

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ysely 100 mg филмирани таблетки

Ysely 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ysely 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg линзаголикс (linzagolix) (под формата на холинова сол).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 119,4 mg лактоза.

Ysely 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg линзаголикс (linzagolix) (под формата на холинова сол).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 238,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Ysely 100 mg филмирани таблетки

Кръгли, бледожълти, филмирани таблетки с диаметър 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна и гладки от другата.

Ysely 200 mg филмирани таблетки

Продълговати, бледожълти, филмирани таблетки с размер 19 mm на 9 mm, с вдлъбнато релефно означение „200“ от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ysely е показан при възрастни жени в репродуктивна възраст за:

- лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори,
- симптоматично лечение на ендометриоза при жени с анамнеза за предходно медикаментозно и хирургично лечение на ендометриозата (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с Yselyt трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в диагностицирането и лечението на маточни фиброзни тумори и/или ендометриоза.

Препоръчителната доза Yselyt е:

При маточни фиброзни тумори:

- 100 mg или, ако е необходимо, 200 mg веднъж дневно със съпътстваща хормонална допълваща терапия (прием веднъж дневно на таблетка, съдържаща 1 mg естрадиол и 0,5 mg норетистеронов ацетат (add-back therapy, АВТ)), вижте точка 5.1.
- 100 mg веднъж дневно за жени, при които не се препоръчва АВТ или които предпочитат да избягват хормонална терапия (вж. точка 5.1)
- 200 mg веднъж дневно за краткосрочна употреба (< 6 месеца) при клинични случаи, при които се търси ефект на намаляване на обема на матката и фиброзния тумор (вж. точка 5.1). Размерът на фиброзния тумор може да се увеличи при спиране на лечението. Поради риска от понижаване на костната минерална плътност (КМП) при продължителна употреба, доза 200 mg без съпътстваща АВТ не трябва да се предписва за период, по-дълъг от 6 месеца.

При ендометриоза:

- 200 mg веднъж дневно със съпътстваща хормонална допълваща терапия

Преди започване на лечение с Yselyt трябва да бъде изключена евентуална бременност.

За предпочитане е лечението с Yselyt да се започне през първата седмица от менструалния цикъл и да се приема непрекъснато веднъж дневно.

При пациенти с рискови фактори за остеопороза или костна загуба се препоръчва изследване с двойна рентгенова абсорбциометрия (DXA) преди започване на лечение с Yselyt (вж. точка 4.4).

Yselyt може да се приема без прекъсване. На всички жени се препоръчва изследване с DXA след 1 година лечение, а след това е необходимо проследяване на КМП (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, лекарството трябва да се приеме възможно най-скоро и след това да се продължи в обичайното време на следващия ден.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при жени с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Yselyt трябва да се избягва при жени с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

На предписващите се препоръчва да следят за нежелани реакции при жени с леко бъбречно увреждане (eGFR = 60-89 ml/min; вж. точки 4.4 и 5.2), въпреки че не се изисква корекция на дозата. Yselyt трябва да се избягва при жени с умерено (eGFR = 30-59 ml/min) или тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min) или с терминален стадий на бъбречна болест (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Yselyt при деца на възраст под 18 години за показанието лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори.

Безопасността и ефикасността на Yselyt при деца на възраст под 18 години за показанието лечение на ендометриоза не са установени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Yselyt може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Дозата 200 mg може да се приема като една таблетка от 200 mg или като два приема на таблетка от 100 mg.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Бременност или кърмене (вж. точка 4.6)
- Наличие на остеопороза
- Генитално кървене с неизвестна етиология
- Когато се прилага съпътстваща АВТ, трябва да се спазват противопоказанията, свързани с АВТ

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Медицински преглед/консултация

Преди започване или при повторно започване на Yselyt трябва да се снесе пълна анамнеза (включително семейна анамнеза). Трябва да се измери кръвното налягане, а при физикалния преглед трябва да се вземат предвид противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията при употреба (вж. точка 4.4). По време на лечението трябва да се извършват периодични контролни прегледи съгласно стандартната клинична практика.

Преди започване на лечение с Yselyt трябва да се спре всякаква хормонална контрацепция. Преди започване или при повторно започване на Yselyt трябва да бъде изключена евентуална бременност.

Костна минерална плътност

При някои жени, лекувани с Yselyt, които са имали нормална костна минерална плътност (КМП) в началото на лечението, е съобщавана загуба на КМП, варираща от > 3-8 %.

Ползите и рисковете от лечението с Yselyt при пациенти с анамнеза за фрактура, причинена от минимална травма, или други рискови фактори за остеопороза или костна загуба (напр. хронична употреба на алкохол и/или тютюневи изделия, убедителна фамилен анамнеза за остеопороза и ниско телесно тегло), включително тези, приемащи лекарства, които може да засегнат КМП (напр. системни кортикостероиди, антиконвулсанти), трябва да бъдат обмислени преди започване на лечение. При тези пациенти се препоръчва изследване с DXA преди започване на лечение с Yselyt.

Освен това на всички жени се препоръчва изследване с DXA след една година лечение, за да се потвърди, че при тях няма загуба на КМП до степен, която е нежелателна. След това в зависимост от предписаната доза Yselyt се препоръчва оценка на КМП (Yselyt 100 mg)

ежегодно или с честота, определена от лекуващия лекар въз основа на индивидуалния риск за жената и предходната оценка на КМП (Ysely 100 mg със съпътстваща АВТ и Ysely 200 mg със съпътстваща АВТ).

Ако рисковете от понижаване на КМП надвишават потенциалната полза от лечението с Ysely, лечението трябва да се прекрати.

Чернодробно увреждане

Ysely трябва да се избягва при жени с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Не е необходима корекция на дозата при жени с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh), вижте точки 4.2 и 5.2.

Бъбречно увреждане

Ysely трябва да се избягва при жени с умерено ($eGFR = 30\text{--}59\text{ ml/min}$) или тежко бъбречно увреждане ($eGFR < 30\text{ ml/min}$) или с терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 4.2). На предписващите се препоръчва да следят за нежелани реакции при жени с леко бъбречно увреждане ($eGFR = 60\text{--}89\text{ ml/min}$; вж. точка 5.2), въпреки че не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Сърдечносъдови заболявания/удължаване на QT интервала

Линзаголикс увеличава QT интервала в незначителна степен, но не дава доказателство за клинично значим риск от удължаване на QT интервала или Torsade de Pointes (вж. точка 5.1). Трябва да се подхожда предпазливо при пациенти с известни сърдечносъдови заболявания, фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала или хипокалиемия и при съпътстваща употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала. Трябва да се подхожда предпазливо и при пациенти със съпътстващи нарушения, които водят до повишаване на плазмените нива на линзаголикс (вж. точка 5.2).

Контрацепция

Не е доказано, че линзаголикс, със или без съпътстваща АВТ, осигурява контрацепция. Жените с детероден потенциал, при които има риск от бременност, трябва да използват ефективни нехормонални методи на контрацепция по време на лечението с Ysely (вж. точка 4.6).

Промяна в менструалното кървене и по-трудно разпознаване на бременност

Жените трябва да бъдат информирани, че лечението с Ysely обикновено води до значително намаляване на менструалното кървене и често до аменорея, което може да намали възможността за своевременно разпознаване на настъпила бременност. Трябва да се направи тест за бременност, ако има съмнение за бременност, и лечението да се прекрати, ако бременността бъде потвърдена (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробни ензими

Съобщава се за асимптоматично преходно повишение на чернодробните ензими (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да потърсят лекарска помощ в случай на симптоми или признаци, които могат да бъдат показателни за чернодробно увреждане, например жълтеница. Лечението трябва да се прекрати, ако се развие жълтеница. При внезапно настъпили отклонения в чернодробните функционални показатели може да се наложи прекратяване на лечението с линзаголикс, докато резултатите се нормализират.

Жени с отклонения в показателите на чернодробната функция (≥ 2 пъти над горната граница на нормата, ULN) са изключени от проучванията с линзаголикс. Поради това при жени с известна анамнеза за отклонения в чернодробната функция трябва да се постигне изходно ниво на

чернодробните функционални показатели и да се извършва допълнително редовно наблюдение. Тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

Нива на липидите

При лечение с линзаголикс се наблюдава повишение на нивата на липидите (вж. точка 5.1). Тези увеличения като цяло не са клинично значими. Въпреки това при жени, които от преди имат повишени стойности на показателите на липидния профил се препоръчва наблюдение на нивата на липидите.

Разстройства на настроението

Разстройства на настроението, включително депресия, промени в настроението и емоционална нестабилност, се наблюдават при лечение с антагонисти на GnRH, включително линзаголикс (вж. точка 4.8). Необходимо е повишено внимание при жени с анамнеза за депресия и/или суицидни мисли. Пациентите, които имат депресия или имат анамнеза за депресия трябва да се проследяват внимателно по време на лечението. Лечението трябва да се прекрати, ако депресията се появи отново в сериозна степен.

CYP2C8 субстрати

Употребата на Yselyt трябва да се избягва при пациенти, използващи лекарствени продукти, които са субстрати, чувствителни към метаболизъм от CYP2C8, с тесен терапевтичен индекс (напр. паклитаксел, сорафениб и репаглинид, вж. точка 4.5). При едновременно приложение на Yselyt с други субстрати на CYP2C8, препоръчва се да се следи за увеличаване на нежеланите реакции, свързани с тях.

