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. Działań tych nie obserwowano po podaniu dawki powodującej 4-krotne zwiększenie $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi.

W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, u samic F_0 stwierdzono utratę poimplantacyjną zarodków, wydłużenie czasu ciąży, opóźnienie porodu i dystocję, a także mniejszą masę miotu po podaniu dawek powodujących 23-krotne zwiększenie $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi (margines bezpieczeństwa 6,7-krotny przy NOAEL). Zaobserwowano zwiększenie całkowitej utraty miotu i odpowiadające mu zmniejszenie żywotności miotu w dniu 5. po urodzeniu w zakresie ekspozycji terapeutycznej u ludzi.

Po podaniu znakowanego radioaktywnie elinzanetantu szczurom w okresie laktacji około 6% dawki elinzanetantu było wydalane z mlekiem.

U szczurów zaobserwowano zmniejszenie wytwarzania mleka u samic przy dawkach istotnych klinicznie.

Rakotwórczość

W 2-letnim badaniu rakotwórczości elinzanetantu u szczurów odnotowano zwiększenie częstości występowania nowotworów macicy i chłoniaków. Wyniki te zaobserwowano przy dawce co najmniej 29-krotnie większej od całkowitego $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi, a zatem nie są one uważane za istotne klinicznie. Działań tych nie obserwowano po podaniu dawki stanowiącej 7-krotność całkowitego $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. Zwiększona częstość występowania nowotworów macicy u szczurów w okresie starzenia reprodukcyjnego z wyraźnym zmniejszeniem masy ciała przypomina skutki obserwowane w badaniach ograniczeń żywieniowych u szczurów i przewlekłej, indukowanej lekami hipoprolaktynemii, swoistego dla szczurów mechanizmu działania, który nie ma znaczenia dla ludzi.

W 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości elinzanetantu u transgenicznym myszy, nie zaobserwowano nowotworów związanych ze stosowaniem leku do największej dawki, stanowiącej 3-krotność (samce) lub 2-krotność (samice) $AUC_{(0-24)}$ dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że elinzanetant może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

All-*rac*- α -tokoferol (E 307)
Makroglicerydów kaprylokapronian
Glicerolu monokaprylokapronian
Glicerolu mono-oleinian (E 471)
Polisorbat 80 (E 433)

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Mieszanina sorbitolu ciekłego, częściowo odwodnionego (E 420) i glicerolu (E 422)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Roztwór fosfatydylocholiny 53% w triglicerydach kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcuch
Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku

Makrogol 400 (E 1521)
Poliwinylo octanoftalan
Glikol propylenowy (E 1520)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE-Aluminium/PET/papier zawierający 12 kapsułek miękkich (6 × 2 jako dawka pojedyncza).

Każde opakowanie zawiera 24 lub 60 kapsułek miękkich.

Każde opakowanie zbiorcze zawiera 180 (3 opakowania po 60) kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1991/001 - Lynkuet 60 mg - 24 kapsułki miękkie

EU/1/25/1991/002 - Lynkuet 60 mg - 60 kapsułki miękkie

EU/1/25/1991/003 - Lynkuet 60 mg - 180 kapsułki miękkie

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.