

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yselyt 100 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Yselyt 200 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Yselyt 100 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg linzagolix (ως άλας χολίνης).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 119,4 mg λακτόζης.

Yselyt 200 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg linzagolix (ως άλας χολίνης).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 238,8 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Yselyt 100 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλά, ωχροκίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 10 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «100» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Yselyt 200 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επιμήκη, ωχροκίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 19 mm επί 9 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «200» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Yselyt ενδείκνυται σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας για:

- θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομάτων της μήτρας,
- συμπτωματική θεραπεία της ενδομητρίωσης σε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενης φαρμακευτικής ή χειρουργικής θεραπείας για ενδομητρίωση (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η θεραπεία με Yselyt θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των ινωμάτων της μήτρας και/ή της ενδομητρίωσης.

Η συνιστώμενη δόση του Yselyt είναι:

Για ινώματα μήτρας:

- 100 mg ή, εάν απαιτείται, 200 mg μία φορά την ημέρα με ταυτόχρονη ορμονική συμπληρωματική θεραπεία (ABT, δισκίο οιστραδιόλης 1 mg και οξικής νορεθιστερόνης 0,5 mg μία φορά την ημέρα), βλ. παράγραφο 5.1.
- 100 mg μία φορά την ημέρα για γυναίκες στις οποίες δεν συνιστάται η χορήγηση ABT ή οι οποίες προτιμούν να αποφεύγουν την ορμονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1)
- 200 mg μία φορά την ημέρα για βραχυχρόνια χρήση (< 6 μήνες) σε κλινικές περιπτώσεις όπου είναι επιθυμητή η μείωση του όγκου μήτρας και ινωμάτων της μήτρας (βλ. παράγραφο 5.1). Το μέγεθος των ινωμάτων της μήτρας μπορεί να αυξηθεί όταν η θεραπεία διακοπεί. Λόγω του κινδύνου μείωσης της οστικής πυκνότητας (BMD) μετά από παρατεταμένη χρήση, η δόση των 200 mg χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση ABT δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται για περισσότερο από 6 μήνες.

Για ενδομητρίωση:

- 200 mg μία φορά την ημέρα με ταυτόχρονη ορμονική συμπληρωματική θεραπεία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Yselyt πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

Η θεραπεία με Yselyt θα πρέπει κατά προτίμηση να ξεκινά την πρώτη εβδομάδα του εμμηνορροϊκού κύκλου και θα πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς, μία φορά την ημέρα.

Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης ή οστικής απώλειας, συνιστάται η διενέργεια απορροφησιομετρίας με ακτίνες X διπλής δέσμης (DXA) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Yselyt (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Yselyt μπορεί να λαμβάνεται χωρίς διακοπή. Συνιστάται η σάρωση DXA μετά από 1 έτος θεραπείας για όλες τις γυναίκες και υπάρχει ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης της BMD εφεξής (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, η θεραπεία πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα στη συνήθη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε γυναίκες με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A ή B) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Το Yselyt θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται στους συνταγογράφους να παρακολουθούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε γυναίκες με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR = 60-89 mL/min, βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2), παρόλο που δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Το Yselyt θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με μέτρια (eGFR = 30-59 mL/min), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Yselyt σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για την ένδειξη της θεραπείας των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομάτων της μήτρας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Yselyt σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για την ένδειξη της θεραπείας της ενδομητρίωσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Yselyt μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Η δόση των 200 mg μπορεί να ληφθεί είτε ως ένα δισκίο των 200 mg είτε δύο φορές ως δισκίο των 100 mg.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Κύηση ή θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)
- Γνωστή οστεοπόρωση
- Αιμορραγία των γεννητικών οργάνων αγνώστου αιτιολογίας
- Οι αντενδείξεις που σχετίζονται με την ABT θα πρέπει να τηρούνται εάν χορηγείται ταυτόχρονα ABT

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιατρική εξέταση/γνωμάτευση

Πριν από την έναρξη ή την επαναχορήγηση του Yselyt, πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού). Πρέπει να μετράται η αρτηριακή πίεση και πρέπει να πραγματοποιείται μια κλινική εξέταση καθοδηγούμενη από τις αντενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3) και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διεξάγονται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

Πριν από την έναρξη του Yselyt, πρέπει να διακοπεί κάθε ορμονική αντισύλληψη.

Πριν από τη χορήγηση ή την επαναχορήγηση του Yselyt πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

Οστική πυκνότητα

Σε ορισμένες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Yselyt και είχαν κανονική οστική πυκνότητα (BMD) κατά την έναρξη της θεραπείας, αναφέρθηκε απώλεια BMD που κυμαινόταν μεταξύ 3 - 8%.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι του Yselyt σε ασθενείς με ιστορικό καταγμάτων χαμηλού τραύματος ή άλλων παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση ή οστική απώλεια (όπως η χρόνια χρήση αλκοόλ ή/και καπνού, το ισχυρό οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης και το χαμηλό σωματικό βάρος), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν φαρμακευτικές αγωγές που ενδέχεται να επηρεάζουν την BMD (π.χ. συστηματικά κορτικοστεροειδή, αντισπασμωδικά). Συνιστάται η διενέργεια σάρωσης DXA πριν από την έναρξη της θεραπείας με Yselyt σε αυτές τις ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

Επιπλέον, συνιστάται η διενέργεια σάρωσης DXA μετά από 1 έτος θεραπείας για όλες τις γυναίκες, προκειμένου να επαληθευτεί ότι η ασθενής δεν εμφανίζει ανεπιθύμητο βαθμό απώλειας BMD. Στη συνέχεια, ανάλογα με τη συνταγογραφούμενη δόση Ysely, συνιστάται αξιολόγηση της BMD ετησίως (Ysely 100 mg) ή με συχνότητα που καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό βάσει του ατομικού κινδύνου της γυναίκας και της προηγούμενης αξιολόγησης της BMD (Ysely 100 mg με ταυτόχρονη λήψη ABT και Ysely 200 mg με ταυτόχρονη λήψη ABT).

Εάν οι κίνδυνοι μείωσης της BMD υπερβαίνουν το δυνητικό όφελος της θεραπείας με Ysely, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Ysely θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε γυναίκες με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A ή B), βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Ysely θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR = 30–59 mL/min), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται στους συνταγογράφους να παρακολουθούν για ανεπιθύμητες ενέργειες σε γυναίκες με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR = 60–89 mL/min, βλ. παράγραφο 5.2), παρόλο που δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιαγγειακές διαταραχές/παράταση του διαστήματος QT

Το linzagolix αυξάνει οριακά το διάστημα QT, αλλά δεν έδειξε κλινικά σημαντικό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT ή ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας (Torsade de Pointes) (βλ. παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με γνωστό καρδιαγγειακό νόσημα, οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT ή υποκαλιαιμίας, και στην ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Θα πρέπει επίσης να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με συνυπάρχουσες διαταραχές οι οποίες οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα linzagolix στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2).

Αντισύλληψη

Το linzagolix με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση ABT δεν έχει αποδειχθεί ότι παρέχει αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που διατρέχουν κίνδυνο ενδεχόμενης εγκυμοσύνης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ysely (βλ. παράγραφο 4.6).

Μεταβολή της εμμηνορρυσίας και μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης εγκυμοσύνης

Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με Ysely συνήθως επιφέρει σημαντική μείωση της εμμηνορροϊκής απώλειας αίματος και συχνά αμηνόρροια, η οποία μπορεί να μειώσει την ικανότητα έγκαιρης αναγνώρισης της εμφάνισης εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε περίπτωση πιθανολογούμενης εγκυμοσύνης και να διακόπτεται η θεραπεία εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατικά ένζυμα

Έχουν αναφερθεί ασυμπτωματικές παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς συνιστάται να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων ή σημείων που ενδέχεται να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη, όπως ίκτερο. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος. Οι οξείες ανωμαλίες στις ηπατικές εξετάσεις ενδέχεται να καταστήσουν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας με linzagolix έως ότου οι ηπατικές εξετάσεις επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Οι γυναίκες με μη φυσιολογικές παραμέτρους ηπατικής λειτουργίας (≥ 2 του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, ULN) αποκλείστηκαν από τις μελέτες με linzagolix. Συνεπώς, σε γυναίκες με γνωστό μη φυσιολογικό ηπατικό ιστορικό, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα αρχικό επίπεδο με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας και να πραγματοποιείται περαιτέρω τακτική παρακολούθηση. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Επίπεδα λιπιδίων

Με τη θεραπεία με linzagolix παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα των λιπιδίων (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αυξήσεις αυτές δεν είχαν γενικά κλινική σημασία. Ωστόσο, σε γυναίκες με προϋπάρχοντα αυξημένα λιπιδικά προφίλ συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Διαταραχές διάθεσης

Διαταραχές διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων της κατάθλιψης, των μεταβολών της διάθεσης και της συναισθηματικής αστάθειας, έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με ανταγωνιστές GnRH, συμπεριλαμβανομένου του linzagolix (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή σε γυναίκες με ιστορικό κατάθλιψης ή/και αυτοκτονικού ιδεασμού. Οι ασθενείς με γνωστή κατάθλιψη ή ιστορικό κατάθλιψης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν η κατάθλιψη υποτροπιάσει σε σοβαρό βαθμό.

Υποστρώματα του CYP2C8

Η χρήση του Yselyt θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C8 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. πακλιταξέλη, σοραφενίμπη και ρεπαγλινίδη, βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται να παρακολουθείται η αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με άλλα υποστρώματα του CYP2C8 όταν αυτά συγχωρηγούνται με το Yselyt.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με την ABT

Εάν συνταγογραφηθεί ταυτόχρονη ABT, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όλες οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με την ABT.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα του CYP2C8

Έχει αποδειχθεί ότι το linzagolix αυξάνει τη μέση έκθεση της ρεπαγλινίδης (ένα ευαίσθητο στο CYP2C8 υπόστρωμα) σε υγιή άτομα κατά λιγότερο από 2 φορές. Λόγω του κινδύνου αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση Yselyt και φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται κυρίως μέσω του μεταβολισμού του CYP2C8 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η πακλιταξέλη, η σοραφενίμπη και η ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται στους συνταγογράφους να παρακολουθούν την αύξηση των

ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με άλλα υποστρώματα του CYP2C8 όταν αυτά συγχωρηγούνται με το Ysely.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το linzagolix με ή χωρίς ABT δεν έχει αποδειχθεί ότι παρέχει αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που διατρέχουν κίνδυνο ενδεχόμενης εγκυμοσύνης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ysely.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του linzagolix σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η έκθεση στο linzagolix σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρώιμης απώλειας της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 5.3). Βάσει των φαρμακολογικών επιδράσεων, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στην εγκυμοσύνη.

