

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yselty 100 mg, comprimés pelliculés

Yselty 200 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Yselty 100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de linzagolix (sous forme de sel de choline).

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 119,4 mg de lactose.

Yselty 200 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de linzagolix (sous forme de sel de choline).

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 238,8 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Yselty 100 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur jaune pâle, de 10 mm de diamètre, portant l'inscription «100» sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Yselty 200 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, oblongs, de 19 mm sur 9 mm, portant l'inscription «200» sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Yselty est indiqué chez la femme adulte en âge de procréer dans:

- le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins
- le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes ayant des antécédents de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Yselty doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose.

La dose recommandée d'Yselty pour les indications suivantes est:

Fibromes utérins:

- 100 mg ou, si nécessaire, 200 mg une fois par jour en association avec un traitement hormonal d'appoint concomitant (ABT, 1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone pour un comprimé une fois par jour), voir rubrique 5.1.
- 100 mg une fois par jour chez les femmes chez lesquelles ABT n'est pas recommandé ou qui préfèrent éviter un traitement hormonal (voir rubrique 5.1)
- 200 mg une fois par jour pour une utilisation à court terme (< 6 mois) dans les situations cliniques où une réduction du volume utérin et des fibromes est souhaitée (voir rubrique 5.1). L'arrêt du traitement peut entraîner une augmentation de la taille des fibromes. En raison du risque de diminution de la densité minérale osseuse (DMO) avec une utilisation prolongée, la dose de 200 mg sans ABT concomitant ne doit pas être prescrite pour plus de 6 mois.

Endométriose:

- 200 mg une fois par jour en association avec un traitement hormonal d'appoint concomitant

L'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débiter le traitement par Yselty.

Le traitement par Yselty doit être de préférence instauré au cours de la première semaine du cycle menstruel et doit être pris en continu une fois par jour.

Chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de procéder à une ostéodensitométrie (DEXA) avant de commencer le traitement par Yselty (voir rubrique 4.4).

Yselty peut être pris sans interruption. Un scan d'ostéodensitométrie est recommandé après 1 an de traitement pour toutes les femmes, et une surveillance continue de la DMO est nécessaire par la suite (voir rubrique 4.4).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être pris dès que possible, puis poursuivi le lendemain à l'heure habituelle.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les femmes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Yselty doit être évité chez les femmes présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Il est recommandé aux prescripteurs de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (DFGe = 60-89 ml/min; voir rubriques 4.4 et 5.2), bien qu'aucun ajustement de la dose ne soit nécessaire. Yselty doit être évité chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe = 30-59 ml/min), sévère (DFGe < 30 ml/min) ou terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Ysely chez les enfants âgés de moins de 18 ans pour l'indication du traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

La sécurité et l'efficacité d'Ysely chez les enfants âgés de moins de 18 ans pour le traitement de l'endométriose n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

Ysely peut être pris avec ou sans repas (voir rubrique 5.2).

La dose de 200 mg peut être prise soit sous la forme d'un comprimé de 200 mg, soit sous la forme de deux comprimés de 100 mg.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6)
- Ostéoporose connue
- Hémorragie génitale d'étiologie inconnue
- Les contre-indications liées à l'ABT doivent être respectées si l'ABT concomitant est administré

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Examen médical/consultation médicale

Avant l'instauration ou la réinstauration d'Ysely, un historique médical complet (incluant les antécédents familiaux) doit être établi. La tension artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être effectué en fonction des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde d'utilisation (voir rubrique 4.4). Au cours du traitement, des contrôles périodiques doivent être effectués conformément aux pratiques cliniques habituelles.

Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration d'Ysely. La grossesse doit être exclue avant l'administration ou la réinstauration d'Ysely.

Densité minérale osseuse

Chez certaines femmes traitées par Ysely, présentant une densité minérale osseuse (DMO) normale au début du traitement, une perte de DMO oscillant entre > 3-8 % a été rapportée.

Les bénéfices et les risques d'Ysely chez les patientes ayant des antécédents de faible fracture traumatologique ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse (tels que la consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, des antécédents familiaux importants d'ostéoporose et un faible poids corporel), y compris chez celles prenant des médicaments pouvant affecter la DMO (par exemple, des corticostéroïdes systémiques, des anticonvulsivants), doivent être pris en compte avant l'instauration du traitement. Il est recommandé d'effectuer un scan d'ostéodensitométrie avant de commencer le traitement par Ysely chez ces patientes à risque.