Предупреждения и предпазни мерки, свързани с АВТ

Ако е предписана съпътстваща АВТ, трябва да се вземат под внимание всички предупреждения и предпазни мерки, свързани с АВТ.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C8

Установено е че линзаголикс увеличава средната експозиция на репаглинид (субстрат, чувствителен към метаболизъм от CYP2C8) при здрави индивиди с по-малко от 2 пъти. Поради риска от повишаване на плазмените концентрации, съпътстващото приложение на Yselyt и лекарствени продукти, които се елиминират предимно чрез метаболизъм посредством CYP2C8 и са с тесен терапевтичен индекс, например паклитаксел, сорафениб и репаглинид, трябва да се избягва (вж. точка 4.4). На предписващите се препоръчва да следят за увеличаване на нежеланите реакции, свързани с други субстрати на CYP2C8, при едновременно приложение с Yselyt.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не е доказано, че линзаголикс, със или без АВТ, осигурява контрацепция. Жените с детероден потенциал, при които има риск от бременност, трябва да използват ефективни нехормонални методи на контрацепция по време на лечение с Ysely.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на линзаголикс при бременни жени. Проучванията при животни показват, че експозицията на линзаголикс в началото на бременността може да увеличи риска от ранна загуба на бременност (вж. точка 5.3). Въз основа на фармакологичните ефекти не може да се изключи неблагоприятен ефект върху бременността.

Употребата на Ysely е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3). Лечението трябва да се прекрати, ако настъпи бременност.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на линзаголикс в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не е известно дали линзаголикс/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Употребата на Ysely е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ysely не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Ysely е проучен при 1605 пациенти в основни контролирани проучвания за период до 6 или повече месеца. Тези изпитвания включват пациентки с маточни фиброзни тумори, както и пациентки с ендометриоза с краткотрайно и продължително протичащо заболяване.

Данните за безопасност, описани в тази точка, отразяват експозицията на Ysely в четири основни изпитвания фаза 3. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в основните проучвания фаза 3 при популацията, лекувана за маточни фиброзни тумори, са горещи вълни и главоболие, които се съобщават с по-висока честота при по-високи дози и по-рядко при съпътстващ прием на АВТ (накратко означено като „с АВТ“). Горещи вълни се съобщават при 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % и 31 % от жените, лекувани със 100 mg с АВТ, 200 mg с АВТ, 100 mg и 200 mg съответно. По същия начин се съобщава за главоболие по-често при по-високи дози и честотата намалява при комбинация с АВТ (съответно 1,4 %, 2,4 %, 4 % и 6,2 % за 100 mg с АВТ, 200 mg с АВТ, 100 mg и 200 mg).

Най-честите нежелани реакции, съобщавани при популацията с ендометриоза, лекувани с препоръчителната доза 200 mg с АВТ, включват горещи вълни (6,3 %) и главоболие (5,7 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции, свързани с линзаголикс, се основават на сборни данни от две

основни проучвания фаза 3 с маточни фиброзни тумори (включващи 828 пациенти, които са приемали линзаголикс, и 209 пациенти, които са приемали плацебо) и две основни проучвания фаза 3 с ендометриоза (включващи 379 пациенти, които са получавали линзаголикс, и 189 пациенти, които са получавали плацебо) до 6 месеца. Те са представени в таблица 1 по-долу.

Нежеланите реакции, изброени в таблица 1, са класифицирани според честотата и по системен органен клас по MedDRA. В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции от основни клинични проучвания

	Линзаголикс 100 mg	Линзаголикс 100 mg с АВТ	Линзаголикс 200 mg	Линзаголикс 200 mg с АВТ
Психични нарушения				
Чести	Разстройства на настроението ^{a/*}	Разстройства на настроението ^{a/*} Понижено либидо	Разстройства на настроението ^{a/*} Понижено либидо	Разстройства на настроението ^{a/*}
Нечести	Понижено либидо			Понижено либидо
Нарушения на нервната система				
Чести	Главоболие	Главоболие	Главоболие	Главоболие
Съдови нарушения				
Много чести	Горещи вълни		Горещи вълни	
Чести		Горещи вълни		Горещи вълни
Нечести	Хипертония	Хипертония	Хипертония	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения				
Чести		Гадене/повръщане Болка в горната част на корема	Гадене/повръщане Констипация	Гадене/повръщане
Нечести	Болка в горната част на корема		Болка в горната част на корема	Констипация
Хепатобилиарни нарушения				
Чести	Повишени чернодробни ензими*	Повишени чернодробни ензими*	Повишени чернодробни ензими*	Повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Чести	Хиперхидроза		Хиперхидроза Нощно изпотяване	
Нечести	Нощно изпотяване			Нощно изпотяване
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Чести	Артралгия	Понижена костна минерална плътност*	Артралгия Понижена костна минерална плътност*	
Нечести	Понижена костна минерална плътност*			Артралгия Понижена костна минерална плътност*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
Чести	Вагинална хеморагия ^{b/*} Болка в таза Промяна в менструалното кървене ^{b/*}	Вагинална хеморагия ^{b/*} Болка в таза	Вагинална хеморагия ^{b/*} Болка в таза Вулвовагинална сухота	Вагинална хеморагия ^{b/*} Болка в таза Промяна в менструалното кървене ^{b/*}
Нечести	Вулвовагинална сухота	Вулвовагинална сухота Промяна в менструалното кървене ^{b/*}	Промяна в менструалното кървене ^{b/*}	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Чести	Астения			
Нечести			Астения	Астения

АВТ: 1 mg естрадиол и таблетка норетистерон ацетат от 0,5 mg веднъж дневно

*вижте точки 4.4 и/или 4.8 „Описание на избрани нежелани реакции“ за допълнителна информация

^aРазстройства на настроението включват съобщения за колебания в настроението, афективна лабилност, емоционално разстройство, раздразнителност, промяна на настроението, тревожност, панически атаки, нервност, депресия, потиснато настроение

^bВагинална хеморагия включва съобщения за вагинална хеморагия, метрорагия, менорагия, менометрорагия и маточно кървотечение

^вПромяната в менструалното кървене включва съобщения за закъсняване на менструалния цикъл, нередовен менструален цикъл и аменорея

Описание на избрани нежелани реакции

Разстройства на настроението

Най-честите нежелани реакции, свързани с разстройства на настроението, са съобщения за колебания в настроението при до 2,5 % от участниците във всички групи с различни дози линзаголикс. При 0,6 % от участниците, лекувани с линзаголикс, се съобщава за афективна лабилност и тревожност. Тревожност се съобщава само в групите с 200 mg, със или без АВТ. Съобщенията за депресия и депресивно настроение са редки. Не повече от 2 участника във всяка от групите на лечение с линзаголикс съобщава за депресия или депресивно настроение в клиничните проучвания фаза 2 или фаза 3. За конкретни препоръки вижте точка 4.4.

Повишени чернодробни ензими

Съобщава се за асимптоматични повишения на нивата на чернодробните ензими, главно аланин и аспартат трансаминаза (ALT и AST). Повечето повишения са в незначителна степен и обикновено се нормализират по време на продължително лечение. Честотата на повишение на ALT и/или AST в групите на линзаголикс е под 3 %. При приблизително 1 % от участниците нивата на ALT/AST се повишават до най-малко 3 пъти над ULN, като най-високи са съобщавани при линзаголикс 200 mg или 200 mg с АВТ. Не е наблюдавано едновременно повишение на билирубина. За конкретни препоръки вижте точка 4.4.

Промени в костната минерална плътност

Популация, лекувана за маточни фиброзни тумори:

Ефектът на линзаголикс върху КМП е оценен чрез изследване с DXA. В двете клинични проучвания фаза 3 са наблюдавани дозозависими и времезависими промени в КМП.

Съпътстващата АВТ намалява загубата на КМП.

Промените в КМП са най-ясно изразени при дозата 200 mg: след 6-месечно лечение се наблюдава средно понижение от изходното ниво > 3 % и > 8 % на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб съответно при 55 % и 4 % от пациентите.

След 12-месечно лечение с линзаголикс 100 mg, линзаголикс 100 mg с АВТ и линзаголикс 200 mg с АВТ се наблюдава средно понижение от изходното ниво > 3 % и > 8 % на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб съответно при 38 % и 7 %, 16 % и 0 % и 27 % и 1 % от пациентите.

Популация, лекувана за ендометриоза:

След 6-месечно лечение с препоръчителната доза линзаголикс 200 mg с АВТ при 14 % и 0 % от пациентките се наблюдава средно понижение от изходното ниво съответно с > 3 % и > 8 % на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб. След 12-месечно лечение с линзаголикс 200 mg с АВТ средно понижение от изходните стойности > 3 % и > 8 % на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб се наблюдава съответно при 27 % и 2 % от пациентите (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Дял на пациентите с промяна на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб >3 % и >8 % спрямо изходното ниво след 6 месеца и 12 месеца от лечението в PRIMROSE 1 и 2 и and EDELWEISS 3 и 6

	PRIMROSE 1 и 2				EDELWEISS 3 и 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg с АВТ	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg с АВТ	Linzagolix 200 mg с АВТ
6 месеца на лечение					
Процент участнички (%) с КМП CfB > 3%/>8%	36/3	20/0	55/4	26/1	14/0
12 месеца на лечение					
Процент участнички (%) с КМП CfB > 3%/>8%	38/7	16/0	*	27/1	27/2

АВТ: 1 mg естрадиол и таблетка норетистерон ацетат от 0,5 mg веднъж дневно, CfB: промяна спрямо изходното ниво

* Линзаголикс 200 mg е проучен за период до 6 месеца

На 6-ия месец след края на лечението се отбелязват повишения на КМП и в популацията с маточни фиброзни тумори, и в популацията с ендометриоза, което показва частично възстановяване. За конкретни препоръки вижте точки 4.2 и 4.4. За подробна информация относно намаляването на BMD вижте точка 5.1.