Το Ysely αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν η εγκυμοσύνη επιβεβαιωθεί.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του linzagolix στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν το linzagolix/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Ysely αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ysely δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Το Ysely μελετήθηκε σε 1605 ασθενείς σε βασικές ελεγχόμενες δοκιμές για έως και 6 μήνες ή και περισσότερο. Σε αυτές τις δοκιμές συμμετείχαν ασθενείς με ινώματα μήτρας, καθώς και ασθενείς με ενδομητρίωση με βραχυχρόνια και μακροχρόνια νόσο.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια που περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο Ysely σε τέσσερις βασικές δοκιμές φάσης 3. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις βασικές κλινικές μελέτες φάσης 3 του πληθυσμού ασθενών με ινώματα μήτρας που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία ήταν εξάψεις και κεφαλαλγίες, οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε υψηλότερες δόσεις και λιγότερο συχνά κατά τη συγχωρήγηση ABT (αναφερόμενες ως «με ABT»). Εξάψεις αναφέρθηκαν σε 5,2%, 9,6%, 10,1% και 31% γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 100 mg με ABT, 200 mg με ABT, 100 mg και 200 mg, αντίστοιχα. Ομοίως, κεφαλαλγίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε υψηλότερες δόσεις και μειώθηκαν με ABT (1,4%, 2,4%, 4% και 6,2% για τα 100 mg με ABT, 200 mg με ABT, 100 mg και 200 mg, αντίστοιχα).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον πληθυσμό ασθενών με ενδομητρίωση

που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 200 mg με ABT συμπεριλάμβαναν εξάψεις (6,3%) και κεφαλαλγία (5,7%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το linzagolix αναφέρονται με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο βασικές μελέτες φάσης 3 για τα ινώματα μήτρας (στις οποίες συμμετείχαν 828 ασθενείς που έλαβαν linzagolix και 209 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και δύο βασικές μελέτες φάσης 3 για την ενδομητρίωση (στις οποίες συμμετείχαν 379 ασθενείς που έλαβαν linzagolix και 189 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) για έως και 6 μήνες. Τα εν λόγω δεδομένα παρατίθενται στον Πίνακα 1 που ακολουθεί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον Πίνακα 1 ταξινομούνται ανά κατηγορία συχνότητας και κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από βασικές κλινικές μελέτες

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg με ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg με ABT
Ψυχιατρικές διαταραχές				
Συχνές	Διαταραχές διάθεσης ^{a/*}	Διαταραχές διάθεσης ^{a/*} Γενετήσια ορμή μειωμένη	Διαταραχές διάθεσης ^{a/*} Γενετήσια ορμή μειωμένη	Διαταραχές διάθεσης ^{a/*}
Όχι συχνές	Γενετήσια ορμή μειωμένη			Γενετήσια ορμή μειωμένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Συχνές	Κεφαλαλγία	Κεφαλαλγία	Κεφαλαλγία	Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές				
Πολύ συχνές	Έξαψη		Έξαψη	
Συχνές		Έξαψη		Έξαψη
Όχι συχνές	Υπέρταση	Υπέρταση	Υπέρταση	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Συχνές		Ναυτία/έμετος Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Ναυτία/έμετος Δυσκοιλιότητα	Ναυτία/έμετος
Όχι συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Συχνές	Υπεριδρωσία		Υπεριδρωσία Νυκτερινός ιδρώτας	
Όχι συχνές	Νυκτερινός ιδρώτας			Νυκτερινός ιδρώτας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Συχνές	Αρθραλγία	Οστική πυκνότητα μειωμένη*	Αρθραλγία Οστική πυκνότητα μειωμένη*	
Όχι συχνές	Οστική πυκνότητα μειωμένη*			Αρθραλγία Οστική πυκνότητα μειωμένη*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				
Συχνές	Κολπική αιμορραγία ^{b/*} Πυελικό άλγος Μεταβολή της εμμηνορρυσίας ^{γ/ *}	Κολπική αιμορραγία ^{b/*} Πυελικό άλγος	Κολπική αιμορραγία ^{b/*} Πυελικό άλγος Αιδοιοκολπική ξηρότητα	Κολπική αιμορραγία ^{b/*} Πυελικό άλγος Μεταβολή της εμμηνορρυσίας ^{γ/ *}
Όχι συχνές	Αιδοιοκολπική ξηρότητα	Αιδοιοκολπική ξηρότητα Μεταβολή της εμμηνορρυσίας ^{γ/*}	Μεταβολή της εμμηνορρυσίας ^{γ/*}	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Συχνές	Εξασθένιση			
Όχι συχνές			Εξασθένιση	Εξασθένιση

ABT: δισκίο οιστραδιόλης 1 mg και οξικής νορεθιστερόνης 0,5 mg μία φορά την ημέρα

*βλ. παραγράφους 4.4 ή/και 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, για περισσότερες πληροφορίες

^aΣτις διαταραχές διάθεσης περιλαμβάνονται αναφορές εναλλαγών της διάθεσης, συναισθηματικής αστάθειας, συναισθηματικής διαταραχής, ευερεθιστότητας, διαταραχής της διάθεσης, άγχους, προσβολή πανικού, νευρικότητας, κατάθλιψη, καταθλιπτικής διάθεσης^bΗ κολπική αιμορραγία περιλαμβάνει αναφορές κολπικής αιμορραγίας, μητρορραγίας, εμμηνορραγίας, εμμηνομητρορραγίας και αιμορραγίας της μήτρας^γΗ μεταβολή της εμμηνορρυσίας περιλαμβάνει αναφορές καθυστέρησης της εμμηνόρροιας, ακανόνιστης εμμηνόρροιας και αμηνόρροιας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές διάθεσης

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διαταραχή της διάθεσης ήταν αναφορές εναλλαγών της διάθεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν σε έως και 2,5% των συμμετεχουσών σε όλες τις δοσολογικές ομάδες του linzagolix. Συναισθηματική αστάθεια και άγχος αναφέρθηκαν στο 0,6% των συμμετεχουσών που έλαβαν θεραπεία με linzagolix. Άγχος αναφέρθηκε μόνο στις ομάδες των 200 mg με ή χωρίς ABT. Οι αναφορές κατάθλιψης και καταθλιπτικής διάθεσης δεν ήταν συχνές. Σε καμία από τις ομάδες θεραπείας με linzagolix δεν αναφέρθηκαν περισσότερες από 2 ασθενείς με κατάθλιψη ή καταθλιπτική διάθεση στις κλινικές μελέτες φάσης 2 ή φάσης 3. Για ειδικές συστάσεις, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, κυρίως της αλανινικής και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (ALT και AST). Οι περισσότερες αυξήσεις ήταν χαμηλού βαθμού και γενικά επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η επίπτωση των αυξήσεων της ALT ή/και της AST στις ομάδες του linzagolix ήταν κάτω από 3%. Σε περίπου 1% των συμμετεχουσών, τα επίπεδα ALT/AST αυξήθηκαν τουλάχιστον 3 φορές το ULN, με τις υψηλότερες αυξήσεις να αναφέρονται με τη χορήγηση linzagolix 200 mg ή 200 mg με ABT. Δεν παρατηρήθηκε ταυτόχρονη αύξηση της χολερυθρίνης. Για ειδικές συστάσεις, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Μεταβολές οστικής πυκνότητας

Πληθυσμός ασθενών με ινώματα μήτρας που υποβλήθηκαν σε θεραπεία:

Η επίδραση του linzagolix στην BMD αξιολογήθηκε με τη διενέργεια DXA. Στις δύο κλινικές μελέτες φάσης 3, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες και χρονοεξαρτώμενες μεταβολές της BMD. Ταυτόχρονη ABT εξασθένησε την απώλεια BMD.

Οι μεταβολές στην BMD ήταν εντονότερες με τη δόση των 200 mg. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, παρατηρήθηκε μέση μείωση από την αρχική τιμή > 3% και > 8% της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, σε ποσοστό 55% και 4% των ασθενών αντίστοιχα.

Μετά από 12 μήνες θεραπείας με linzagolix των 100 mg, των 100 mg με ABT και των 200 mg με ABT, παρατηρήθηκε μέση μείωση από την αρχική τιμή > 3% και > 8% της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ποσοστό 38% και 7%, 16% και 0% και 27% και 1% των ασθενών αντίστοιχα.

Πληθυσμός ασθενών με ενδομητρίωση που υποβλήθηκαν σε θεραπεία:

Μετά από 6 μήνες θεραπείας με τη συνιστώμενη δόση linzagolix των 200 mg με ABT, παρατηρήθηκε μέση μείωση από την αρχική τιμή κατά > 3% και > 8% στην BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης σε 14% και 0% των ασθενών, αντίστοιχα. Μετά από 12 μήνες θεραπείας με linzagolix των 200 mg με ABT, παρατηρήθηκε μέση μείωση από την αρχική τιμή κατά > 3% και > 8% στην BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης σε 27% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Ποσοστό ασθενών με μεταβολή της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική εκτίμηση >3% και >8% στους 6 μήνες και στους 12 μήνες θεραπείας στην PRIMROSE 1 και 2 και στην EDELWEISS 3 και 6

	PRIMROSE 1 και 2				EDELWEISS 3 και 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg με ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg με ABT	Linzagolix 200 mg με ABT
6 μήνες θεραπείας					
Ποσοστό συμμετεχουσών (%) με BMD Cfb > 3% / >8%	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 μήνες θεραπείας					
Ποσοστό συμμετεχουσών (%) με BMD Cfb > 3% / >8%	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

ABT: δισκίο οιστραδιόλης 1 mg και οξικής νορεθιστερόνης 0,5 mg μία φορά την ημέρα, Cfb: μεταβολή από την αρχική εκτίμηση

* Το linzagolix 200 mg μελετήθηκε για έως και 6 μήνες

Στους 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της BMD τόσο στην ομάδα ασθενών με ινώματα μήτρας όσο και στον πληθυσμό ασθενών με ενδομητρίωση, υποδηλώνοντας μερική ανάρρωση. Για ειδικές συστάσεις, ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2 και 4.4. Για λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη μείωση της BMD ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Κολπική αιμορραγία

Κολπική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων των αναφορών κολπικής αιμορραγίας, αιμορραγίας της μήτρας, μητρορραγίας, εμμηνορραγίας και εμμηνομητρορραγίας) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με linzagolix. Στις μελέτες για τα ινώματα μήτρας, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κολπική αιμορραγία, μητρορραγία και εμμηνορραγία, οι οποίες αναφέρθηκαν σε 13 (1,6%), 11 (1,3%) και 5 (0,6%) των συμμετεχουσών που έλαβαν θεραπεία με linzagolix, αντίστοιχα. Κολπική αιμορραγία αναφέρθηκε πιο συχνά σε συμμετέχουσες της ομάδας των 100 mg και 200 mg linzagolix με ABT (έως 2,4%) σε σύγκριση με τις ομάδες που δεν έλαβαν ABT (1%). Μητρορραγία αναφέρθηκε σε 3 (1,5%), 3 (1,4%), 1 (0,5%) και 4 (1,9%) συμμετέχουσες στις ομάδες των 100 mg, 100 mg με ABT, 200 mg και 200 mg με ABT, αντίστοιχα, και εμμηνορραγία αναφέρθηκε σε 1 (0,5%), 1 (0,5%), 2 (1,0%) και 1 (0,5%) των συμμετεχουσών στις ομάδες των linzagolix 100 mg, 100 mg με ABT, 200 mg και 200 mg με ABT, αντίστοιχα.