En outre, un scan d'ostéodensitométrie est recommandé après 1 an de traitement chez toutes les femmes afin de vérifier que la patiente ne présente pas un degré non désiré de perte de DMO. Par la suite, en fonction de la dose d'Ysely prescrite, une évaluation de la DMO est recommandée annuellement (Ysely 100 mg) ou à une fréquence déterminée par le médecin traitant sur la base du

risque individuel chez la femme concernée et d'une évaluation antérieure de la DMO (Ysely 100 mg avec ABT concomitant et Ysely 200 mg avec ABT concomitant).

Si les risques de diminution de la DMO sont supérieurs au bénéfice potentiel du traitement par Ysely, le traitement doit être interrompu.

Insuffisance hépatique

Ysely doit être évité chez les femmes présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les femmes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), voir rubriques 4.2 et 5.2.

Insuffisance rénale

Ysely doit être évité chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe = 30-59 ml/min), sévère (DFGe < 30 ml/min) ou terminale (voir rubrique 4.2). Il est recommandé aux prescripteurs de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (DFGe = 60-89 ml/min; voir rubrique 5.2), bien qu'aucun ajustement de la dose ne soit nécessaire (voir rubrique 4.2).

Troubles cardiovasculaires/allongement de l'intervalle QT

Le linzagolix augmente légèrement l'intervalle QT, mais n'a montré aucune preuve d'un risque cliniquement pertinent d'allongement de l'intervalle QT ou de torsade de pointes (voir rubrique 5.1). Des précautions doivent être prises chez les patientes présentant une maladie cardiovasculaire connue, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou une hypokaliémie, et en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. La prudence est également de mise chez les patientes présentant des troubles coexistants entraînant une augmentation des taux plasmatiques de linzagolix (voir rubrique 5.2).

Contraception

Le linzagolix, avec ou sans ABT concomitant, n'a pas été démontré pour fournir une contraception. Les femmes en âge de procréer présentant un risque de grossesse doivent utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par Ysely (voir rubrique 4.6).

Modification du profil des saignements menstruels et diminution de la capacité à reconnaître une grossesse

Les femmes doivent être informées que le traitement par Ysely entraîne généralement une réduction significative de la perte de sang menstruelle et entraîne souvent une aménorrhée, qui peut réduire la capacité à reconnaître la survenue d'une grossesse en temps utile. Un test de grossesse doit être réalisé en cas de suspicion de grossesse et le traitement doit être interrompu en cas de confirmation de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Enzymes hépatiques

Des élévations transitoires asymptomatiques des enzymes hépatiques ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Il convient d'informer les patientes qu'elles doivent consulter rapidement un médecin en cas de symptômes ou de signes susceptibles de refléter une atteinte hépatique, tels qu'un ictère. Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition d'un ictère. Les anomalies aiguës des tests hépatiques peuvent nécessiter l'arrêt du traitement par linzagolix jusqu'à ce que les tests hépatiques reviennent à la normale.

Les femmes présentant des paramètres anormaux de la fonction hépatique (≥ 2 limites supérieures de la normale, LSN) ont été exclues des études portant sur le linzagolix. Par conséquent, chez les femmes présentant des antécédents hépatiques anormaux connus, il convient d'obtenir un niveau initial de tests

de la fonction hépatique et de procéder à une surveillance régulière supplémentaire. Ces patientes doivent être traitées avec prudence.

Taux de lipides

Des augmentations des taux de lipides ont été observées avec le traitement par linzagolix (voir rubrique 5.1). Ces augmentations n'étaient généralement pas pertinentes sur le plan clinique. Cependant, chez les femmes présentant des profils lipidiques élevés préexistants, une surveillance des taux de lipides est recommandée.

Troubles de l'humeur

Des troubles de l'humeur, y compris une dépression, des altérations de l'humeur et une labilité émotionnelle, ont été observés avec un traitement par antagonistes de la GnRH, y compris le linzagolix (voir rubrique 4.8). La prudence est de mise chez les femmes ayant des antécédents de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patientes présentant une dépression connue ou des antécédents de dépression doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Le traitement doit être interrompu en cas de réapparition grave de la dépression.

Substrats du CYP2C8

L'utilisation d'Ysely doit être évitée chez les patientes utilisant des médicaments substrats sensibles du CYP2C8 ayant un indice thérapeutique étroit (par exemple, paclitaxel, sorafénib et répaglinide, voir rubrique 4.5). Il est recommandé de surveiller l'augmentation des effets indésirables associés à d'autres substrats du CYP2C8 en cas d'administration concomitante avec Ysely.