Вагинално кървене

По време на лечението с линзаголикс се съобщава за вагинална хеморагия (включително съобщения за вагинална хеморагия, маточно кръвотечение, метрорагия, менорагия и менометрорагия). В проучванията с маточни фиброзни тумори най-честите нежелани реакции са вагинална хеморагия, метрорагия и менорагия, които се съобщават съответно при 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) и 5 (0,6 %) от участниците, лекувани с линзаголикс. За вагинална хеморагия се съобщава по-често при участници, на които е прилаган линзаголикс 100 mg и линзаголикс 200 mg в групата с АВТ (до 2,4 %), в сравнение с групите без АВТ (1 %). За метрорагия се съобщава при 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) и 4 (1,9 %) от участниците в групите със 100 mg, 100 mg съответно с АВТ, 200 mg и 200 mg съответно с АВТ, а за менорагия се съобщава при 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) и 1 (0,5%) от участниците съответно в групите с линзаголикс 100 mg, линзаголикс 100 mg с АВТ, линзаголикс 200 mg и линзаголикс 200 mg с АВТ. В проучванията с ендометриоза профилът на безопасност потвърждава описаните по-горе резултати.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране.

При случаи на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

При жени, които приемат схеми на лечение със съпътстваща АВТ, предозирането с естроген и прогестин може да причини симптоми, свързани с хормоните, които включват, но не се ограничават до гадене, повръщане, чувствителност в гърдите, болка в корема, сънливост, умора и кървене, наподобяващо менструалното, появяващо се при спиране на хормонална терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на гонадотропин-рилизинг хормона, АТС код: H01CC04

Механизъм на действие

Линзаголикс е селективен, непептиден антагонист на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH), който инхибира ендогенното сигнализиране на GnRH посредством конкурентно свързване с рецепторите за GnRH в хипофизната жлеза, като по този начин има регулиращо действие върху оста хипоталамус-хипофиза-гонади.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху хормоните на хипофизата и яйчниците

Приложението на линзаголикс води до дозозависимо потискане на синтеза на лутеинизиращ и фоликулостимулиращ хормон, което води до понижени концентрации на естрадиол и прогестерон в кръвта.

Популация, лекувана за маточни фиброзни тумори:

В проучванията фаза 3 се наблюдава пълно потискане на освобождаването на естрадиол в серума (медиана < 20 pg/ml) при приложение на 200 mg линзаголикс за 4 до 24 седмици. Частично потискане се наблюдава със 100 mg линзаголикс, 100 mg линзаголикс със съпътстваща АВТ (накратко означено като „с АВТ“) и 200 mg линзаголикс с АВТ за 4 до 52 седмици, с медиана на серумните нива на естрадиол в диапазон от 20 до 60 pg/ml. Нива на прогестерон $\leq 3,1$ ng/ml се поддържат при 83 % от жените, приемащи 200 mg линзаголикс в продължение на 24 седмици, и при 68 % от жените, приемащи 100 mg линзаголикс в продължение на 52 седмици, и при около 90 % от жените, приемащи 100 mg линзаголикс с АВТ или 200 mg с АВТ в продължение на 52 седмици.

Популация, лекувана за ендометриоза:

Медианата на серумните нива на естрадиол при участничките, получаващи 200 mg едновременно с АВТ, е в диапазона от 20 до 60 pg/ml.

Сърдечна електрофизиология

Едно рандомизирано, плацебо- и положително контролирано, отворено, с единична доза, кръстосано, задълбочено проучване за QTc интервал оценява ефекта на линзаголикс върху QTc интервала. Четиридесет и осем здрави жени са приели доза 200 mg линзаголикс (терапевтична таргетна експозиция), доза 700 mg линзаголикс (супратерапевтична таргетна експозиция), доза 400 mg моксифлоксацин (положителна контрола) или плацебо с подходящо почистване.

Установен е маргинален ефект върху удължаването на QT интервала, коригиран спрямо сърдечната честота при дози 200 mg и 700 mg линзаголикс, като максималната средна стойност е наблюдавана 3 часа след приложение на дозата и е съответно 8,34 msec (90 % CI 6,44 - 10,23) и 9,92 msec (90 % CI 8,03 - 11,81). Предвид размера на удължаване на QTc интервала, последващото моделиране на ефекта спрямо концентрацията и QT субинтервала (JTреакс), наблюдаваните ефекти не се считат за клинично значими. Най-високата очаквана концентрация в стационарно състояние в проучването за QT интервал е оценена при здрави участници, без да се отчита увеличаването на експозицията на несвързания линзаголикс поради съществуващи заболявания (вж. точка 5.2).

Промени в липидните параметри

Нивата на липидите на гладно (HDL, LDL и общ холестерол и триглицериди) се оценяват на всеки три месеца от началото на лечението с линзаголикс до 3 месеца след завършване на

лечението. Наблюдава се повишаване на LDL холестерола, HDL холестерола и триглицеридите във всички рамена на лечение с линзаголикс (обикновено по-малко от 15 % при LDL и по-малко от 20 % при триглицеридите), като обикновено повишаването е по-голямо при терапевтичните схеми, съдържащи само линзаголикс. Тези повишения са видими от седмица 12 и параметрите от липидния профил като цяло се стабилизират след 52 седмици на лечение. След спиране на линзаголикс нивата на липидите показват признаци на връщане към изходното ниво до 12 седмици след спиране на лечението, но въпреки това остават леко повишени в сравнение с изходното ниво (вж. точка 4.4).

Клинична ефикасност и безопасност

Популация, лекувана за маточни фиброзни тумори:

Ефикасността на Ysely е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2, включващи съответно 511 и 501 жени. PRIMROSE 1 е проведено в САЩ, а PRIMROSE 2 — предимно в Европа, като около 10 % от участниците са от САЩ. Проучванията по същество имат репликативен дизайн с 52 седмици лечение и 24 седмици проследяване след завършване на лечението. Липсват данни за ефикасност и безопасност при лечение над 52 седмици.

Пациентите, които отговарят на условията за включване, имат обилно менструално кървене (НМВ: > 80 ml загуба на менструална кръв [menstrual blood loss, MBL]/цикъл) и миомаозна матка с най-малко един фиброзен тумор ≥ 2 cm, потвърден с ултразвук и които нямат миома > 12 cm. MBL е измерена по метода за определяне на алкалния хематин.

Средната възраст на жените е 42 години (диапазон от 20 до 58), а средният индекс на телесна маса е 29,9 kg/m² (диапазон от 16,8 до 58,6). Приблизително 34,5 % от жените са чернокожи, 63,5 % са бели и 2 % са от други раси. Най-често съобщаваните симптоми в допълнение към НМВ са коремна болка (67,9 % от жените), вътрекоремно налягане (52,5 %), менструация, която продължава по-дълго от обичайното (50,4 %), болка в кръста (50,2 %), повишена честота на уриниране (34,5 %) и болка по време на полов акт (27,7 %). Средният обем на матката е 241 cm³ (диапазон от 32 до 2075 cm³), а средният обем на фиброзния тумор е 53 cm³ (диапазон от 0 до 1142 cm³). Почти всички жени (99,7 %) са имали поне един фиброзен тумор с дължина ≥ 2 cm, а 97,5 % са имали класификация по FIGO от 1 до 6.

Участниците са рандомизирани на едно от 5 лечения: плацебо, Ysely 100 mg, Ysely 200 mg, Ysely 100 mg със съпътстващо АВТ (1 mg естрадиол/0,5 mg норетистеронов ацетат, накратко означено като „с АВТ“) или Ysely 200 mg с АВТ, като всички те се приемат веднъж дневно. Пациентите, рандомизирани да получават плацебо или Ysely 200 mg, са преминали на Ysely 200 mg с АВТ след 24 седмици, освен при PRIMROSE 1, при който 50 % от участниците, на които е приложен плацебо, продължават приема му до 52 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е отговор, определен като $MBL \leq 80$ ml и ≥ 50 % намаление на загубата спрямо изходното ниво през последните 28 дни преди седмица 24. Лечението с Ysely, със или без АВТ, води до по-голям дял на жените с намалена MBL на седмица 24 в сравнение с плацебо. Процентът на респондерите е съответно 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % и 75,5 % с Ysely 100 mg, Ysely 100 mg с АВТ, Ysely 200 mg и Ysely 200 mg с АВТ, съответно в PRIMROSE 1 и 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % и 93,9 % в PRIMROSE 2 (таблица 3). На седмица 52 процентът на респондерите е 57,4 %, 79,9 % и 87,9 % с Ysely 100 mg, Ysely 100 mg с АВТ и Ysely 200 mg с АВТ, съответно в PRIMROSE 1 и 53,2 %, 91,3 % и 91,6 % в PRIMROSE 2.