Στις μελέτες για την ενδομητρίωση, το προφίλ ασφαλείας επιβεβαίωσε τα ευρήματα που περιγράφονται παραπάνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Για τις γυναίκες που λαμβάνουν σχήματα με ταυτόχρονη χορήγηση ABT, η υπερδοσολογία οιστρογόνων και προγεστίνης μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που σχετίζονται με τις ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της ναυτίας, του εμέτου, της ευαισθησίας στους μαστούς, του κοιλιακού άλγους, της υπνηλίας, της κόπωσης και της αιμορραγίας εκ διακοπής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-απελευθερωτικές ορμόνες της γοναδοτροπίνης, κωδικός ATC: H01CC04.

Μηχανισμός δράσης

Το linzagolix είναι ένας εκλεκτικός, μη πεπτιδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), ο οποίος αναστέλλει την ενδογενή σηματοδότηση GnRH δεσμευόμενος ανταγωνιστικά στους υποδοχείς GnRH στην υπόφυση, ρυθμίζοντας έτσι τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις σε υποφυσιακές και ωοθηκικές ορμόνες

Η χορήγηση του linzagolix έχει ως αποτέλεσμα τη δοσοεξαρτώμενη καταστολή της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης στο αίμα.

Πληθυσμός ασθενών με ινώματα μήτρας που υποβλήθηκαν σε θεραπεία:

Στις μελέτες φάσης 3, πλήρης καταστολή της οιστραδιόλης ορού (διάμεση τιμή < 20 pg/mL) παρατηρήθηκε με το linzagolix 200 mg από 4 έως 24 εβδομάδες. Μερική καταστολή παρατηρήθηκε με το linzagolix 100 mg, 100 mg με ταυτόχρονη χορήγηση ABT (που αναφέρεται ως «με ABT») και 200 mg με ABT από 4 έως 52 εβδομάδες, με διάμεσα επίπεδα οιστραδιόλης ορού από 20 έως 60 pg/mL. Τα επίπεδα της προγεστερόνης διατηρήθηκαν $\leq 3,1$ ng/mL στο 83% των γυναικών που έλαβαν linzagolix 200 mg για 24 εβδομάδες και στο 68% των γυναικών που έλαβαν linzagolix 100 mg για 52 εβδομάδες, και στο 90% περίπου των γυναικών που έλαβαν linzagolix 100 mg με ABT ή 200 mg με ABT για 52 εβδομάδες.

Πληθυσμός ασθενών με ενδομητρίωση που υποβλήθηκαν σε θεραπεία:

Τα διάμεσα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό για συμμετέχουσες που λάμβαναν 200 mg ταυτόχρονα με ABT ήταν μεταξύ 20 και 60 pg/mL.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με θετική έκβαση, ανοικτής επισήμανσης, μίας δόσης, διασταυρούμενη και ενδεδειγμένη μελέτη του διαστήματος QTc αξιολόγησε την επίδραση του linzagolix στο διάστημα QTc. Σαράντα οκτώ υγιείς γυναίκες έλαβαν δόση 200 mg linzagolix (έκθεση θεραπευτικού στόχου), δόση 700 mg linzagolix (έκθεση υπερθεραπευτικού στόχου), δόση 400 mg μοξιφλοξακίνης (θετικός μάρτυρας), ή εικονικό φάρμακο με κατάλληλη απόπλυση. Προσδιορίστηκε οριακή επίδραση με τις δόσεις των 200 mg και 700 mg του linzagolix στην παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT καρδιακού ρυθμού, με μέγιστη παρατηρηθείσα μέση τιμή στις 3 ώρες μετά τη δόση 8,34 msec (ΔΕ 90% 6,44 - 10,23) και 9,92 msec (ΔΕ 90% 8,03 - 11,81), αντίστοιχα. Βάσει του μεγέθους της παράτασης του QTc, της επακόλουθης μοντελοποίησης της επίδρασης της συγκέντρωσης και του υποδιαστήματος QT (JTpeak), οι παρατηρηθείσες επιδράσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Η υψηλότερη αναμενόμενη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στη μελέτη του QT υπολογίστηκε σε υγιείς συμμετέχουσες, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι αυξήσεις στην έκθεση στο μη δεσμευμένο linzagolix λόγω υφιστάμενων διαταραχών (βλ. παράγραφο 5.2).

Μεταβολές λιπιδικών παραμέτρων

Τα επίπεδα των λιπιδίων νηστείας (HDL, LDL και ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) αξιολογήθηκαν κάθε τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας με linzagolix έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της LDL χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων σε όλα τα σκέλη του linzagolix (συνήθως λιγότερο από 15% στην περίπτωση της LDL και λιγότερο από 20% στην περίπτωση των τριγλυκεριδίων) και γενικά οι αυξήσεις ήταν υψηλότερες μόνο για τα σχήματα μονοθεραπείας με linzagolix. Αυτές οι αυξήσεις ήταν εμφανείς από την εβδομάδα 12 και οι λιπιδικές παράμετροι είχαν γενικά σταθεροποιηθεί μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας. Μετά τη διακοπή του linzagolix, τα επίπεδα των λιπιδίων έδειξαν σημεία επιστροφής στην αρχική εκτίμηση έως 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά παρέμειναν ελαφρώς αυξημένα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πληθυσμός ασθενών με ινώματα μήτρας που υποβλήθηκαν σε θεραπεία:

Η αποτελεσματικότητα του Yselyt αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, τις PRIMROSE 1 και PRIMSE 2, στις οποίες συμμετείχαν 511 και 501 γυναίκες, αντίστοιχα. Η PRIMROSE 1 διεξήχθη στις ΗΠΑ και η PRIMROSE 2 διεξήχθη κυρίως στην Ευρώπη με περίπου 10% των συμμετεχουσών να προέρχονται από τις ΗΠΑ. Οι μελέτες είχαν ουσιαστικά επαναληπτικό σχεδιασμό με 52 εβδομάδες θεραπείας και 24 εβδομάδες παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας πέραν των 52 εβδομάδων.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς είχαν έντονη εμμηνόρροια (HMB): > 80 mL απώλεια αίματος κατά την εμμηνόρροια [MBL]/κύκλο) και μυομητρική μήτρα με τουλάχιστον ένα ίνωμα μήτρας ≥ 2 cm επιβεβαιωμένο με υπερηχογράφημα και κανένα μύωμα > 12 cm. Η MBL μετρήθηκε με χρήση της μεθόδου της αλκαλικής αιματίνης.

Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 42 έτη (εύρος 20 έως 58) και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 29,9 kg/m² (εύρος 16,8 έως 58,6). Περίπου το 34,5% των γυναικών ήταν μαύρες, το 63,5% ήταν λευκές και το 2% ήταν από άλλες φυλές. Τα πιο συχνά αναφερθέντα συμπτώματα, πέραν της HMB, ήταν κοιλιακό άλγος (67,9% των γυναικών), κοιλιακή πίεση (52,5%), έμμηνος ρύση μεγαλύτερης διάρκειας από τη συνήθη (50,4%), οσφυαλγία (50,2%), αυξημένη συχνότητα ούρησης (34,5%) και πόνος κατά τη διάρκεια της συνουσίας (27,7%). Ο διάμεσος όγκος μήτρας ήταν 241 cm³ (εύρος 32 έως 2075 cm³) και ο διάμεσος όγκος των ινωμάτων της μήτρας ήταν 53 cm³ (εύρος 0 έως 1142 cm³). Σχεδόν όλες οι γυναίκες (99,7%) είχαν τουλάχιστον ένα ίνωμα μήτρας με μήκος ≥ 2 cm και το 97,5% είχαν ταξινόμηση FIGO από 1 έως 6.

Οι συμμετέχουσες τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις 5 θεραπείες: εικονικό φάρμακο, Yselyt 100 mg, Yselyt 200 mg, Yselyt 100 mg με ταυτόχρονη χορήγηση ABT (οιστραδιόλη 1 mg/ οξική νορεθιστερόνη 0,5 mg, αναφερόμενη ως «με ABT») ή Yselyt 200 mg με ABT, οι οποίες όλες λαμβάνονταν μία φορά την ημέρα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή Yselyt 200 mg μεταπήδησαν σε Yselyt 200 mg με ABT μετά από 24 εβδομάδες εκτός από την PRIMROSE 1, όπου το 50% των συμμετεχουσών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συνέχισαν με εικονικό φάρμακο έως τις 52 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ανταπόκριση, οριζόμενη ως μείωση της MBL κατά ≤ 80 mL και $\geq 50\%$ από την αρχική εκτίμηση τις τελευταίες 28 ημέρες πριν από την εβδομάδα 24. Η θεραπεία με Yselyt με ή χωρίς ABT είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών με μειωμένη MBL την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ανταποκρινόμενων ασθενών ήταν 56,4%, 66,4%, 71,4% και 75,5% με Yselyt 100 mg, 100 mg με ABT, 200 mg και 200 mg με ABT, αντίστοιχα στην PRIMROSE 1 και 56,7%, 77,2%, 77,7% και 93,9% αντίστοιχα στην PRIMROSE 2 (Πίνακας 3). Την εβδομάδα 52, το ποσοστό των ανταποκρινόμενων ασθενών ήταν 57,4%, 79,9% και 87,9% με Yselyt 100 mg, 100 mg με ABT και 200 mg με ABT, αντίστοιχα, στην PRIMROSE 1 και 53,2%, 91,3% και 91,6%, αντίστοιχα, στην PRIMROSE 2.

Πίνακας 3: Ανταποκρινόμενες ασθενείς (γυναίκες με μειωμένη απώλεια αίματος κατά την εμμηνόρροια) στις 24 εβδομάδες

Μελέτη	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Εικονικό φάρμακ ο	Yselyt				Εικονικό φάρμακ ο	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
Ποσοστό (ΔΕ 95%) ανταποκρινό μενων ασθενών ^{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)

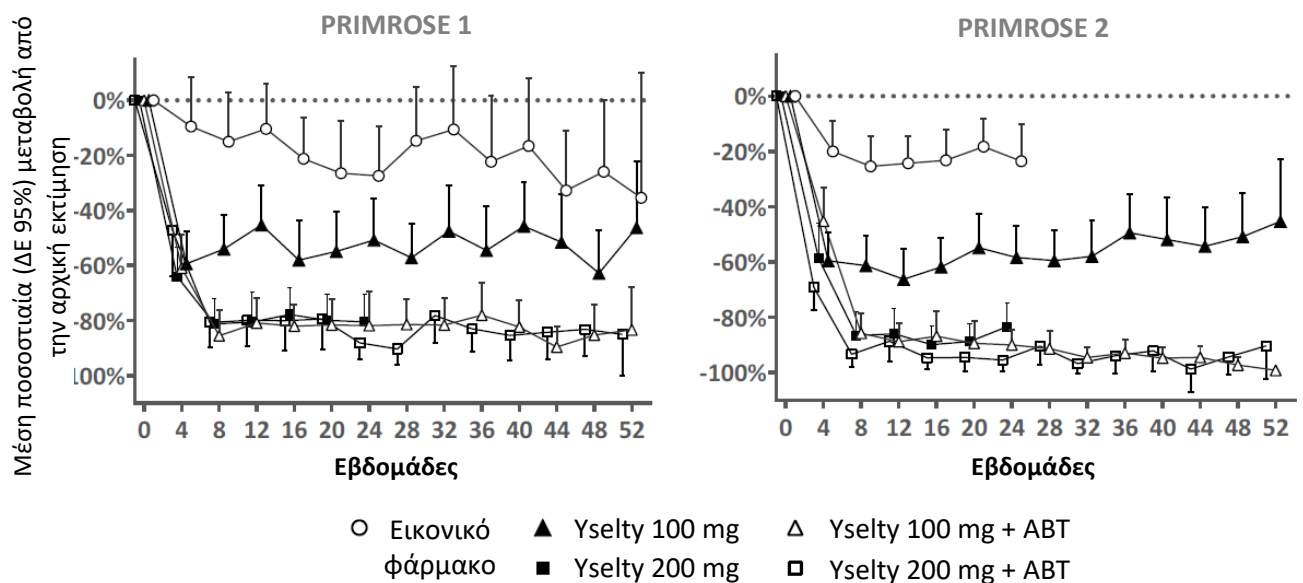
¹ Οι ανταποκρινόμενες ασθενείς ήταν γυναίκες με ≤ 80 mL MBL και $\geq 50\%$ μείωση από την αρχική εκτίμηση

² Τιμές $p \leq 0,003$ ΔΕ 95% κατά Clopper-Pearson για τον λόγο πιθανοτήτων έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τη δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel, με τη φυλή ως παράγοντα διαστρωμάτωσης.