Mises en garde et précautions d'emploi pertinentes pour l'ABT

En cas de prescription concomitante d'ABT, toutes les mises en garde et précautions relatives à l'ABT doivent être prises en considération.

Lactose

Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de carence absolue en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour un comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «exempt de sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments substrats du CYP2C8

Il a été démontré que le linzagolix augmente de moins de 2 fois l'exposition moyenne au répaglinide (un substrat sensible du CYP2C8) chez les sujets sains. En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante d'Ysely et de médicaments principalement éliminés par le métabolisme du CYP2C8 et présentant un indice thérapeutique étroit, tels que le paclitaxel, le sorafénib et le répaglinide, doit être évitée (voir rubrique 4.4). Il est recommandé aux prescripteurs de surveiller l'augmentation des effets indésirables associés à d'autres substrats du CYP2C8 en cas d'administration concomitante avec Ysely.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il n'a pas été démontré que le linzagolix, avec ou sans ABT, fournirait une contraception. Les femmes en âge de procréer présentant un risque de grossesse doivent utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par Ysely.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du linzagolix chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré que l'exposition au linzagolix en début de gestation peut augmenter le risque de fausse couche précoce (voir rubrique 5.3). Sur la base des effets pharmacologiques, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu.

Ysely est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le traitement doit être interrompu en cas de confirmation de la grossesse.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de linzagolix dans le lait (pour plus de détails, voir 5.3).

On ignore si le linzagolix/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Ysely est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ysely a très peu d'effet, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Ysely a été étudié chez 1 605 patientes dans le cadre d'essais contrôlés pivots d'une durée allant jusqu'à 6 mois ou plus. Ces essais incluaient des patientes atteintes de fibromes utérins ainsi que des patientes atteintes d'endométrioses déclarées depuis longtemps ou depuis peu.

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Ysely dans quatre essais pivots de phase 3. Les effets indésirables les plus couramment observés dans les études cliniques pivots de phase 3 dans la population traitée pour des fibromes utérins étaient des bouffées de chaleur et des maux de tête, qui ont été signalés avec une fréquence plus élevée à des doses plus élevées et moins fréquemment lors de la prise concomitante d'ABT (ci-après «avec ABT»). Des bouffées de chaleur ont été signalées chez 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % et 31 % des femmes traitées par 100 mg avec ABT, 200 mg avec ABT, 100 mg et 200 mg, respectivement. De même, des maux de tête ont été signalés plus fréquemment à des doses plus élevées et ont diminué avec ABT (1,4 %, 2,4 %, 4 % et 6,2 % pour 100 mg avec ABT, 200 mg avec ABT, 100 mg et 200 mg respectivement).

Les effets indésirables les plus couramment observés dans la population traitée pour des endométrioses avec la dose recommandée de 200 mg avec ABT comprenaient des bouffées de chaleur (6,3 %) et des maux de tête (5,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables associés au linzagolix sont rapportés sur la base de données regroupées issues

de deux études pivots de phase 3 sur les fibromes utérins (incluant 828 patientes ayant reçu du linzagolix et 209 patientes ayant reçu le placebo) et deux études pivots de phase 3 sur les endométrioses (incluant 379 patientes ayant reçu du linzagolix et 189 patientes ayant reçu le placebo) pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Ceux-ci sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 1 sont classés par catégorie de fréquence et par classe de systèmes d'organes MedDRA. Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1: Effets indésirables issus des études cliniques pivots

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg avec ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg avec ABT
Affections psychiatriques				
Effets indésirables fréquents	Troubles de l'humeur ^{a/*}	Troubles de l'humeur ^{a/*} Diminution de la libido	Troubles de l'humeur ^{a/*} Diminution de la libido	Troubles de l'humeur ^{a/*}
Effets indésirables peu fréquents	Diminution de la libido			Diminution de la libido
Affections du système nerveux				
Effets indésirables fréquents	Maux de tête	Maux de tête	Maux de tête	Maux de tête
Affections vasculaires				
Effets indésirables très fréquents	Bouffées de chaleur		Bouffées de chaleur	
Effets indésirables fréquents		Bouffées de chaleur		Bouffées de chaleur
Effets indésirables peu fréquents	Hypertension	Hypertension	Hypertension	Hypertension
Affections gastro-intestinales				
Effets indésirables fréquents		Nausées, vomissements Douleurs dans le haut de l'abdomen	Nausées, vomissements Constipation	Nausées, vomissements
Effets indésirables peu fréquents	Douleurs dans le haut de l'abdomen		Douleurs dans le haut de l'abdomen	Constipation
Trouble hépatobiliaire				
Effets indésirables fréquents	Augmentation du taux des enzymes hépatiques	Augmentation du taux des enzymes hépatiques	Augmentation du taux des enzymes hépatiques	Augmentation du taux des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Effets indésirables fréquents	Hyperhidrose		Hyperhidrose Sueurs nocturnes	
Effets indésirables peu fréquents	Sueurs nocturnes			Sueurs nocturnes