Таблица 3: Респондери (жени с намалена загуба на менструална кръв) на седмица 24

Проучване	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Лечение	Плацебо	Yselyt				Плацебо	Yselyt			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Процент (95 % CI) на респондери ^{1, 2}	35,0 (25,8; 45,0)	56,4 (45,8; 66,6)	66,4 (56,6; 75,2)	71,4 (61,8; 79,8)	75,5 (66,0; 83,5)	29,4 (20,8; 39,3)	56,7 (46,3; 66,7)	77,2 (67,8; 85,0)	77,7 (68,4; 85,3)	93,9 (87,1; 97,7)

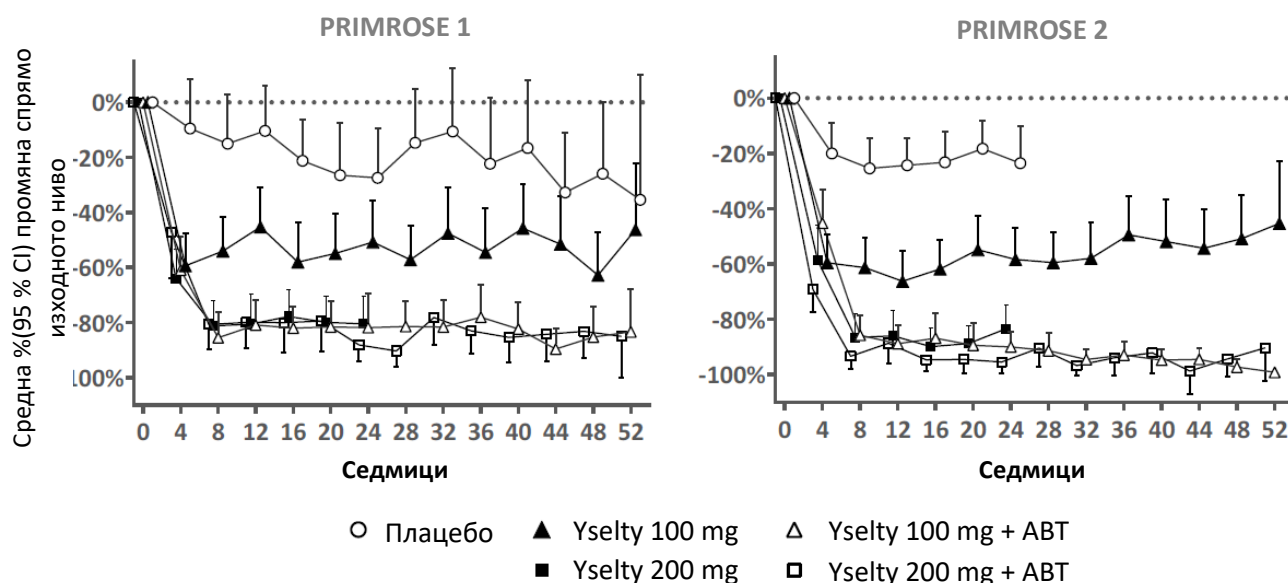
¹ Респондентите са жени с ≤ 80 ml MBL и ≥ 50 % намаление на загубата спрямо изходното ниво

² Clopper-Pearson 95 % CI. p-стойности $\leq 0,003$ за съотношението на шансовете спрямо плацебо от теста на Cochran-Mantel-Haenszel като расата се явява стратификационен фактор.

ABT: 1 mg естрадиол /0,5 mg норетистерон ацетат

Средното процентно намаление на MBL във времето е показано на фигура 1. При лечение с Yselyt 100 mg се постига максимален ефект, който е около 60 % намаление на MBL до седмица 4. При лечение с Yselyt 100 mg с ABT или с Yselyt 200 mg, със или без ABT, се постига максимален ефект, който е около 80 до 95 % намаление на MBL на седмица 8. Тези намаления се запазват до 52 седмици.

Фигура 1: Средна процентна промяна на загубата на менструална кръв за всеки 28-дневен период до седмица 52



В двете основни проучвания фаза 3 се наблюдават подобрения на вторичните крайни точки след 24 седмици в групите с различните дози Yselyt в сравнение с плацебо (Таблица 4), включително увеличен дял на жените, постигнали аменорея, намалени скорове за болка, по-високи нива на хемоглобин при пациенти с анемия (< 12 g/dl на изходно ниво) и увеличени скорове за качество на живот, свързано със здравето. Тези подобрения са по-изразени при Yselyt 200 mg (със или без ABT) и Yselyt 100 mg с ABT в сравнение с Yselyt 100 mg.

Подобренията във вторичните крайни точки на седмица 24 като цяло се запазват след 52 седмици в групите на Yselyt 100 mg със и без ABT и Yselyt 200 mg с ABT. Обемът на матката и фиброзните тумори забележимо и консистентно намалява след 24 седмици само в групата на Yselyt 200 mg без ABT. В PRIMROSE 1 и 2 обемът на матката намалява съответно с 31 % и 43 %, а обемът на фиброзните тумори намалява с 43 % и 49 %. Средните обеми на матката и

фиброзните тумори нарастват с тенденция достигане на обемите на изходното ниво, когато се добавя АВТ след 6 месеца лечение с Yselty 200 mg без АВТ.

Таблица 4: Вторични крайни точки на седмица 24

Проучване	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Лечение	Плацебо	Yselty				Плацебо	Yselty			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Процент на жените с аменорея (95 % CI) ¹	21,4 (13,9; 30,5)	38,3 (28,5; 48,9)	42,1 (32,6; 52,0)	60,0 (50,0; 69,4)	57,8 (47,7; 67,6)	11,8 (6,2; 19,6)	34,0 (24,7; 44,3)	63,4 (53,2; 72,7)	70,9 (61,1; 79,4)	80,6 (71,4; 87,9)
Средна промяна спрямо изходното ниво на нивата на хемоглобин — g/dl (SD, n) ²	0,30 (1,57, 45)	1,36 (1,82, 42)	1,87 (1,57, 52)	2,22 (1,58, 53)	2,00 (1,60, 50)	0,38 (1,69, 43)	1,36 (1,50, 49)	1,88 (1,58, 45)	2,10 (1,77, 46)	2,27 (1,43, 47)
Изчислена средна промяна спрямо изходното ниво на скората за болка (95 % CI) ³	-1,06 (-1,74, -0,37)	-2,70 (-3,38, -2,02)	-3,11 (-3,81, -2,41)	-3,85 (-4,47, -3,23)	-3,68 (-4,34, -3,01)	-0,44 (-1,14, 0,27)	-1,61 (-2,35, -0,88)	-1,91 (-2,64, -1,18)	-2,55 (-3,25, -1,84)	-2,27 (-3,00, -1,55)
Изчислено средно съотношение спрямо изходното ниво в обема на матката (95 % CI)	1,02 (0,91, 1,15)	0,83 (0,74, 0,94)	1,06 (0,94, 1,20)	0,69 (0,62, 0,77)	0,92 (0,82, 1,03)	1,04 (0,92, 1,17)	0,85 (0,75, 0,96)	0,88 (0,77, 0,99)	0,57 (0,50, 0,64)	0,80 (0,71, 0,91)
Изчислено средно съотношение спрямо изходното ниво в обема на фиброзния тумор (95 % CI)	0,95 (0,75, 1,19)	0,75 (0,60, 0,94)	0,98 (0,77, 1,24)	0,57 (0,46, 0,70)	0,88 (0,70, 1,09)	1,04 (0,84, 1,29)	0,85 (0,68, 1,06)	0,93 (0,75, 1,17)	0,51 (0,41, 0,63)	0,79 (0,63, 0,99)
Изчислена средна промяна спрямо изходното ниво в скората за HRQL (95 % CI) ⁴	15,5 (9,4, 21,6)	26,1 (20,0, 32,2)	37,2 (31,0, 43,5)	35,5 (29,8, 41,1)	34,2 (28,3, 40,1)	10,3 (4,0, 16,6)	20,6 (14,1, 27,2)	22,9 (16,4, 29,5)	30,2 (23,9, 36,5)	30,7 (24,2, 37,1)

¹ Аменорея се определя като липса на менструална кръв, открита по метода на алкалния хематин (не се включва зацапване или MBL < 1 до 3 ml) за 35 дни и до 24 седмици след края на лечението

² При жени с анемия на изходното ниво (хемоглобин < 12 g/dl). n представлява броят на жените с данни, които не липсват на седмица 24

³ Болката е оценена по цифрова рейтингова скала от 0 до 10 (numerical rating scale, NRS).

⁴ Скорът за качеството на живот, свързано със здравето (HRQL), е част от валидирания въпросник за симптомите на маточен фиброзен тумор — въпросник за качеството на живот (UFS-QoL). Скалата е от 0 до 100, като по-високият скор показва по-добро качество на живот, свързано със здравето. Скорът на изходното ниво е около 40. АВТ 1 mg естрадиол /0,5 mg норетистерон ацетат; SD стандартно отклонение; CI доверителен интервал

Костна минерална плътност

КМП е оценена, като е използвано изследване с DXA на изходно ниво, по време на лечението (седмици 24 и 52) и 6 месеца след края на лечението (седмица 76). Участници със значителен риск от остеопороза, с анамнеза за остеопороза или налична такава или други метаболитни заболявания на костите са изключени от изпитванията PRIMROSE 1 и PRIMROSE 2.

Средният процент на намаление на КМП, наблюдаван на седмици 24 и 52, е дозозависим и времезависим и намален от съпътстваща АВТ (таблица 5).