ABT: οιστραδιόλη 1 mg/οξική νορεθιστερόνη 0,5 mg

Η μέση ποσοστιαία μείωση της MBL με την πάροδο του χρόνου παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Η θεραπεία με Yselyt 100 mg πέτυχε μέγιστη επίδραση μείωσης περίπου 60% της MBL σε διάστημα 4 εβδομάδων. Η θεραπεία με Yselyt 100 mg με ABT ή 200 mg με ή χωρίς ABT, πέτυχε μέγιστη επίδραση μείωσης περίπου 80 με 95% της MBL σε διάστημα 8 εβδομάδων. Οι μειώσεις αυτές διατηρήθηκαν έως και τις 52 εβδομάδες.

Εικόνα 1: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της απώλειας αίματος κατά την εμμηνόρροια για κάθε περίοδο 28 ημερών έως και την εβδομάδα 52



Και στις δύο βασικές μελέτες φάσης 3, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μετά από 24 εβδομάδες στις δοσολογικές ομάδες του Yselyt σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 4), συμπεριλαμβανομένων της αύξησης του ποσοστού των γυναικών που πέτυχαν αμηνόρροια, της μείωσης της βαθμολογίας του πόνου, των υψηλότερων επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε αναιμικές ασθενείς (< 12 g/dL κατά την αρχική εκτίμηση) και της αύξησης των βαθμολογιών της ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία. Οι βελτιώσεις αυτές ήταν εντονότερες με το Yselyt 200 mg (με ή χωρίς ABT) και το Yselyt 100 mg με ABT σε σύγκριση με το Yselyt 100 mg.

Οι βελτιώσεις στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στις 24 εβδομάδες διατηρήθηκαν γενικά μετά από 52 εβδομάδες στις ομάδες του Yselty 100 mg με και χωρίς ABT και του Yselty 200 mg με ABT. Οι όγκοι μήτρας και ινωμάτων της μήτρας μειώθηκαν σημαντικά και σταθερά μετά από 24 εβδομάδες, μόνο στην ομάδα του Yselty 200 mg χωρίς ABT. Στις PRIMROSE 1 και 2, αντίστοιχα, οι όγκοι της μήτρας μειώθηκαν κατά 31% και 43%, ενώ οι όγκοι των ινωμάτων της μήτρας μειώθηκαν κατά 43% και 49%. Ο μέσος όγκος μήτρας και ινωμάτων της μήτρας αυξήθηκε προς τον αρχικό όγκο όταν προστέθηκε ABT μετά από 6 μήνες θεραπείας με Yselty 200 mg χωρίς ABT.

Πίνακας 4: Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στις 24 εβδομάδες

Μελέτη	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Εικονικ ό φάρμακ ο	Ysely				Εικονικ ό φάρμακ ο	Ysely			
		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
Ποσοστό γυναικών με αμηνόρροια (ΔΕ 95%) 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)
Μέση μεταβολή των επιπέδων αιμοσφαιρίνης από την αρχική εκτίμηση – 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)
Εκτιμώμενη μέση μεταβολή της βαθμολογίας πόνου από την αρχική εκτίμηση (ΔΕ 95%) 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)
Εκτιμώμενος μέσος λόγος προς την αρχική εκτίμηση του όγκου της μήτρας (ΔΕ 95%)	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)
Εκτιμώμενος μέσος λόγος προς την αρχική εκτίμηση του όγκου των ινωμάτων της μήτρας (ΔΕ 95%)	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)
Εκτιμώμενη μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση της βαθμολογίας HRQL (ΔΕ 95%) 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 Ως αμηνόρροια ορίστηκε η απουσία αίματος εμμηνόρροιας που ανιχνεύεται με τη μέθοδο της αλκαλικής αιματίνης (μη συμπεριλαμβανομένης της ανίχνευσης κηλίδων αίματος ή MBL < 1 έως 3 mL) για 35 ημέρες και έως το τέλος της θεραπείας για έως και 24 εβδομάδες.

² Σε γυναίκες με αναμία κατά την έναρξη της θεραπείας (αιμοσφαιρίνη < 12 g/dL). Το n αντιπροσωπεύει τον αριθμό των γυναικών με μη ελλιπή δεδομένα στις 24 εβδομάδες.

³ Ο πόνος αξιολογήθηκε με τη χρήση μιας αριθμητικής κλίμακας βαθμολόγησης (NRS) 0 έως 10.

⁴ Η βαθμολογία της ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία (HRQL) αποτελεί μέρος του επικυρωμένου ερωτηματολογίου Συμπτωμάτων Ινωμάτων Μήτρας – Ποιότητας Ζωής (Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life, UFS-QoL). Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 100 βαθμούς, με την υψηλότερη βαθμολογία να υποδηλώνει καλύτερη ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία. Η αρχική βαθμολογία ήταν περίπου 40.

ABT οιστραδιόλη 1 mg/οξική νορεθιστερόνη 0,5 mg, SD τυπική απόκλιση, ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης

Οστική πυκνότητα

Η BMD αξιολογήθηκε με χρήση σάρωσης DXA κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Εβδομάδες 24 και 52) και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (εβδομάδα 76). Συμμετέχουσες με σημαντικό κίνδυνο οστεοπόρωσης, με ιστορικό ή γνωστή οστεοπόρωση ή άλλη μεταβολική οστική παθολογία αποκλείστηκαν από τις δοκιμές PRIMROSE 1 και PRIMROSE 2.

Οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις της BMD που παρατηρήθηκαν στις 24 και 52 εβδομάδες ήταν δόσοεξαρτώμενες και χρονοεξαρτώμενες και εξασθενημένες από την ταυτόχρονη χορήγηση ABT (Πίνακας 5).

Στις 24 εβδομάδες, η μεταβολή της BMD ήταν πιο έντονη σε γυναίκες που είχαν πλήρη καταστολή της οιστραδιόλης με τη χορήγηση Ysely 200 mg (-3,70%). Αυτό το σχήμα δεν συνεχίστηκε για περισσότερους από 6 μήνες (βλ. παράγραφο 4.2). Οι μεταβολές ήταν λιγότερο έντονες σε γυναίκες που έλαβαν άλλα σχήματα: -1,99% με Ysely 100 mg, -0,96% με Ysely 100 mg με ABT και -1,13% με Ysely 200 mg με ABT.

Στις 52 εβδομάδες, οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την αρχική εκτίμηση υπέδειξαν μειωμένο ποσοστό απώλειας BMD: -2,36% με Ysely 100 mg, -0,93% με Ysely 100 mg με ABT και -1,61% με Ysely 200 mg με ABT. Το επίπεδο της επαγόμενης από θεραπεία απώλειας BMD που είναι κλινικά σημαντικό στον εν λόγω πληθυσμό δεν είναι σαφώς καθορισμένο και εξαρτάται από κάθε γυναίκα, αλλά εν γένει οι περιπτώσεις απώλειας BMD της τάξεως του 3% ή μεγαλύτερης θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο εξέτασης και προσεκτικής παρακολούθησης. Κατά την αξιολόγηση της απώλειας BMD κάθε γυναίκας και του οφέλους-κινδύνου της συνέχισης της θεραπείας, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη η αρχική τιμή BMD, η ηλικία και το συνολικό προφίλ οστεοπόρωσης της γυναίκας.

Στις 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι περισσότερες ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ή μερική ανάκτηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης: 53%, 52% και 64% για το Ysely 100 mg, 100 mg με ABT και 200 mg με ABT, αντίστοιχα στην PRIMROSE 1 και 59%, 80% και 67% για το Ysely 100 mg, 100 mg με ABT και 200 mg με ABT στην PRIMROSE 2.

Η έκταση και το ποσοστό της απώλειας BMD κατά τη θεραπεία γυναικών πέραν των 12 μηνών είναι προς το παρόν άγνωστα.

Πίνακας 5: Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική εκτίμηση (CfB) στην BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης μετά από 24 και 52 εβδομάδες θεραπείας στις PRIMROSE 1 και 2

	Εικονικό φάρμακο	Ysely 100 mg	Ysely 100 mg+ABT	Ysely 200 mg*	Ysely 200 mg+ABT
24 εβδομάδες θεραπείας					
Αριθμός συμμετεχουσών	130	121	122	138	127
Μέσο ποσοστό CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
ΔΕ 95%	0,06, 0,85	-2,47, -1,50	-1,45, -0,48	-4,18, -3,22	-1,60, -0,66
52 εβδομάδες θεραπείας					
Αριθμός συμμετεχουσών	19	93	84	-	97
Μέσο ποσοστό CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
ΔΕ 95%	-2,08, 0,42	-3,10, -1,63	-1,40, -0,47	-	-2,22, -0,99

* Το Ysely 200 mg μελετήθηκε για έως και 6 μήνες.

** Το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε για έως και 12 μήνες στην PRIMROSE 1.

Πληθυσμός ασθενών με ενδομητρίωση που υποβλήθηκαν σε θεραπεία:

Η αποτελεσματικότητα του Ysely αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, την Edelweiss 3, στην οποία συμμετείχαν 484 γυναίκες που έλαβαν θεραπεία για έως και 6 μήνες. Μεταξύ αυτών, 356 γυναίκες συνέχισαν στη μελέτη επέκτασης Edelweiss 6 για επιπλέον 6 μήνες θεραπείας. Στο πλαίσιο μιας παρακολούθησης μετά τη θεραπεία διάρκειας 6 μηνών κατά την οποία οι συμμετέχουσες δεν λάμβαναν φάρμακο αξιολογήθηκε η διατήρηση της αποτελεσματικότητας υπό μακροχρόνια θεραπεία.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη κυρίως στην Ευρώπη, με περίπου το 10% των συμμετεχουσών να προέρχονται από τις ΗΠΑ.