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Effets indésirables fréquents	Arthralgie	Diminution de la densité minérale osseuse*	Arthralgie Diminution de la densité minérale osseuse*	
Effets indésirables peu fréquents	Diminution de la densité minérale osseuse*			Arthralgie Diminution de la densité minérale osseuse*
Affections des organes de reproduction et du sein				
Effets indésirables fréquents	Hémorragie vaginale ^{b/*} Douleur pelvienne Modification du profil de saignements menstruels ^{c/*}	Hémorragie vaginale ^{b/*} Douleur pelvienne	Hémorragie vaginale ^{b/*} Douleur pelvienne Sécheresse vulvovaginale	Hémorragie vaginale ^{b/*} Douleur pelvienne Modification du profil de saignements menstruels ^{c/*}
Effets indésirables peu fréquents	Sécheresse vulvovaginale	Sécheresse vulvovaginale Modification du profil de saignements menstruels ^{c/*}	Modification du profil de saignements menstruels ^{c/*}	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Effets indésirables fréquents	Asthénie			
Effets indésirables peu fréquents			Asthénie	Asthénie

ABT: estradiol 1 mg et acétate de noréthistérone 0,5 mg pour un comprimé une fois par jour

*voir rubriques 4.4 et/ou 4.8, Description de certains effets indésirables, pour de plus amples informations

^aLes troubles de l'humeur comprennent des cas de sautes d'humeur, affectent la labilité, les troubles émotionnels, l'irritabilité, l'humeur altérée, l'anxiété, l'attaque de panique, la nervosité, la dépression, l'humeur dépressive.

^bL'hémorragie vaginale comprend des rapports d'hémorragie vaginale, de métrorragie, de ménorragie, de ménométrorragie et d'hémorragie utérine.

^cLa modification du profil des saignements menstruels comprend des cas de menstruations tardives, irrégulières et d'aménorrhée.

Description de certains effets indésirables

Troubles de l'humeur

Les effets indésirables les plus fréquents des troubles de l'humeur étaient des cas de variations de l'humeur, qui ont été signalés chez jusqu'à 2,5 % des sujets dans tous les groupes recevant des doses de linzagolix. Des effets sur la labilité et l'anxiété ont été rapportés chez 0,6 % des sujets sous linzagolix. L'anxiété n'a été signalée que dans les groupes recevant 200 mg avec ou sans ABT. Les cas de dépression et d'humeur dépressive ont été peu fréquents. Pas plus de deux sujets dans chacun des groupes de traitement par linzagolix n'a signalé de dépression ou d'humeur dépressive dans les études cliniques de phase 2 ou de phase 3. Pour des recommandations spécifiques, voir la rubrique 4.4.

Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Des augmentations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques, principalement de l'alanine et de l'aspartate transaminase (ALAT et ASAT), ont été rapportées. La plupart des augmentations étaient de faible grade et sont généralement revenues à la normale pendant la poursuite du traitement.

L'incidence des augmentations des taux d'ALAT et/ou d'ASAT dans les groupes linzagolix était inférieure à 3 %. Chez environ 1 % des sujets, les taux d'ALAT/ASAT sont passés à au moins 3 fois la LSN, avec les augmentations les plus élevées rapportées avec linzagolix 200 mg ou 200 mg avec ABT. Aucune élévation concomitante de la bilirubine n'a été observée. Pour des recommandations spécifiques, voir la rubrique 4.4.

Modifications de la densité minérale osseuse

Population traitée pour des fibromes utérins:

L'effet du linzagolix sur la DMO a été évalué par scan d'ostéodensitométrie. Dans les deux études cliniques de phase 3, des changements dose- et temps-dépendants de la DMO ont été observés. La perte en DMO est atténuée avec ABT concomitante (voir Tableau 2).