След 24 седмици промяната в КМП е най-силно изразена при жени, които са имали пълно потискане на синтеза на естрадиол с Yselty 200 mg (-3,70 %). Тази схема не е продължила за период, по-дълъг от 6 месеца (вж. точка 4.2). Промените са по-слабо изразени при жени, които приемат други схеми на лечение: -1,99 % с Yselty 100 mg, -0,96 % Yselty 100 mg с АВТ и -1,13 % с Yselty 200 mg с АВТ.

След 52 седмици средната процентна промяна спрямо изходното ниво показва намален процент на загуба на КМП: -2,36 % с Yselty 100 mg, -0,93 % с Yselty 100 mg с АВТ и -1,61 % с Yselty 200 mg с АВТ.

Нивото на индуцираната от лечението загуба на КМП в тази популация, която се счита за клинично значима, не е добре установено и е индивидуално за всяка жена, но като цяло загуба на КМП от около 3 % или повече трябва да се разглежда и да се наблюдава внимателно.

Когато се оценява индивидуалната загуба на КМП на жената и съотношението полза/риск за продължаване на лечението, е важно да се вземе предвид нейната КМП на изходното ниво, възрастта ѝ и общият профил на риска от остеопороза.

На седмица 24 след спиране на лечението повечето пациенти са постигнали пълно или частично възстановяване на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб: 53 %, 52 % и 64 % с Yselty 100 mg, Yselty 100 mg с АВТ и Yselty 200 mg с АВТ, съответно в PRIMROSE 1 и 59 %, 80 % и 67 % с Yselty 100 mg, Yselty 100 mg с АВТ и Yselty 200 mg с АВТ в PRIMROSE 2.

Понастоящем не са известни степента и процентът на загуба на КМП, когато жени се лекуват по-дълго от 12 месеца.

Таблица 5: Средна процентна промяна спрямо изходното ниво (CfB) на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб след 24 и 52 седмици на лечение в PRIMROSE 1 и 2

	Плацебо	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24 седмици на лечение					
Брой на участниците	130	121	122	138	127
Среден процент CFb	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
(95 % CI)	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 седмици на лечение					
Брой на участниците	19	93	84	-	97
Среден процент CFb	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
(95 % CI)	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Yselty 200 mg е проучен за период до 6 месеца.

** Плацебо е използвано до 12 месеца в PRIMROSE 1.

Популация, лекувана за ендометриоза:

Ефикасността на Yselty е оценена в Edelweiss 3, рандомизирано, двойносляпо и плацебо-контролирано проучване фаза 3, включващо 484 жени, лекувани в продължение на 6 месеца. От тях 356 жени са продължили в продължението на проучване Edelweiss 6 за още 6 месеца лечение. При 6-месечно проследяване без прием на лекарства след лечението е оценено запазването на ефикасността при дългосрочно лечение.

Това проучване е проведено предимно в Европа, като около 10% от участниците са от САЩ.

Допустимите пациенти са жени в предменопауза на възраст от 18 до 49 години (включително) с хирургично потвърдена ендометриоза в таза и с умерена до силна болка, свързана с ендометриозата (endometriosis associated pain, EAP).

Средната възраст на жените е 34,9 години, а средният индекс на телесна маса е 24,27 kg/m² (диапазон от 17,4 до 52,8). Приблизително 98,6 % от участващите жени са от бялата раса.

Средното време (SD) от поставянето на диагнозата ендометриоза е 5,20 (4,24) години. Най-често съобщаваните симптоми освен болката в таза са диспареуния (88,0 %), дисхезия (51,0 %) и дизурия (26 %). На изходно ниво 30 % от пациентките имат аденомиоза и 18,2 % ректовагинални ендометриозни възли.

По-голямата част от популацията в проучването EDELWEISS 3 съобщават, че са претърпели предишни операции/процедури за лечение на ендометриоза преди включването им в проучванията EDELWEISS. Предишните лечения се състоят от аналгетици за болка в таза, включително опиоиди. Най-често съобщаваните други фармакотерапии за лечение на ендометриоза включват диеногест, хормонални орални контрацептиви и агонисти на GnRH.

Участничките са рандомизирани на едно от 3 лечения: плацебо (N=162), Ysely 75 mg (N=160), Ysely 200 mg едновременно с АВТ (естрадиол 1 mg/норетистерон ацетат 0,5 mg, наричано по-нататък „с АВТ“) (N=162), приемани веднъж дневно. Участничките, които започват участие в продължението на проучването за още 6 месеца, остават на същата схема за групите на лечение със 75 mg и 200 mg с АВТ, но участничките, рандомизирани на плацебо, се рандомизират отново 1/1 на Ysely 75 mg или Ysely 200 mg с АВТ. Впоследствие всички участнички преминават още един 6-месечен период на проследяване без прием на лекарства след лечението, за да се оцени запазването на ефикасността при дългосрочно лечение.

Двете копървични крайни точки за ефикасност са клинично значимо намаляване на дисменореята (DYS) и несвързана с менструация тазова болка (NMPP) през последните 28 дни от рандомизираното лечение до посещението през Месец 3, както и стабилна или намалена употреба на аналгетици. Те са дефинирани като намаляване на болката с 1,10 или повече спрямо изходното ниво на болката поради дисменорея и намаляване на болката с 0,80 или повече спрямо изходното ниво на болката в таза, несвързана с менструация, като и двете се измерват по вербална оценъчна скала (VRS) от 0 (липса на болка) до 3 (силна болка) при използване на електронен дневник.

Лечението с Ysely 200 mg с АВТ показва статистически значимо намаляване на стойностите на двете копървични крайни точки на DYS и NMPP при стабилна или намалена употреба на аналгетици (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Намаление на DYS и NMPP (VRS) след Месец 3, 6 и 12 – анализ на респондерите (Edelweiss 3, FAS и Edelweiss 6, TEAS)

Проучване	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	Месец 3		Месец 6		Месец 12
Лечение	Плацебо	LGX 200 mg + ABT	Плацебо	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
Брой	159	156	115	122	111
Респондери за DYS					
Процент респондери	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR спрямо плацебо	-	8,80	-	12,98	-
97,5% CI	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Респондери за NMPP*					
Процент респондери	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR спрямо плацебо	-	2,01	-	2,13	-
97,5% CI	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = допълваща терапия; DYS = дисменорея; LGX = линзаголикс; NMPP = болка в таза, несвързана с менструация; VRS = вербална оценъчна скала; Брой = пациентки с наблюдавани данни в тази времева точка; OR = съотношение на шансовете; CI = доверителен интервал.

* Намаление с 1,1 (респ. 0,8) за DYS (респ. NMPP) на средния скор на болка в таза през последните 28 дни преди Месец 3 или преустановяване на лечението и стабилна или намалена употреба на аналгетици за ендометриоза през същите календарни дни.

Статистически значимо намаление се наблюдава при следните вторични крайни точки след 6 месеца в групата LGX 200 mg+ABT в сравнение с плацебо: DYS (VRS), NMPP (VRS), дисхезия (NRS), болка в целия таз, OPP (NRS), и способност за извършване на ежедневни дейности, измерена с помощта на оценката на болката по EHP-30, вж. Таблица 7.

Таблица 7: Обобщение на анализите на вторичните крайни точки на Месец 6

Крайни точки	Плацебо (N=162)	LGX 200 mg + ABT (N=162)	
	LSM (95% CI)	LSM (95% CI)	Разлика с PBO (97,5% CI)
CfB при DYS (VRS)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
CfB при NMPP (VRS)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
CfB при дисхезия (NRS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
CfB при OPP (NRS)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
CfB при оценка на болката по EHP-30	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

CfB = промяна от изходното ниво; DYS = дисменорея; NMPP = болка в таза, несвързана с менструация; NRS = числова оценъчна скала; OPP = болка в целия таз; VRS = вербална оценка; EHP-30 = Endometriosis Health Profile-30; LGX = линзаголикс; LSM = средна стойност на най-малките квадрати
Скорите са изчислени като средна стойност на дневните оценки през последните 28 дни преди Месец 6 или преустановяване на лечението.

Запазването на ефикасността е оценено в групата на линзаголикс 200 mg с ABT, тъй като тези участнички са продължили да прилагат същата схема на прилагане между Месец 6 и Месец 12.

Костна минерална плътност

КМП е оценена с помощта на DXA сканиране на изходно ниво, по време на лечението (Месеци 6 и 12) и 6 месеца след края на лечението. Участнички със значителен риск от остеопороза, с анамнеза за или с известна остеопороза или друго метаболитно костно заболяване са изключени от тези изпитвания.

За препоръчаната схема на прилагане на линзаголикс 200 mg с АВТ средната процентна промяна на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб от изходното ниво на Месец 6 е 0,79 %. При участничките с налични резултати от DXA на изходно ниво и на Месец 12 средната процентна промяна, съответстваща на този период, е -1,10 % (Таблица 8).

Таблица 8: Средна процентна промяна спрямо изходното ниво (CfB) на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб на Месец 6 и Месец 12

	EDELWEISS 3 и 6	
	Плацебо N = 162	LGX 200 mg + АВТ N = 162
6 месеца на лечение		
Брой участнички	123	132
Среден процент CfB	0,77	-0,79
95% CI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 месеца на лечение		
Брой участнички	-	86
Среден процент CfB	-	-1,10
95% CI	-	-1,79; -0,41

LGX = линзаголикс

CfB = промяна спрямо изходното ниво

Ефекти върху ендометриума

Ендометриална биопсия е направена при подгрупа от пациенти на изходното ниво, на седмица 24 и на седмица 52, като част от оценката за безопасност и при двете проучвания фаза 3. Резултатите не пораждат опасения относно безопасността.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Yselyt във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на ендометриоза и лейомиоми на матката (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза 100 mg или 200 mg, линзаголикс се абсорбира бързо, като C_{max} се достига приблизително 2 часа след приложението. Линзаголикс показва фармакокинетика с линейна зависимост от дозата и липса на кумулиране в стационарно състояние, което да е от значение.