Οι επιλέξιμες συμμετέχουσες ήταν προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 18 έως και 49 ετών με χειρουργικά επιβεβαιωμένη πυελική ενδομητρίωση και με μέτριο έως έντονο άλγος σχετιζόμενο με ενδομητρίωση (EAP).

Οι γυναίκες είχαν μέση ηλικία 34,9 έτη και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 24,27 kg/m² (εύρος 17,4 έως 52,8). Περίπου το 98,6% των συμμετεχουσών ήταν λευκής φυλής.

Ο μέσος (SD) χρόνος από την ιατρική διάγνωση της ενδομητρίωσης ήταν 5,20 (4,24) έτη. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα, εκτός από το πυελικό άλγος, ήταν η δυσπαρεύνια (88,0%), η δυσχεσία (51,0%) και η δυσουρία (26%). Κατά την αρχική εκτίμηση, το 30% των ασθενών είχαν αδενομύωση και 18,2% ορθοκολπικούς όζους ενδομητρίωσης.

Η πλειονότητα των ασθενών του πληθυσμού της μελέτης EDELWEISS 3 ανέφερε ότι έχει υποβληθεί στο παρελθόν σε χειρουργικές επεμβάσεις/διαδικασίες για ενδομητρίωση προτού ενταχθεί στις μελέτες του EDELWEISS. Προηγούμενες φαρμακευτικές θεραπείες συνίσταντο σε αναλγητικά για το πυελικό άλγος, όπως οπιοειδή. Οι συχνότερα αναφερθείσες άλλες φαρμακοθεραπείες για την ενδομητρίωση περιλάμβαναν τη διανογέστη, από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά και αγωνιστές της GnRH.

Οι συμμετέχουσες τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις 3 θεραπείες: εικονικό φάρμακο (N=162), Ysely 75 mg (N=160), Ysely 200 mg με ταυτόχρονη χορήγηση ABT (οιστραδιόλη 1 mg/οξική νορεθιστερόνη 0,5 mg, αναφερόμενη ως «με ABT») (N=162), οι οποίες όλες λαμβάνονταν μία φορά την ημέρα. Οι συμμετέχουσες που ξεκινούν να συμμετέχουν στη μελέτη επέκτασης για επιπλέον 6 μήνες παραμένουν στο ίδιο θεραπευτικό σχήμα για τις ομάδες των 75 mg και 200 mg με ABT, αλλά οι συμμετέχουσες που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο επανατυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1/1 σε Ysely 75 mg ή Ysely 200 mg με ABT. Στη συνέχεια, όλες οι συμμετέχουσες τέθηκαν σε πρόσθετη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία διάρκειας 6 μηνών κατά την οποία οι συμμετέχουσες δεν λάμβαναν φάρμακο, για να αξιολογηθεί η διατήρηση της αποτελεσματικότητας υπό μακροχρόνια θεραπεία.

Τα δύο συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η κλινικά σημαντική μείωση της δυσμηνόρροιας (DYS) και του πυελικού άλγους που δεν σχετίζεται με την εμμηνορρυσία (NMPP) κατά τις τελευταίες 28 ημέρες της τυχαιοποιημένης θεραπείας έως και την επίσκεψη του Μήνα 3 σε συνδυασμό με σταθερή ή μειωμένη χρήση αναλγητικών. Τα καταληκτικά αυτά σημεία ορίστηκαν ως μείωση κατά τουλάχιστον 1,10 από το αρχικό άλγος για τη δυσμηνόρροια και μείωση κατά τουλάχιστον 0,80 από το αρχικό άλγος για το πυελικό άλγος που δεν σχετίζεται με την εμμηνορρυσία. Η μέτρηση και των δύο έγινε με βάση λεκτική κλίμακα βαθμολόγησης (VRS) με εύρος από 0 (χωρίς πόνο) έως 3 (σοβαρό άλγος) χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό ημερολόγιο.

Η θεραπεία με Ysely 200 mg με ABT κατέδειξε στατιστικά σημαντικές μειώσεις και στα δύο συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία DYS και NMPP με σταθερή ή μειωμένη χρήση αναλγητικών (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Μείωση της DYS και του NMPP (VRS) στους Μήνες 3, 6 και 12 - ανάλυση των ασθενών που ανταποκρίθηκαν (Edelweiss 3, FAS και Edelweiss 6, TEAS)

Μελέτη	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	Μήνας 3		Μήνας 6		Μήνας 12
Θεραπεία	Εικονικό φάρμακο	LGX 200 mg + ABT	Εικονικό φάρμακο	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
Nobs	159	156	115	122	111
Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν για τη DYS					
Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
Ή έναντι του εικονικού φαρμάκου	-	8,80	-	12,98	-
ΔΕ 97, 5%	-	4,86, 15,91	-	7,00, 24,06	-
Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν για το NMPP*					
Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
Ή έναντι του εικονικού φαρμάκου	-	2,01	-	2,13	-
ΔΕ 97, 5%	-	1,18, 3,42	-	1,26, 3,60	-

ABT = συμπληρωματική θεραπεία, DYS = δυσμηνόρροια, LGX = linzagolix, NMPP = πυελικό άλγος που δεν σχετίζεται με εμμηνορρυσία, VRS = λεκτική κλίμακα βαθμολόγησης, Nobs = ασθενείς με παρατηρηθέντα δεδομένα κατά το συγκεκριμένο χρονικό σημείο, OR = Αναλογία Πιθανοτήτων, ΔΕ = Διάστημα Εμπιστοσύνης.

*Μείωση κατά 1,1 (αντ. 0,8) για DYS (αντ. NMPP) στη μέση βαθμολογία πυελικού άλγους εντός των 28 τελευταίων ημερών πριν από τον Μήνα 3 ή τη διακοπή, και σταθερή ή μειωμένη χρήση αναλγητικών για ενδομητρίωση κατά τις ίδιες ημερολογιακές ημέρες.

Στατιστικά σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στα ακόλουθα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στους 6 μήνες στην ομάδα LGX 200 mg+ABT σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: DYS (VRS), NMPP (VRS), δυσχεσία (NRS), συνολικό πυελικό άλγος, OPP (NRS) και ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων που μετρήθηκαν με χρήση της διάστασης του άλγους του EHP-30, βλ. Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Περίληψη των αναλύσεων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων τον Μήνα 6

Καταληκτικά σημεία	Εικονικό φάρμακο (N=162)	LGX 200 mg + ABT (N=162)	
	LSM (ΔΕ 95%)	LSM (ΔΕ 95%)	Διαφορά με PBO (ΔΕ 97,5%)
CfB στη DYS (VRS)	-0,66 (-0,79, -0,53)	-1,83 (-1,96, -1,70)	-117 (-1,38, -0,97)
CfB στο NMPP (VRS)	-0,66 (-0,77, -0,56)	-0,92 (-1,03, -0,82)	-0,26 (-0,43, -0,09)
CfB στη δυσχεσία (NRS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05, -0,11)
CfB στο OPP (NRS)	-2,19 (-2,55, -1,84)	-3,39 (-3,74, -3,03)	-1,19 (-1,77, -0,62)
CfB στη διάσταση πόνου EHP-30	-19,47 (-22,66, -16,28)	-35,60 (-38,73, -32,48)	-16,13 (-21,24, -11,02)

CfB = μεταβολή από την αρχική εκτίμηση, DYS = δυσμηνόρροια, NMPP = πυελικό άλγος που δεν σχετίζεται με την εμμηνορρυσία, NRS = αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης, OPP = συνολικό πυελικό άλγος, VRS = λεκτική κλίμακα βαθμολόγησης, EHP-30 = Προφίλ Υγείας της Ενδομητρίωσης-30, LGX = linzagolix, LSM = μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων

Οι βαθμολογίες υπολογίστηκαν ως μέση τιμή των καθημερινών αξιολογήσεων των τελευταίων 28 ημερών πριν από τον Μήνα 6 ή τη διακοπή.

Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε στην ομάδα linzagolix 200 mg με ABT, καθώς οι συμμετέχουσες αυτής της ομάδας συνέχισαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα μεταξύ του Μήνα 6 και του Μήνα 12.

Οστική πυκνότητα

Η BMD αξιολογήθηκε με χρήση σάρωσης DXA κατά την αρχική αξιολόγηση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Μήνες 6 και 12) και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Συμμετέχουσες με σημαντικό κίνδυνο οστεοπόρωσης, με ιστορικό ή γνωστή οστεοπόρωση ή άλλη μεταβολική οστική παθολογία αποκλείστηκαν από αυτές τις δοκιμές.

Για το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του linzagolix 200 mg με ABT, η μέση ποσοστιαία μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης από την αρχική εκτίμηση τον Μήνα 6 ήταν -0,79%. Από τις συμμετέχουσες με διαθέσιμες γνωματεύσεις DXA κατά την αρχική εκτίμηση και τον Μήνα 12, η μέση ποσοστιαία μεταβολή που αντιστοιχεί σε αυτή την περίοδο ήταν -1,10% (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης από την αρχική εκτίμηση (CfB) τον Μήνα 6 και τον Μήνα 12

	EDELWEISS 3 και 6	
	Εικονικό φάρμακο N = 162	LGX 200 mg + ABT N = 162
6 μήνες θεραπείας		
Αριθμός συμμετεχουσών	123	132
Μέση ποσοστιαία CfB	0,77	-0,79
ΔΕ 95%	0,40, 1,14	-1,15, -0,43
12 μήνες θεραπείας		
Αριθμός συμμετεχουσών	-	86
Μέση ποσοστιαία CfB	-	-1,10
ΔΕ 95%	-	-1,79, -0,41

LGX = linzagolix

CfB = μεταβολή από την αρχική εκτίμηση

Επιδράσεις στο ενδομήτριο

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης της ασφάλειας στις μελέτες φάσης 3, πραγματοποιήθηκαν βιοψίες ενδομητρίου σε υποομάδα ασθενών κατά την έναρξη, την εβδομάδα 24 και την εβδομάδα 52. Τα αποτελέσματα δεν εγείρουν καμία ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ysely σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ενδομητρίωσης και του λειομώματος της μήτρας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg ή 200 mg, το linzagolix απορροφάται ταχέως, με τη C_{max} να παρατηρείται περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Το linzagolix εμφανίζει γραμμική ως προς τη δόση φαρμακοκινητική και δεν εμφανίζει σημαντική συσσώρευση σε σταθερή κατάσταση.

Η χορήγηση του linzagolix (200 mg) με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά φάνηκε να καθυστερεί και να μειώνει ελαφρώς τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, γεγονός που συνάδει με την καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης μετά το γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στον βαθμό της έκθεσης. Αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό.