Les variations de la DMO étaient plus marquées avec la dose de 200 mg; après 6 mois de traitement, des diminutions moyennes par rapport à la valeur à l'inclusion de > 3 % et > 8 % de la DMO du rachis lombaire ont été observées chez 55 % et 4 % des patientes, respectivement.

Après 12 mois de traitement avec 100 mg de linzagolix, 100 mg d'ABT et 200 mg d'ABT, des diminutions moyennes par rapport à la valeur à l'inclusion de > 3 % et > 8 % de la DMO du rachis lombaire ont été observées chez 38 % et 7 %, 16 % et 0 %, et 27 % et 1 % des patientes, respectivement.

Population traitée pour des endométrioses:

Après 6 mois de traitement à la dose recommandée de 200 mg de linzagolix avec ABT, des diminutions moyennes par rapport aux valeurs à l'inclusion de > 3 % et > 8 % de la DMO du rachis lombaire ont été observées chez 14 % et 0 % des patientes, respectivement. Après 12 mois de traitement par linzagolix à 200 mg avec ABT, des diminutions moyennes par rapport aux valeurs à l'inclusion de > 3 % et > 8 % de la DMO du rachis lombaire ont été observées chez 27 % et 2 % des patientes, respectivement (voir tableau 2).

Tableau 2: Proportion de patientes présentant un changement de DMO du rachis lombaire par rapport à la valeur à l'inclusion de >3 % et >8 % à 6 mois et à 24 mois de traitement dans le cadre des études PRIMROSE 1 et 2 et des études EDELWEISS 3 et 6

	PRIMROSE 1 et 2				EDELWEISS 3 et 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg avec ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg avec ABT	Linzagolix 200 mg avec ABT
6 mois de traitement					
Pourcentage de sujets (%) avec DMO Modif. > 3 % / > 8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 mois de traitement					
Pourcentage de sujets (%) avec DMO Modif. > 3 % / > 8 %	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

ABT: estradiol 1 mg et acétate de noréthistérone 0,5 mg pour un comprimé une fois par jour, Modif: modification par rapport à la valeur à l'inclusion

* Linzagolix 200 mg a fait l'objet d'études limitées jusqu'à 6 mois

Six mois après la fin du traitement, des augmentations de la DMO ont été observées dans la population atteinte de fibromes utérins et celle atteinte d'endométriose, indiquant une récupération partielle. Pour des recommandations spécifiques, voir les rubriques 4.2 et 4.4. Pour des informations détaillées sur la diminution de la DMO, voir la rubrique 5.1.

Hémorragie vaginale

Une hémorragie vaginale (y compris des cas d'hémorragie vaginale, d'hémorragie utérine, de métrorragie, de ménorragie et de ménométrorragie) a été rapportée au cours du traitement par linzagolix. Dans les études sur les fibromes utérins, les effets indésirables les plus fréquents étaient des hémorragies vaginales, des métrorragies et des ménorragies, qui ont été rapportées chez 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) et 5 (0,6 %) des sujets traités par linzagolix, respectivement. Des hémorragies vaginales ont été signalées plus fréquemment chez des sujets appartenant aux groupes linzagolix 100 mg et linzagolix 200 mg avec ABT (jusqu'à 2,4 %) que chez les groupes sans ABT (1 %). Des métrorragies ont été rapportées chez 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) et 4 (1,9 %) des sujets dans les groupes 100 mg,

100 mg avec ABT, 200 mg et 200 mg avec ABT, respectivement, et des ménorragies ont été rapportées chez 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) et 1 (0,5 %) des sujets dans les groupes 100 mg de linzagolix, 100 mg avec ABT, 200 mg et 200 mg avec ABT, respectivement.

Dans les études sur l'endométriose, le profil d'innocuité a confirmé les résultats décrits ci-dessus.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

En cas de surdosage, les patientes doivent être étroitement surveillées et la prise en charge doit être symptomatique et de soutien.

Chez les femmes prenant des schémas thérapeutiques en cas d'ABT concomitant, un surdosage en œstrogènes et en progestine peut provoquer des symptômes liés aux hormones, y compris, mais sans s'y limiter, des nausées, des vomissements, une sensibilité mammaire, une douleur abdominale, une somnolence, une fatigue et des saignements de sevrage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Hormones de libération des gonadotrophines, code ATC: H01CC04.