Приложението на линзаголикс (200 mg) с храна, богата на мазнини, изглежда забавя и леко понижава пиковите плазмени концентрации, което съответства на забавеното изпразване на стомаха след прием на храна, богата на мазнини, но не оказва ефект върху експозицията. Това не се счита за клинично значимо.

Разпределение

Линзаголикс се свързва във висока степен ($> 99\%$) с плазмените протеини, по-специално с албумин, и не се разпределя в червените кръвни клетки. Обемът на разпределение (V_d/F) след 7 последователни дни на перорално приложение на линзаголикс 100 mg или 200 mg е съответно 11,067 l (CV: 20,4 %) и 11,178 l (CV: 11,8 %).

Биотрансформация

При метаболитно профилиране и идентифициране на линзаголикс, количествено са определени до 7 метаболита в плазмата, урината и фекалиите. Преобладаващият компонент в плазмените профили при хора е непромененият линзаголикс. По сходен начин линзаголикс е преобладаващият компонент в урината и е един от основните компоненти във фекалиите. Всички метаболити в плазмата представляват по-малко от 10 % от общата експозиция, свързана с линзаголикс.

Елиминиране

След многократно прилагане на линзаголикс, $t_{1/2}$ на линзаголикс е приблизително 15 часа. Линзаголикс се екскретира основно в урината и приблизително една трета се елиминира чрез фекалиите. След многократно прилагане на дози линзаголикс 100 mg и 200 mg средният геометричен привиден клирънс (CL/F) е съответно 0,522 l/h (CV: 20,1 %) и 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

Специални популации

От популационния ФК анализ се предполага, че възрастта няма значим ефект върху експозицията на линзаголикс. Анализът показва, че при чернокожите участници има 22,5 % намаление на CL/F спрямо участниците от европейската раса; като въпреки това профилът на безопасност на линзаголикс между чернокожите участници и участниците от европейската раса е сходен.

Въз основа на популационния ФК анализ е установено, че теглото оказва влияние върху ФК на линзаголикс. CL/F при пациенти с тегло 52,7 kg (5-и перцентил) се предвижда да бъде с около 19,2 % по-нисък, а при пациенти с тегло 112 kg (95-и перцентил) — с около 42 % по-висок, отколкото при пациенти с тегло 70 kg. Въпреки това подгруповите анализи на данните от основните проучвания фаза 3 не показват клинично значими разлики по отношение на безопасността и ефикасността и не се препоръчва корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Клинично проучване, проведено при участници от женски пол с чернодробно увреждане (лека степен: Child-Pugh A, умерена степен: Child-Pugh B и тежка степен: Child-Pugh C), не показва значим ефект върху общата плазмена експозиция на линзаголикс след приложение на единична доза 200 mg линзаголикс. Леката и умерена степен на чернодробно увреждане нямат влияние върху несвързаната фракция на линзаголикс; не се изискват корекции на дозата Y_{selty} при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Y_{selty} не трябва да се използва при жени с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh), тъй като са отчетени 2 до 3 пъти по-високи средни експозиции на несвързан линзаголикс (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Клинично проучване, проведено при участници от женски пол с бъбречно увреждане (лека, умерена, тежка степен и терминален стадий на бъбречна болест), при което скоростта на гломерулна филтрация (GFR) е оценена чрез използване на креатининов клирънс, не показва значим ефект върху общата плазмена експозиция на линзаголикс след приложение на единична доза 200 mg. C_{max} , AUC_{0-1} и AUC_{0-inf} на несвързания плазмен линзаголикс се увеличават с

30 %, 32 % и 33 % при жени с лека степен на бъбречно увреждане в сравнение със здрави участници с нормална бъбречна функция. Тъй като не може да се изключат потенциални опасения по отношение на безопасността при дългосрочна употреба, на предписващите се препоръчва да следят за нежелани реакции при жени с лека степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Същевременно не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2). Yselyt не трябва да се използва при жени с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест, тъй като са наблюдавани приблизително 1,5 пъти (при умерено) и 2 пъти (при тежкото бъбречно увреждане и терминален стадий на бъбречна болест) по-високи средни експозиции на несвързан линзаголикс (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Поради механизма си на действие линзаголикс предотвратява зачеването и намалява имплантацията при проучвания на фертилитета при плъхове и води до ембриофетална смъртност, загуба на цялото котило или прекратява бременност при проучвания на ембриофеталното развитие при плъхове и зайци.

В проучване при плъхове не се наблюдават тератогенни ефекти и неблагоприятни ефект върху пре- и постнаталното развитие.

В основните проучвания на ембрионалното развитие при плъхове и зайци е доказано, че дозови нива от 100 mg/kg и 3 mg/kg линзаголикс са нивата, при които не се наблюдават нежелани ефекти (NOAEL) по отношение на репродуктивната функция и ембриофеталното развитие (съответстващи съответно на 5,9 и 0,004 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на AUC).

Кърмене

Доказано е, че линзаголикс се екскретира в млякото при плъхове. Радиоактивната концентрация е по-ниска в млякото отколкото в плазмата до 96 часа след приложението (по-малко от 0,3 пъти).

Мутагенност

Стандартната батерия от *in vitro* и *in vivo* тестове не показва мутагенен или клинично значим генотоксичен потенциал на лекарството.

Канцерогенност

Карциногенните свойства на линзаголикс са оценени в 26-седмично проучване за канцерогенност при Tg RasH2 трансгенни мишки. Няма данни за канцерогенност, която да се дължи на линзаголикс до най-високата доза 500 mg/kg (съответстваща на 13,2 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC).

В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове е наблюдавана повишена честота на ендометриален аденокарцином в групите със средна (50 mg/kg) и висока доза (500 mg/kg) (съответстващи съответно на 6,8 и 9,6 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC), а незначително увеличение на честотата на аденокарцином на млечната жлеза е наблюдавано само при средната доза (50 mg/kg) (6,8 пъти над максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC). Клиничното значение на тези находки остава неизвестно.

Неканцерогенните хистопатологични находки в яйчниците и матката (при мишки) или яйчниците и млечна жлеза при женските (плъхове) се считат за свързани с фармакологичното действие на линзаголикс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Макрогол-поли(винилов алкохол), присаден съполимер (E1209)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC-PVDC/алуминий, съдържащ 14 филмирани таблетки.

Опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки (два блистера по 14 филмирани таблетки) или 84 филмирани таблетки (шест блистера по 14 филмирани таблетки) в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1606/001

EU/1/21/1606/002

EU/1/21/1606/003

EU/1/21/1606/004

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 юни 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Полша

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за 100 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ysely 100 mg филмирани таблетки
линзаголикс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg линзаголикс (под формата на холинова сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1606/001 28 филмирани таблетки
EU/1/21/1606/003 84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ysely 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер за 100 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ysely 100 mg таблетки
линзаголикс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theramex

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за 200 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ysely 200 mg филмирани таблетки
линзаголикс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg линзаголикс (под формата на холинова сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1606/002 28 филмирани таблетки
EU/1/21/1606/004 84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ysely 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер за 200 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ysely 200 mg таблетки
линзаголикс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Theramex

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ysely 100 mg филмирани таблетки линзаголикс (linzagolix)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ysely и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ysely
3. Как да приемате Ysely
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ysely
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ysely и за какво се използва

Ysely съдържа активното вещество линзаголикс. Използва се за лечение на

- умерени до тежки симптоми, свързани с маточни фиброзни тумори (известни като миоми), които представляват неракови тумори на матката.
- симптоми, свързани с ендометриоза, при жени с анамнеза за предишно медикаментозно или хирургично лечение на ендометриоза (ендометриозата е често болезнено заболяване, при което тъкан, подобна на тъканта, която нормално покрива вътрешността на матката, т.е. ендометриума, расте извън матката).

Ysely се използва при възрастни жени (над 18 години) в детеродна възраст.

При някои жени маточните фиброзни тумори могат да причинят тежко менструално кървене (Вашия „цикъл“) и болка в таза (болка под пъпа). Ysely се използва за лечение на маточни фиброзни тумори за спиране или намаляване на кървенето и за намаляване на болката и дискомфорта в таза, свързани с тях.

Жените с ендометриоза може да изпитват болка в таза или долната част на корема, болка при менструация и болка при полов акт. Ysely се използва за лечение на ендометриоза за намаляване на симптомите, дължащи се на неправилно разрастнала се тъкан от лигавицата на матката.

Линзаголикс блокира действието на хормон, гонадотропин-рилизинг хормон, който помага за регулиране на освобождаването на женските полови хормони естрадиол и прогестерон. Тези хормони предизвикват месечния цикъл при жените (менструация). Когато е блокиран (гонадотропин-рилизинг хормон), нивата на хормоните естроген и прогестерон, циркулиращи в

организма, намаляват. Като намалява нивата им, линзаголикс спира или намалява менструалното кървене, болката и дискомфорта в таза и другите симптоми, свързани с маточните фиброзни тумори и ендометриозата.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Yselty

Не приемайте Yselty

ако някое от изброените по-долу състояния се отнася за Вас:

- ако сте алергични към линзаголикс или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или ако кърмите
- ако имате остеопороза (заболяване, при което костите стават чупливи)
- ако имате генитално кървене с неизвестен произход.