Κατανομή

Το linzagolix συνδέθηκε σε μεγάλο βαθμό (> 99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ιδίως με τη λευκωματίνη, και δεν διαχωρίστηκε στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο όγκος κατανομής (Vd/F) μετά από 7 διαδοχικές ημέρες στοματικής χορήγησης linzagolix 100 mg ή 200 mg ήταν 11.067 L (CV: 20,4%) και 11.178 L (CV: 11,8%), αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Ο προσδιορισμός και η ταυτοποίηση των μεταβολιτών του linzagolix ποσοτικοποιήθηκαν σε έως και 7 μεταβολίτες στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα. Το κύριο συστατικό στις εικόνες του πλάσματος στον άνθρωπο ήταν το αμετάβλητο linzagolix. Ομοίως, το linzagolix ήταν το κύριο συστατικό στα ούρα και ένα από τα κύρια συστατικά στα κόπρανα. Όλοι οι μεταβολίτες στο πλάσμα ήταν παρόντες σε λιγότερο από το 10% της συνολικής έκθεσης που σχετίζεται με το linzagolix.

Αποβολή

Μετά από πολλαπλές δόσεις του linzagolix, η τιμή linzagolix $t_{1/2}$ ήταν περίπου 15 ώρες. Το linzagolix απεκκρίθηκε κυρίως στα ούρα και περίπου το ένα τρίτο αποβλήθηκε μέσω των κοπράνων. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων linzagolix 100 mg και 200 mg, η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του linzagolix ήταν 0,522 L/h (CV: 20,1%) και 0,499 L/h (CV: 15,2%), αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση του πληθυσμού υποδηλώνει ότι η ηλικία δεν έχει σημαντική επίδραση στην έκθεση στο linzagolix. Η ανάλυση έδειξε ότι οι μαύρες συμμετέχουσες παρουσίασαν μείωση της CL/F κατά 22,5% σε σχέση με τις καυκάσιες, ωστόσο η εικόνα ασφάλειας του linzagolix μεταξύ μαύρων και καυκάσιων συμμετεχουσών ήταν παρόμοια.

Βάσει της πληθυσμιακής ΦΚ ανάλυσης, διαπιστώθηκε ότι το βάρος επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του linzagolix. Η CL/F σε ασθενείς με σωματικό βάρος 52,7 kg (5ο εκατοστημόριο) είχε προβλεφθεί να είναι περίπου 19,2% χαμηλότερη, και σε ασθενείς βάρους 112 kg (95ο εκατοστημόριο), περίπου 42% υψηλότερη από εκείνη των ασθενών βάρους 70 kg. Ωστόσο, οι αναλύσεις υποομάδων των δεδομένων από τις βασικές μελέτες φάσης 3 δεν υπέδειξαν καμία κλινικά σημαντική διαφορά ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε γυναίκες με ηπατική δυσλειτουργία (ήπια Child-Pugh A, μέτρια: Child-Pugh B και σοβαρή: Child-Pugh C) δεν αποκάλυψε καμία σημαντική επίδραση στη συνολική έκθεση του linzagolix στο πλάσμα μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 200 mg linzagolix. Το μη δεσμευμένο κλάσμα του linzagolix δεν επηρεάστηκε από την ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με το Yselti σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το Yselti δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C) καθώς καταγράφηκαν 2 έως 3 φορές υψηλότερες μέσες τιμές έκθεσης στο μη δεσμευμένο linzagolix (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε γυναίκες με νεφρική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια, σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική νόσος) όπου ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αξιολογήθηκε με χρήση της κάθαρσης κρεατινίνης, δεν διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση στη συνολική έκθεση του linzagolix στο πλάσμα μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 200 mg linzagolix. Οι τιμές αδέσμευτου

linzagolix στο πλάσμα $C_{\max}$, AUC_{0-4} , και $AUC_{0-\infty}$ αυξήθηκαν κατά 30%, 32% και 33% σε γυναίκες με ήπια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχουσες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ανησυχίας σχετικά με την ασφάλεια κατά τη μακροχρόνια χρήση, συνιστάται οι συνταγογράφοι να παρακολουθούν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες σε γυναίκες με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Το Yselty δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς παρατηρήθηκαν υψηλότερες μέσες τιμές έκθεσης αδέσμευτου linzagolix κατά περίπου 1,5 φορές υψηλότερες (στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) και 2 φορές υψηλότερες (στη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και στη νεφροπάθεια τελικού σταδίου) (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, το linzagolix απέτρεψε τη σύλληψη και τη μειωμένη εμφύτευση σε μελέτες γονιμότητας αρουραίων και είχε ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή θνησιμότητα, την ολική απώλεια νεογνών ή την κατάργηση της κύησης σε εμβρυϊκές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια.

Δεν έχουν παρατηρηθεί τερατογόνες επιδράσεις και καμία ανεπιθύμητη επίδραση στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη σε μελέτη σε αρουραίους.

Τα επίπεδα δόσης των 100 mg/kg και των 3 mg/kg linzagolix καταδείχθηκε ότι είναι τα επίπεδα μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπαραγωγική λειτουργία και την ανάπτυξη του εμβρύου στις κύριες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια αντίστοιχα (που αντιστοιχούν σε 5,9 και 0,004 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση, αντίστοιχα, για τον άνθρωπο βάσει της AUC).

Γαλουχία

Το linzagolix αποδείχθηκε ότι απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Έως και 96 ώρες μετά τη χορήγηση, η συγκέντρωση ραδιενέργειας ήταν χαμηλότερη στο γάλα σε σχέση με το πλάσμα (λιγότερο από 0,3 φορές).

Μεταλλαξιογένεση

Μια σειρά από τυπικές δοκιμασίες in vitro και in vivo δεν αποκάλυψε ενδείξεις μεταλλαξιογόνου ή κλινικά σημαντικού γονοτοξικού δυναμικού του φαρμάκου.

Καρκινογένεση

Οι καρκινογόνες ιδιότητες του linzagolix αξιολογήθηκαν σε μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακά ποντίκια Tg RasH2. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ικανότητας καρκινογένεσης επαγόμενης από το linzagolix έως και την υψηλότερη δόση των 500 mg/kg (που αντιστοιχεί σε 13,2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση την AUC).

Σε μια διετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου της μήτρας στις ομάδες μεσαίας (50 mg/kg) και υψηλής δόσης (500 mg/kg) (που αντιστοιχούν σε 6,8 και 9,6 φορές αντίστοιχα τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο βάσει της AUC) και οριακή αύξηση της συχνότητας του αδενοκαρκινώματος του μαστικού αδένος μόνο στη μεσαία δόση (50 mg/kg) (6,8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο βάσει της AUC). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει άγνωστη.

Μη καρκινογόνα ιστοπαθολογικά ευρήματα στις ωοθήκες και τη μήτρα (ποντικός) ή στις ωοθήκες και στον γυναικείο μαστικό αδένος (αρουραίος) θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση του linzagolix.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Συμπολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλη πολυβινυλαλκοόλη (E1209)
Τάλκης (E553b)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη PVC-PVDC/αλουμινίου που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανά κυψέλη.

Συσκευασία των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (δύο κυψέλες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) ή των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (έξι κυψέλες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) ανά χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1606/001

EU/1/21/1606/002

EU/1/21/1606/003

EU/1/21/1606/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιουνίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ysely 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
linzagolix

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg linzagolix (ως άλας χολίνης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από το στόμα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1606/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/21/1606/003 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ysely 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Κοψέλη για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ysely 100 mg δισκία
linzagolix

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Theramex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ysely 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
linzagolix

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg linzagolix (ως άλας χολίνης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από το στόμα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1606/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/21/1606/004 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ysely 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Κοψέλη για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ysely 200 mg δισκία
linzagolix

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Theramex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ysely 100 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία linzagolix

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ysely και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ysely
3. Πώς να πάρετε το Ysely
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ysely
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ysely και ποια είναι η χρήση του

Το Ysely περιέχει τη δραστική ουσία linzagolix. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

- των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομάτων της μήτρας (κοινώς γνωστά ως μυώματα), τα οποία είναι μη καρκινικοί όγκοι της μήτρας.
- συμπτώματα που σχετίζονται με ενδομητρίωση σε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενης φαρμακευτικής ή χειρουργικής θεραπείας για ενδομητρίωση (η ενδομητρίωση είναι μια συχνά επώδυνη νόσος κατά την οποία ιστός παρόμοιος με τον ιστό που κανονικά επενδύει το εσωτερικό της μήτρας σας - το ενδομήτριο - αναπτύσσεται έξω από τη μήτρα σας).

Το Ysely χρησιμοποιείται σε ενήλικες γυναίκες (ηλικίας άνω των 18 ετών) σε αναπαραγωγική ηλικία.

Σε ορισμένες γυναίκες, τα ινώματα της μήτρας μπορεί να προκαλέσουν έντονη εμμηνόρροια (η «περίοδος» σας) και πυελικό άλγος (πόνος κάτω από τον ομφαλό). Το Ysely χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ινομάτων σας με σκοπό τη διακοπή ή τη μείωση της αιμορραγίας και τη μείωση του πόνου και της πυελικής δυσφορίας που σχετίζονται με τα ινώματα της μήτρας.

Οι γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να παρουσιάσουν πόνο στην πύελο ή στο κάτω μέρος της κοιλιάς, πόνο κατά την έμμηνο ρύση και πόνο κατά τη συνουσία. Το Ysely χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης με σκοπό τη μείωση των συμπτωμάτων που οφείλονται σε έκτοπο ιστό της επένδυσης της μήτρας.

Το linzagolix αναστέλλει τη δράση μιας ορμόνης, της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών, η οποία συμβάλλει στη ρύθμιση της απελευθέρωσης των γυναικείων γεννητικών ορμονών, της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης. Οι ορμόνες αυτές ενεργοποιούν τη γυναικεία περίοδο (έμμηνος

ρύση). Όταν αναστέλλεται η δράση τους, μειώνονται τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης που κυκλοφορούν στον οργανισμό. Μειώνοντας τα επίπεδά τους, το linzagolix σταματά ή μειώνει την εμμηνόρροια και μειώνει τον πόνο, τη δυσφορία της πυέλου, καθώς και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με τα ινώματα της μήτρας και την ενδομητρίωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ysely

Μην πάρετε το Ysely

Εάν πάσχετε από κάποια από τις παθήσεις που αναφέρονται παρακάτω:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο linzagolix ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε
- σε περίπτωση που πάσχετε από οστεοπόρωση (πάθηση που καθιστά τα οστά εύθραυστα)
- εάν εμφανίζετε αιμορραγία των γεννητικών οργάνων αγνώστου αιτιολογίας.

Εάν παίρνετε Ysely μαζί με πρόσθετη ορμονοθεραπεία με οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη (επίσης γνωστή ως συμπληρωματική θεραπεία), ακολουθήστε τις οδηγίες της παραγράφου «Μην πάρετε το...» των φύλλων οδηγιών χρήσης για την οιστραδιόλη και την οξική νορεθιστερόνη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ysely.

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Ysely, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το ιατρικό και οικογενειακό σας ιστορικό και τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί επίσης να ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση και να βεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος. Ενδέχεται επίσης να χρειαστεί να υποβληθείτε σε κλινική εξέταση και πρόσθετους ελέγχους πριν από την έναρξη της θεραπείας, όπως μια σάρωση για τη μέτρηση της δύναμης των οστών σας, ανάλογα με τις ιδιαίτερες ιατρικές ανάγκες ή/και ανησυχίες σας.