Ако приемате Yselty в комбинация с допълнителна хормонална терапия, включваща естрадиол и норетистерон ацетат (известна и като допълваща терапия), следвайте инструкциите в раздел „Не приемайте...“ от листовките за естрадиол и норетистерон ацетат.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Yselty.

Преди започване на лечение с Yselty Вашият лекар ще обсъди с Вас медицинската и фамилната Ви анамнеза и съответните рискови фактори. Вашият лекар също ще трябва да провери кръвното Ви налягане и да се увери, че не сте бременна. Преди започване на лечението може да се наложи да Ви се направи и физикален преглед и допълнителни изследвания, като например сканиране за измерване на здравината на костите Ви, които ще бъдат подбрани според медицинските Ви нужди и/или опасения.

Спрете приема на Yselty и потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите:

- признаци на чернодробно заболяване:
 - пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница).
 - гадене или повръщане, повишена температура, силна умора.
 - тъмна урина, сърбеж или болка в горната част на корема.
- ако забременеете.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Yselty, ако имате:

- намалена функция на черния дроб или на бъбреците.
Yselty не се препоръчва при жени със силно намалена функция на черния дроб или с умерено или силно намалена функция на бъбреците, тъй като нивото на линзаголикс в кръвта може да стане твърде високо.
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта.
По време на лечението с Yselty може да се наблюдава временно повишаване на нивата на чернодробните ензими в кръвта, което да остане без симптоми.
- проблеми със сърцето или кръвообращението, фамилна анамнеза за промени в електрическата активност на сърцето, известни като „удължаване на QT интервала“, или ако приемате лекарство, което променя електрическата активност на сърцето.
- повишени нива на масти в кръвта (холестерол). Тези нива трябва да се наблюдават по време на лечението, тъй като Yselty може да доведе до допълнителното им повишение.
- имате фрактура, която не е причинена от сериозна травма, или други рискове, свързани със загуба на костна минерална плътност или намалена костна плътност. Лечението с Yselty може да намали костната минерална плътност, така че в този случай Вашият лекар може да поиска да я провери предварително.
- в миналото сте страдали от депресия, промени в настроението, мисли за самоубийство или симптоми на депресия, тъй като тези симптоми са съобщени при лекарства, които действат по същия начин като Yselty.

- ако смятате, че може да сте бременна. Лечението с Ysely обикновено води до значително намаляване или даже спиране на менструалното кървене (Вашия „цикъл“) по време на лечението и няколко седмици след него, което затруднява разпознаването на бременността. Вижте в „Бременност и кърмене“.

Не е доказано, че приемът на Ysely осигурява контрацепция. Вижте в „Бременност и кърмене“.

Ysely може да се използва заедно с друга таблетка, съдържащи хормоните естрадиол и норетистерон ацетат (известна и като хормонална допълваща терапия). Ако са Ви предписани, прочетете внимателно листовката на лекарството, съдържащо тези хормони, както и тази листовка.

Деца и юноши

Ysely не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Ysely

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително хормонални контрацептиви.

По-специално уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

- репаглинид (лекарство, използвано за лечение на диабет)
- паклитаксел, сорафениб (лекарства, използвани за лечение на рак)

Ysely не се препоръчва да се използва, ако приемате едно от тези лекарства.

Бременност и кърмене

Не използвайте Ysely, ако сте бременна или кърмите, тъй като това може да навреди на Вашето бебе. Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако забременеете, спрете приема на Ysely и се свържете с Вашия лекар. Тъй като Ysely намалява или спира Вашия цикъл, разпознаването на бременност може да е трудно. Направете тест за бременност, ако има вероятност да сте бременна.

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективни нехормонални методи на контрацепция, когато приемат Ysely.

Шофиране и работа с машини

Ysely не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Ysely съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ysely

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Маточни фиброзни тумори:

Вашият лекар ще прецени каква е подходящата за Вас доза Ysely. **Възможни са следните дози:**

- Ysely 100 mg (една таблетка) или Ysely 200 mg (две таблетки по 100 mg), приемани веднъж дневно заедно с друга таблетка, съдържащи хормоните естрадиол и норетистерон ацетат (известна и като допълваща терапия), веднъж дневно. Ако Вашият лекар предпише тази допълващата терапия, важно е винаги да я приемате с таблетките Ysely, тъй като това ще спомогне за намаляване на нежеланите реакции, включително риска и степента на загуба на костна минерална плътност.
- За жени, при които естрадиол и норетистерон ацетат не са подходящи, Ysely може да се приема самостоятелно в доза една таблетка 100 mg веднъж дневно, т.е. без естрадиол и норетистерон ацетат.
- При краткосрочна употреба (само до 6 месеца) може да се прилага Ysely 200 mg веднъж дневно (две таблетки по 100 mg) без естрадиол и норетистерон ацетат за лечение на симптоми, свързани с голям размер на фиброзния тумор или матката.

Ендометриоза:

- Две таблетки по 100 mg, приемани веднъж дневно заедно с лекарство, съдържащо хормоните естроген и прогестерон (известно и като допълваща терапия). Важно е да приемате допълващата терапия заедно с таблетките Ysely, тъй като това ще спомогне за намаляване на нежеланите реакции, включително риска и степента на загуба на костна минерална плътност.

Приемайте препоръчителната доза **веднъж дневно**.

Започнете да приемате Ysely за предпочитане през първата седмица на менструалния цикъл, това е седмицата, през която имате кървене.

Поглъщайте таблетката(ите) с една чаша вода, със или без храна.

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще определи продължителността на лечението въз основа на риска от загуба на костна минерална плътност. При маточни фиброзни тумори дозата 200 mg (две таблетки по 100 mg) без допълваща терапия трябва да се предписва за период, не по-дълъг от 6 месеца.

Вашият лекар ще провери Вашата костна минерална плътност, като назначи сканиране след първите 12 месеца на лечение с Ysely, за да провери дали лечението може да продължи. Ако продължите лечението с Ysely повече от една година, Вашият лекар ще проверява редовно костната Ви минерална плътност.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ysely

Информирайте Вашия лекар, ако смятате, че сте приели твърде голямо количество Ysely.

Няма съобщения за сериозни вредни ефекти от приема на няколко дози от това лекарство наведнъж. Ако Ysely се използва в комбинация с допълнителна хормонална терапия, включваща естрадиол и норетистерон ацетат, предозирането с хормоните може да причини)гадене и повръщане, чувствителност в гърдите, болка в стомаха, сънливост, умора и кървене, наподобяващо менструалното, появяващо се при спиране на хормонална терапия.

Ако сте пропуснали да приемете Ysely

Ако пропуснете доза, вземете я веднага щом си спомните и след това продължете с приема на таблетката на следващия ден, както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Ysely

Ако искате да спрете приема на Ysely, първо говорете с Вашия лекар. Вашият лекар ще обясни ефектите от спирането на лечението и ще обсъди с Вас други възможности.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции се наблюдават със следните честоти:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- горещи вълни

Често (може да засегнат до 1 на 10 души)

- нарушения на настроението като например колебания в настроението, афективна лабилност (т.е. бързи промени в емоциите), тревожност, депресия, раздразнителност, емоционално разстройство
- прекомерно, нередовно или продължително кървене от матката (маточно кървене)
- вагинална сухота
- болка в таза
- болка в ставите
- главоболие
- намаляване на костната минерална плътност или на здравината на костите
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- гадене, повръщане, болка в стомаха
- констипация
- намален сексуален интерес (либидо)
- слабост
- повишено изпотяване
- нощно изпотяване

Нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души)

- високо кръвно налягане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yselyt

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ysely

- Активното вещество е линзаголикс.
Една таблетка Ysely 100 mg съдържа 100 mg линзаголикс.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, частично заместена, хидроксипропилцелулоза, кроскарамелоза натрий и магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Ysely съдържа лактоза и натрий“.
Филмово покритие: макрогол-поли(винилов алкохол), присаден съполимер (E1209), талк (E553b), титанов диоксид (E171) и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Ysely и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Ysely 100 mg са кръгли с диаметър 10 mm, бледожълти, гравирани със „100“ от едната страна и гладки от другата.

Ysely се предлага в картонена кутия с 2 или 6 блистера, съдържащи по 14 филмирани таблетки във всеки блистер.

Видове опаковки: 28 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ирландия

Производител

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Полша

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Листовка за пациента: информация за пациента

Ysely 200 mg филмирани таблетки линзаголикс

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ysely и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ysely
3. Как да приемате Ysely
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ysely
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ysely и за какво се използва

Ysely съдържа активното вещество линзаголикс. Използва се за лечение на

- умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори (наричани миоми), които представляват неракови тумори на матката.
- симптоми, свързани с ендометриоза, при жени с анамнеза за предишно медикаментозно или хирургично лечение на ендометриоза (ендометриозата е често болезнено заболяване, при което тъкан, подобна на тъканта, която нормално покрива вътрешността на матката, т.е. ендометриума, расте извън матката).

Ysely се използва при възрастни жени (над 18 години) в детеродна възраст.

При някои жени маточните фиброзни тумори могат да причинят тежко менструално кървене (Вашия „цикъл“) и болка в таза (болка под пъпа). Ysely се използва за лечение на маточни фиброзни тумори за спиране или намаляване на кървенето и за намаляване на болката и дискомфорта в таза, свързани с тях.

Жените с ендометриоза може да изпитват болка в таза или долната част на корема, болка при менструация и болка при полов акт. Ysely се използва за лечение на ендометриоза за намаляване на симптомите, дължащи се на неправилно разрастнала се тъкан от лигавицата на матката.

Линзаголикс блокира действието на хормон, гонадотропин-рилизинг хормон, който помага за регулиране на освобождаването на женските полови хормони естрадиол и прогестерон. Тези хормони предизвикват цикъла при жените (менструация). Когато са блокирани, нивата на хормоните естроген и прогестерон, циркулиращи в организма, намаляват. Като намалява нивата им, линзаголикс спира или намалява менструалното кървене, болката и дискомфорта в таза и другите симптоми, свързани с маточните фиброзни тумори и ендометриозата.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ysely

Не приемайте Ysely

ако някое от изброените по-долу състояния се отнася за Вас:

- ако сте алергични към линзаголикс или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или ако кърмите
- ако имате остеопороза (заболяване, при което костите стават чупливи)
- ако имате генитално кървене с неизвестен произход.

Ако приемате Ysely в комбинация с допълнителна хормонална терапия от естрадиол и норетистерон ацетат (известна и като допълваща терапия), следвайте инструкциите в раздел „Не приемайте...“ от листовките за естрадиол и норетистерон ацетат.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ysely.

Преди започване на лечение с Ysely Вашият лекар ще обсъди с Вас медицинската и фамилната Ви анамнеза и съответните рискови фактори. Вашият лекар също ще трябва да провери кръвното Ви налягане и да се увери, че не сте бременна. Преди започване на лечението може да се нуждаете и от физикален преглед и допълнителни проверки, като например сканиране за измерване на здравината на костите Ви, които ще бъдат специфични за медицинските Ви нужди и/или опасения.

Спрете приема на Ysely и потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите:

- признаци на чернодробно заболяване:
 - пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница).
 - гадене или повръщане, повишена температура, силна умора.
 - тъмна урина, сърбеж или болка в горната част на корема.
- ако забременеете.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ysely, ако имате:

- понижена функция на черния дроб или на бъбрека.
Ysely не се препоръчва при жени със силно намалена функция на черния дроб или с умерено или силно намалена функция на бъбрека, тъй като нивото на линзаголикс в кръвта може да стане твърде високо.
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта.
По време на лечението с Ysely могат да се появят временно повишени нива на чернодробните ензими в кръвта без симптоми.
- проблеми със сърцето или кръвообращението, фамилна анамнеза за промени в електрическата активност на сърцето, известни като „удължаване на QT интервала“, или ако приемате лекарство, което променя електрическата активност на сърцето.
- повишени нива на мазнини в кръвта (холестерол). Тези нива трябва да се наблюдават по време на лечението, тъй като Ysely може да доведе до допълнителни повишения.
- имате фрактура, която не е причинена от сериозна травма, или други рискове от загуба на КМП или намалена костна плътност. Ysely може да намали костната минерална плътност, така че Вашият лекар може да поиска да я провери предварително в този случай.
- в миналото сте страдали от депресия, промени в настроението, мисли за самоубийство или симптоми на депресия, тъй като тези симптоми са съобщени при лекарства, които действат по същия начин като Ysely.
- ако смятате, че може да сте бременна. Ysely обикновено води до значително намаляване или даже спиране на менструалното кървене (Вашия „цикъл“) по време на лечението и

няколко седмици след него, което затруднява разпознаването на бременността. Вижте в „Бременност и кърмене“.

Не е доказано, че Yselyt осигурява контрацепция. Вижте в „Бременност и кърмене“.

Yselyt може да се използва заедно с друга таблетка, съдържаща хормоните естрадиол и норетистерон ацетат (известна и като хормонална допълваща терапия). Ако Ви е предписана, прочетете внимателно листовката на таблетката, съдържаща тези хормони, както и тази листовка.

Деца и юноши

Yselyt не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Yselyt

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително хормонални контрацептиви.

По-специално уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

- репаглинид (лекарство, използвано за лечение на диабет)
- паклитаксел, сорафениб (лекарства, използвани за лечение на рак)

Yselyt не се препоръчва, ако приемате едно от тези лекарства.

Бременност и кърмене

Не използвайте Yselyt, ако сте бременна или кърмите, тъй като това може да навреди на Вашето бебе. Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако забременеете, спрете приема на Yselyt и се свържете с Вашия лекар. Тъй като Yselyt намалява или спира Вашия цикъл, разпознаването на бременност може да е трудно. Направете тест за бременност, ако има вероятност да сте бременна.

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективни нехормонални методи на контрацепция, когато приемат Yselyt.

Шофиране и работа с машини

Yselyt не повлиява на способността за шофиране и работа с машини.

Yselyt съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Yselyt

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Маточни фиброзни тумори:

Вашият лекар ще прецени каква е правилната за Вас доза Yselyt. **Възможни са следните дози за Yselyt 200 mg таблетки:**

- Една таблетка от 200 mg Yselyt, приемана веднъж дневно заедно с друга таблетка, съдържаща хормоните естрадиол и норетистерон ацетат (известна и като допълваща

терапия), веднъж дневно. Ако вашият лекар предпише тази допълващата терапия, е важно винаги да я приемате с таблетките Yselyt, тъй като това ще спомогне за намаляване на нежеланите реакции, включително риска и степента на загуба на костна минерална плътност.

- При краткосрочна употреба (само до 6 месеца) може да се даде една таблетка Yselyt 200 mg веднъж дневно без естрадиол и норетистерон ацетат за лечение на симптоми, свързани с голям размер на фиброзния тумор или матката.

Трябва да се отбележи, че дозата 100 mg Yselyt може да се използва, ако е необходима по-ниска доза.

Ендометриоза:

- Една таблетка от 200 mg Yselyt, приемана веднъж дневно заедно с лекарство, съдържащо хормоните естроген и прогестерон (известно и като допълваща терапия). Важно е да приемате допълващата терапия заедно с таблетките Yselyt, тъй като това ще спомогне за намаляване на нежеланите реакции, включително риска и степента на загуба на костна минерална плътност.

Приемайте препоръчителната доза **веднъж дневно**.

Започнете да приемате Yselyt за предпочитане през първата седмица на менструалния цикъл, която е седмицата, в която имате кървене.

Поглъщайте таблетката с една чаша вода със или без храна.

Продължителност на лечението

Вашият лекар ще определи продължителността на лечението въз основа на риска от загуба на костна минерална плътност. При маточни фиброзни тумори дозата от 200 mg без допълваща терапия трябва да се предписва за период, не по-дълъг от 6 месеца.

Вашият лекар ще провери Вашата костна минерална плътност, като организира сканиране след първите 12 месеца на лечение с Yselyt, за да провери дали лечението с естрадиол и норетистерон ацетат може да продължи. Ако продължите лечението с Yselyt повече от една година, Вашият лекар ще проверява редовно костната Ви минерална плътност.

Ако сте приели повече от необходимата доза Yselyt

Информирайте Вашия лекар, ако смятате, че сте приели твърде голямо количество Yselyt.

Няма съобщения за сериозни вредни ефекти от приема на няколко дози от това лекарство наведнъж. Ако Yselyt се използва в комбинация с допълнителна хормонална терапия от естрадиол и норетистерон ацетат, предозирането с хормоните може да причини гадене и повръщане, чувствителност в гърдите, болка в стомаха, сънливост, умора и кървене от венците.

Ако сте пропуснали да приемете Yselyt

Ако пропуснете доза, вземете я веднага щом си спомните и след това продължете с приема на таблетката на следващия ден, както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Yselyt

Ако искате да спрете приема на Yselyt, първо говорете с Вашия лекар. Вашият лекар ще обясни ефектите от спирането на лечението и ще обсъди с Вас други възможности.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции се наблюдават при следните честоти:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- горещи вълни

Често (може да засегнат до 1 на 10 души)

- нарушения на настроението като например колебания в настроението, афектна лабилност (т.е. бързи промени в емоциите), тревожност, депресия, раздразнителност, емоционално разстройство
- прекомерно, нередовно или продължително кървене от матката (маточно кървене)
- вагинална сухота
- болка в таза
- болка в ставите
- главоболие
- намаляване на костната минерална плътност или на здравината на костите
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- гадене (позиви за повръщане), повръщане, болка в стомаха
- констипация
- намален сексуален интерес (либидо)
- слабост
- повишено изпотяване
- нощно изпотяване

Нечесто (може да засегнат до 1 на 100 души)

- високо кръвно налягане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ysely

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ysely

- Активното вещество е линзаголикс.
Една таблетка Ysely 200 mg съдържа 200 mg линзаголикс.

- Други съставки:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, ниско субституирана хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскарамелоза натрий и магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Ysely съдържа лактоза и натрий“.
Филмово покритие: Съполимер на поливинилов алкохол, присаден върху макрогол (E1209), талк (E553b), титанов диоксид (E171) и железен оксид жълт (E172).

Как изглежда Ysely и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Ysely 200 mg са продълговати (19 × 9 mm), бледожълти, гравирани с „200“ от едната страна и плоски от другата.

Ysely се предлага в картонена кутия с 2 или 6 блистера, съдържащи 14 филмирани таблетки (таблетка) на блистер.

Видове опаковки: 28 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Ирландия

Производител

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Полша

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>