Σταματήστε τη λήψη του Ysely και ζητήστε άμεση ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε:

- ενδείξεις ηπατικής νόσου:
 - κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των ματιών σας (ίκτερος).
 - ναυτία ή έμετο, πυρετό, έντονη κούραση.
 - σκούρα ούρα, φαγούρα ή πόνο στο πάνω μέρος της κοιλιακής χώρας.
- εάν μείνετε έγκυος.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ysely εάν:

- έχετε μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία.
Δεν συνιστάται η χορήγηση του Ysely σε γυναίκες με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς τα επίπεδα του linzagolix στο αίμα μπορεί να γίνουν πολύ υψηλά.
- έχετε αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα.
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ysely ενδέχεται να εμφανιστούν προσωρινά αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα χωρίς συμπτώματα.
- έχετε προβλήματα με την καρδιά ή την κυκλοφορία του αίματος, οικογενειακό ιστορικό μεταβολών της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς που είναι γνωστή ως «παράταση του διαστήματος QT» ή λαμβάνετε ένα φάρμακο που μεταβάλλει την ηλεκτρική δραστηριότητα στην καρδιά.
- έχετε αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα (χοληστερόλη). Τα επίπεδα αυτά θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς το Ysely μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αυξήσεις.
- είχατε υποστεί κάταγμα που δεν προκλήθηκε από σοβαρό τραύμα, ή άλλους κινδύνους οστικής απώλειας ή μειωμένης οστικής πυκνότητας. Το Ysely μπορεί να μειώσει την οστική πυκνότητα. Για τον λόγο αυτόν, ο γιατρός σας ενδέχεται να θελήσει να την ελέγξει εκ των προτέρων.

- στο παρελθόν είχατε υποφέρει από κατάθλιψη, μεταβολές της διάθεσης, σκέψεις αυτοκτονίας ή οποιαδήποτε καταθλιπτικά συμπτώματα όπως αυτά έχουν αναφερθεί με φαρμακευτικές αγωγές που δρουν όπως το Ysely.
- νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Το Ysely συνήθως επιφέρει σημαντική μείωση ή μπορεί ακόμη και να διακόψει την εμμηνόρροια (την «περίοδό» σας) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για λίγες εβδομάδες μετά, καθιστώντας δύσκολη την αναγνώριση της εγκυμοσύνης. Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

Το Ysely δεν αποδείχθηκε ότι παρέχει αντισύλληψη. Βλ. ενότητα «Κύηση και θηλασμός».

Το Ysely μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα άλλο δισκίο που περιέχει τις ορμόνες οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη (θεραπεία γνωστή και ως ορμονική συμπληρωματική θεραπεία). Εάν σας συνταγογραφηθεί, διαβάστε προσεκτικά τόσο το φύλλο οδηγιών χρήσης του δισκίου που περιέχει αυτές τις ορμόνες όσο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Ysely σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ysely

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ορμονικής αντισύλληψης.

Ενημερώστε ιδιαίτερα τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε:

- ρεπαγλινίδη (φάρμακο για τη θεραπεία του διαβήτη)
- πακλιταξέλη, σοραφενίμπη (φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου)

Δεν συνιστάται η χρήση του Ysely εάν χρησιμοποιείτε κάποιο από αυτά τα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε το Ysely εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν μείνετε έγκυος, σταματήστε τη λήψη του Ysely και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Επειδή το Ysely μειώνει ή διακόπτει την περίοδό σας, μπορεί να είναι δύσκολη η αναγνώριση της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει τεστ εγκυμοσύνης εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να είστε έγκυος.

Οι γυναίκες οι οποίες θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη λήψη του Ysely.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ysely δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ysely περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ysely

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ινώματα μήτρας:

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση του Ysely για εσάς. **Οι ακόλουθες δοσολογικές επιλογές είναι πιθανές:**

- Είτε 100 mg Ysely (ένα δισκίο) είτε 200 mg Ysely (δύο δισκία των 100 mg), λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα μαζί με ένα άλλο δισκίο μία φορά την ημέρα που περιέχει τις ορμόνες οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη (γνωστή επίσης ως συμπληρωματική θεραπεία). Εάν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει αυτή τη συμπληρωματική θεραπεία, είναι σημαντικό να την παίρνετε πάντα μαζί με τα δισκία Ysely, καθώς θα βοηθήσει στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου και του βαθμού απώλειας της οστικής πυκνότητας.
- Για τις γυναίκες για τις οποίες η οιστραδιόλη και η οξική νορεθιστερόνη δεν είναι κατάλληλες, το Ysely μπορεί να ληφθεί σε δόση ενός δισκίου των 100 mg ημερησίως ως μονοθεραπεία, δηλ. χωρίς οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη.
- Για βραχυχρόνια χρήση (έως και 6 μήνες μόνο), το Ysely 200 mg ημερησίως (δύο δισκία των 100 mg) μπορεί να χορηγηθεί χωρίς οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη για τη θεραπεία συμπτωμάτων που σχετίζονται με μεγάλο ίνωμα μήτρας ή μεγάλο μέγεθος μήτρας.

Ενδομητρίωση:

- Δύο δισκία των 100 mg Ysely λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα μαζί με ένα φάρμακο που περιέχει τις ορμόνες οιστρογόνο και προγεσταγόνο (γνωστή επίσης ως συμπληρωματική θεραπεία). Είναι σημαντικό να παίρνετε τη συμπληρωματική θεραπεία πάντα μαζί με τα δισκία Ysely, καθώς θα βοηθήσει στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου και του βαθμού απώλειας της οστικής πυκνότητας.

Να παίρνετε τη συνιστώμενη δόση **μία φορά την ημέρα**.

Ξεκινήστε τη λήψη του Ysely κατά προτίμηση την πρώτη εβδομάδα του εμμηνορροϊκού σας κύκλου, η οποία είναι η εβδομάδα που έχετε αιμορραγία.

Καταπιείτε το(τα) δισκίο(α) με ένα ποτήρι νερό, με ή χωρίς τροφή.

Διάρκεια χρήσης

Ο γιατρός σας θα καθορίσει για πόσο διάστημα θα συνεχίσει τη θεραπεία, με βάση τον κίνδυνο απώλειας της οστικής πυκνότητας. Για τα ινώματα μήτρας, η δόση των 200 mg (δύο δισκία των 100 mg) χωρίς συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται για διάστημα έως και 6 μηνών. Ο γιατρός σας θα ελέγξει την οστική σας πυκνότητα διεξάγοντας μια σάρωση μετά τους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας με Ysely για να δει εάν η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί. Εάν συνεχίσετε τη θεραπεία Ysely πέραν του ενός έτους, ο γιατρός σας θα εξακολουθήσει να ελέγχει την οστική σας πυκνότητα ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ysely από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι έχετε πάρει πολύ μεγάλη δόση Ysely.

Δεν έχουν υπάρξει αναφορές σοβαρών επιβλαβών επιδράσεων από τη λήψη πολλών δόσεων αυτού του φαρμάκου ταυτόχρονα. Εάν το Ysely χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πρόσθετη ορμονοθεραπεία με οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη, η υπερδοσολογία των ορμονών μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, ευαισθησία στους μαστούς, στομαχικό πόνο, υπνηλία, κόπωση και αιμορραγία κατά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Yselty

Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε και στη συνέχεια πάρτε το δισκίο της επόμενης ημέρας την κανονική ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Yselty

Εάν θέλετε να σταματήσετε να παίρνετε το Yselty, μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τις επιδράσεις της διακοπής της θεραπείας και θα συζητήσει άλλες επιλογές μαζί σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- έξαψη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- διαταραχές διάθεσης, όπως εναλλαγές διάθεσης, συναισθηματική αστάθεια (δηλ. ταχείες μεταβολές συναισθημάτων), άγχος, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, συναισθηματική διαταραχή
- υπερβολική, ακανόνιστη ή παρατεταμένη αιμορραγία από τη μήτρα (μητρορραγία)
- κοιλιακή ξηρότητα
- πυελικό άλγος
- πόνος στις αρθρώσεις
- κεφαλαλγία
- μείωση της οστικής πυκνότητας ή της οστικής ισχύος
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετος, πόνος στην περιοχή του στομάχου
- δυσκοιλιότητα
- μειωμένο ενδιαφέρον για σεξ (γενετήσια ορμή)
- αδυναμία
- αυξημένη εφίδρωση
- νυκτερινή εφίδρωση

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα)

- υψηλή αρτηριακή πίεση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [προσάρτημα V](#)**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Yselty

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο χάρτινο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Yseltly

- Η δραστική ουσία είναι το linzagolix.
Ένα δισκίο Yseltly 100 mg περιέχει 100 mg linzagolix.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό. Βλ. παράγραφο 2 «Το Yseltly περιέχει λακτόζη και νάτριο».
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: συμπολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλη πολυβινυλαλκοόλη (E1209), τάλκης (E553b), τιτανίου διοξείδιο (E171) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Yseltly και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Yseltly 100 mg είναι στρογγυλά, διαμέτρου 10 mm, ωχροκίτρινα, χαραγμένα με την ένδειξη «100» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Το Yseltly παρέχεται σε χάρτινο κουτί με 2 ή 6 κυψέλες που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκίο) ανά κυψέλη.

Μεγέθη συσκευασίας: 28 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ysely 200 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία linzagolix

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ysely και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ysely
3. Πώς να πάρετε το Ysely
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ysely
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ysely και ποια είναι η χρήση του

Το Ysely περιέχει τη δραστική ουσία linzagolix. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των

- μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομάτων της μήτρας (κοινώς γνωστά ως μυώματα), τα οποία είναι μη καρκινικοί όγκοι της μήτρας.
- συμπτώματα που σχετίζονται με ενδομητρίωση σε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενης φαρμακευτικής ή χειρουργικής θεραπείας για ενδομητρίωση (η ενδομητρίωση είναι μια συχνά επώδυνη νόσος κατά την οποία ιστός παρόμοιος με τον ιστό που κανονικά επενδύει το εσωτερικό της μήτρας σας - το ενδομήτριο - αναπτύσσεται έξω από τη μήτρα σας).

Το Ysely χρησιμοποιείται σε ενήλικες γυναίκες (ηλικίας άνω των 18 ετών) σε αναπαραγωγική ηλικία.

Σε ορισμένες γυναίκες, τα ινώματα της μήτρας μπορεί να προκαλέσουν έντονη εμμηνόρροια (η «περίοδος» σας) και πυελικό άλγος (πόνος κάτω από τον ομφαλό). Το Ysely χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ινομάτων σας με σκοπό τη διακοπή ή τη μείωση της αιμορραγίας και τη μείωση του πόνου και της πυελικής δυσφορίας που σχετίζονται με τα ινώματα της μήτρας.

Οι γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να παρουσιάσουν πόνο στην πύελο ή στο κάτω μέρος της κοιλιάς, πόνο κατά την έμμηνο ρύση και πόνο κατά τη συνουσία. Το Ysely χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης με σκοπό τη μείωση των συμπτωμάτων που οφείλονται σε έκτοπο ιστό της επένδυσης της μήτρας.

Το linzagolix αναστέλλει τη δράση μιας ορμόνης, της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών, η οποία συμβάλλει στη ρύθμιση της απελευθέρωσης των γυναικείων γεννητικών ορμονών, της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης. Οι ορμόνες αυτές ενεργοποιούν τη γυναικεία περίοδο (έμμηνος

ρύση). Όταν αναστέλλεται η δράση τους, μειώνονται τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης που κυκλοφορούν στον οργανισμό. Μειώνοντας τα επίπεδά τους, το linzagolix σταματά ή μειώνει την εμμηνόρροια και μειώνει τον πόνο, τη δυσφορία της πυέλου, καθώς και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με τα ινώματα της μήτρας και την ενδομητρίωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ysely

Μην πάρετε το Ysely

Εάν πάσχετε από κάποια από τις παθήσεις που αναφέρονται παρακάτω:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο linzagolix ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε
- σε περίπτωση που πάσχετε από οστεοπόρωση (πάθηση που καθιστά τα οστά εύθραυστα)
- εάν εμφανίζετε αιμορραγία των γεννητικών οργάνων αγνώστου αιτιολογίας.

Εάν παίρνετε Ysely μαζί με πρόσθετη ορμονοθεραπεία με οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη (επίσης γνωστή ως συμπληρωματική θεραπεία), ακολουθήστε τις οδηγίες της παραγράφου «Μην πάρετε το...» των φύλλων οδηγιών χρήσης για την οιστραδιόλη και την οξική νορεθιστερόνη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ysely.

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Ysely, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το ιατρικό και οικογενειακό σας ιστορικό και τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί επίσης να ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση και να βεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος. Ενδέχεται επίσης να χρειαστεί να υποβληθείτε σε κλινική εξέταση και πρόσθετους ελέγχους πριν από την έναρξη της θεραπείας, όπως μια σάρωση για τη μέτρηση της δύναμης των οστών σας, ανάλογα με τις ιδιαίτερες ιατρικές ανάγκες ή/και ανησυχίες σας.

Σταματήστε τη λήψη του Ysely και ζητήστε άμεση ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε:

- ενδείξεις ηπατικής νόσου:
 - κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των ματιών σας (ίκτερος).
 - ναυτία ή έμετο, πυρετό, έντονη κούραση.
 - σκούρα ούρα, φαγούρα ή πόνο στο πάνω μέρος της κοιλιακής χώρας.
- εάν μείνετε έγκυος.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ysely εάν:

- έχετε μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία.
Δεν συνιστάται η χορήγηση του Ysely σε γυναίκες με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς τα επίπεδα του linzagolix στο αίμα μπορεί να γίνουν πολύ υψηλά.
- έχετε αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα.
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ysely ενδέχεται να εμφανιστούν προσωρινά αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα χωρίς συμπτώματα.
- έχετε προβλήματα με την καρδιά ή την κυκλοφορία του αίματος, οικογενειακό ιστορικό μεταβολών της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς που είναι γνωστή ως «παράταση του διαστήματος QT» ή λαμβάνετε ένα φάρμακο που μεταβάλλει την ηλεκτρική δραστηριότητα στην καρδιά.
- έχετε αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα (χοληστερόλη). Τα επίπεδα αυτά θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς το Ysely μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αυξήσεις.
- είχατε υποστεί κάταγμα που δεν προκλήθηκε από σοβαρό τραύμα, ή άλλους κινδύνους οστικής απώλειας ή μειωμένης οστικής πυκνότητας. Το Ysely μπορεί να μειώσει την οστική πυκνότητα. Για τον λόγο αυτόν, ο γιατρός σας ενδέχεται να θελήσει να την ελέγξει εκ των προτέρων.

- στο παρελθόν είχατε υποφέρει από κατάθλιψη, μεταβολές της διάθεσης, σκέψεις αυτοκτονίας ή οποιαδήποτε καταθλιπτικά συμπτώματα όπως αυτά έχουν αναφερθεί με φαρμακευτικές αγωγές που δρουν όπως το Yselyt.
- νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Το Yselyt συνήθως επιφέρει σημαντική μείωση ή μπορεί ακόμη και να διακόψει την εμμηνόρροια (την «περίοδό» σας) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για λίγες εβδομάδες μετά, καθιστώντας δύσκολη την αναγνώριση της εγκυμοσύνης. Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

Το Yselyt δεν αποδείχθηκε ότι παρέχει αντισύλληψη. Βλ. ενότητα «Κύηση και θηλασμός».

Το Yselyt μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα άλλο δισκίο που περιέχει τις ορμόνες οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη (θεραπεία γνωστή και ως ορμονική συμπληρωματική θεραπεία). Εάν σας συνταγογραφηθεί, διαβάστε προσεκτικά τόσο το φύλλο οδηγιών χρήσης του δισκίου που περιέχει αυτές τις ορμόνες όσο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Yselyt σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Yselyt

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ορμονικής αντισύλληψης.

Ενημερώστε ιδιαίτερα τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε:

- ρεπαγλινίδη (φάρμακο για τη θεραπεία του διαβήτη)
- πακλιταξέλη, σοραφενίμπη (φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου)

Δεν συνιστάται η χρήση του Yselyt εάν χρησιμοποιείτε κάποιο από αυτά τα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε το Yselyt εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν μείνετε έγκυος, σταματήστε τη λήψη του Yselyt και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Επειδή το Yselyt μειώνει ή διακόπτει την περίοδό σας, μπορεί να είναι δύσκολη η αναγνώριση της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει τεστ εγκυμοσύνης εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να είστε έγκυος.

Οι γυναίκες οι οποίες θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη λήψη του Yselyt.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Yselyt δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Yselyt περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Yselyt

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ινώματα μήτρας:

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση του Yselyt για εσάς. **Οι ακόλουθες δοσολογικές επιλογές είναι πιθανές για τα δισκία των 200 mg Yselyt:**

- Ένα δισκίο των 200 mg Yselyt λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με ένα άλλο δισκίο μία φορά την ημέρα που περιέχει τις ορμόνες οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη (γνωστή επίσης ως συμπληρωματική θεραπεία). Εάν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει αυτή τη συμπληρωματική θεραπεία, είναι σημαντικό να την παίρνετε πάντοτε μαζί με τα δισκία Yselyt, καθώς θα βοηθήσει στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου και του βαθμού απώλειας της οστικής πυκνότητας.
- Για βραχυχρόνια χρήση (έως 6 μήνες μόνο), μπορεί να χορηγηθεί ένα δισκίο Yselyt 200 mg μία φορά την ημέρα χωρίς οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη για τη θεραπεία συμπτωμάτων που σχετίζονται με μεγάλο ίνωμα μήτρας ή μεγάλο μέγεθος μήτρας.

Επισημαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δόση των 100 mg Yselyt, εάν απαιτείται μικρότερη δόση.

Ενδομητρίωση:

- Ένα δισκίο των 200 mg Yselyt λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με ένα φάρμακο που περιέχει τις ορμόνες οιστρογόνο και προγεσταγόνο (γνωστή επίσης ως συμπληρωματική θεραπεία). Είναι σημαντικό να παίρνετε τη συμπληρωματική θεραπεία πάντα μαζί με το δισκίο Yselyt, καθώς θα βοηθήσει στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου και του βαθμού απώλειας της οστικής πυκνότητας.

Να παίρνετε τη συνιστώμενη δόση **μία φορά την ημέρα**.

Ξεκινήστε τη λήψη του Yselyt κατά προτίμηση την πρώτη εβδομάδα του εμμηνορροϊκού σας κύκλου, η οποία είναι η εβδομάδα που έχετε αιμορραγία.

Καταπιείτε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό, με ή χωρίς τροφή.

Διάρκεια χρήσης

Ο γιατρός σας θα καθορίσει για πόσο διάστημα θα συνεχίσει τη θεραπεία, με βάση τον κίνδυνο απώλειας της οστικής πυκνότητας. Για τα ινώματα μήτρας, η δόση των 200 mg χωρίς συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται για διάστημα έως και 6 μηνών.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει την οστική σας πυκνότητα διεξάγοντας μια σάρωση μετά τους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας με Yselyt για να δει εάν η θεραπεία με οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη μπορεί να συνεχιστεί. Εάν συνεχίσετε τη θεραπεία Yselyt πέραν του ενός έτους, ο γιατρός σας θα εξακολουθήσει να ελέγχει την οστική σας πυκνότητα ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Yselyt από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι έχετε πάρει πολύ μεγάλη δόση Yselyt.

Δεν έχουν υπάρξει αναφορές σοβαρών επιβλαβών επιδράσεων από τη λήψη πολλών δόσεων αυτού του φαρμάκου ταυτόχρονα. Εάν το Yselyt χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πρόσθετη ορμονοθεραπεία με οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη, η υπερδοσολογία των ορμονών μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, ευαισθησία στους μαστούς, στομαχικό πόνο, υπνηλία, κόπωση και αιμορραγία κατά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Yselyt

Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε και στη συνέχεια πάρτε το δισκίο της επόμενης ημέρας την κανονική ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Yselyt

Εάν θέλετε να σταματήσετε να παίρνετε το Yselyt, μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τις επιδράσεις της διακοπής της θεραπείας και θα συζητήσει άλλες επιλογές μαζί σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- έξαψη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- διαταραχές διάθεσης, όπως εναλλαγές διάθεσης, συναισθηματική αστάθεια (δηλ. ταχείες μεταβολές συναισθημάτων), άγχος, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, συναισθηματική διαταραχή
- υπερβολική, ακανόνιστη ή παρατεταμένη αιμορραγία από τη μήτρα (μητρορραγία)
- κολπική ξηρότητα
- πυελικό άλγος
- πόνος στις αρθρώσεις
- κεφαλαλγία
- μείωση της οστικής πυκνότητας ή της οστικής ισχύος
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετος, πόνος στην περιοχή του στομάχου
- δυσκοιλιότητα
- μειωμένο ενδιαφέρον για σεξ (γενετήσια ορμή)
- αδυναμία
- αυξημένη εφίδρωση
- νυκτερινή εφίδρωση

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα)

- υψηλή αρτηριακή πίεση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [προσάρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ysely

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο χάρτινο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Yselyt

- Η δραστική ουσία είναι το linzagolix.
Ένα δισκίο Yselyt 200 mg περιέχει 200 mg linzagolix.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό. Βλ. παράγραφο 2 «Το Yselyt περιέχει λακτόζη και νάτριο».
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: συμπολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλη πολυβινυλαλκοόλη (E1209), τάλκης (E553b), τιτανίου διοξειδίου (E171) και σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Yselyt και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Yselyt 200 mg είναι επιμήκη (19 × 9 mm), ωχροκίτρινα, χαραγμένα με την ένδειξη «200» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Το Yselyt παρέχεται σε χάρτινο κουτί με 2 ή 6 κυψέλες που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκίο) ανά κυψέλη.

Μέγεθος συσκευασίας: 28 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>