Mécanisme d'action

Le linzagolix est un antagoniste sélectif, non peptidique, des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) qui inhibe la signalisation de la GnRH endogène en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans la glande pituitaire, modulant ainsi l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur les hormones hypophysaires et ovariennes

L'administration de linzagolix entraîne une suppression dose-dépendante de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculo-stimulante, entraînant une diminution des concentrations sanguines d'estradiol et de progestérone.

Population traitée pour des fibromes utérins:

Dans les études de phase 3, une suppression complète de la concentration sérique d'estradiol (médiane < 20 pg/ml) a été observée avec linzagolix 200 mg entre 4 et 24 semaines. Une suppression partielle a été observée avec linzagolix 100 mg, 100 mg avec ABT concomitant (appelé «avec ABT») et 200 mg avec ABT de 4 à 52 semaines, avec des taux sériques médians d'estradiol compris entre 20 et 60 pg/ml. Les taux de progestérone étaient maintenus à une valeur $\leq 3,1$ ng/ml chez 83 % des femmes recevant 200 mg de linzagolix pendant 24 semaines et chez 68 % des femmes recevant linzagolix 100 mg pendant 52 semaines, et chez environ 90 % des femmes recevant linzagolix 100 mg avec ABT ou 200 mg avec ABT pendant 52 semaines.

Population traitée pour des endométrioses:

Les taux médians d'estradiol sérique pour les sujets recevant 200 mg avec ABT concomitant étaient compris entre 20 et 60 pg/ml.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude approfondie de l'intervalle QTc, croisée randomisée, en ouvert, contrôlée contre placebo et contrôle positif, à dose unique, a évalué l'effet du linzagolix sur l'intervalle QTc. Quarante-huit femmes en bonne santé ont reçu une dose de 200 mg de linzagolix (exposition thérapeutique cible), une dose de 700 mg de linzagolix (exposition cible suprathérapeutique cible), une dose de 400 mg de moxifloxacin (contrôle positif) ou un placebo avec un temps d'élimination approprié. Un effet marginal avec des doses de linzagolix de 200 mg et 700 mg sur l'allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque a été identifié, avec une moyenne maximale observée 3 heures après la dose de 8,34 msec (IC à 90 %: 6,44 - 10,23) et 9,92 msec (IC à 90 %: 8,03 - 11,81), respectivement. Compte tenu de l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc, de la modélisation ultérieure de l'effet de concentration et du sous-intervalle QT (JTpeak), les effets observés ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents. La concentration la plus élevée prévue à l'état d'équilibre dans l'étude QT a été estimée chez des sujets sains, sans tenir compte des augmentations de l'exposition au linzagolix non liées aux troubles existants (voir rubrique 5.2).

Modifications des paramètres lipidiques

Les taux de lipides à jeun (HDL, LDL, cholestérol total et triglycérides) ont été évalués tous les trois mois depuis le début du traitement par linzagolix jusqu'à 3 mois après le traitement. Des augmentations du cholestérol LDL, du cholestérol HDL et des triglycérides ont été observées dans tous les groupes de linzagolix (généralement moins de 15 % dans le cas du LDL, et moins de 20 % dans le cas des triglycérides) et, de manière générale, les augmentations étaient plus élevées pour les régimes de linzagolix uniquement. Ces augmentations étaient évidentes à partir de la semaine 12 et les paramètres lipidiques s'étaient généralement stabilisés après 52 semaines de traitement. Après l'arrêt du traitement par linzagolix, les taux de lipides ont montré des signes de retour à la valeur à l'inclusion 12 semaines après l'arrêt du traitement, mais sont restés légèrement élevés par rapport à la valeur à l'inclusion (voir rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Population traitée pour des fibromes utérins:

L'efficacité d'Ysely a été évaluée dans deux études de phase 3, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2, incluant respectivement 511 et 501 femmes. PRIMROSE 1 a été réalisée aux États-Unis et PRIMROSE 2 l'a été principalement en Europe, environ 10 % des sujets étant originaires des États-Unis. Les études présentaient une conception essentiellement similaire, avec 52 semaines de traitement et un suivi 24 semaines après le traitement. Il n'existe pas de données sur l'efficacité ou la sécurité du traitement au-delà de 52 semaines.

Les patientes éligibles présentaient des saignements menstruels importants [HMB: > 80 ml de perte de sang menstruel (MBL)/cycle] et un utérus myomateux avec au moins un fibrome ≥ 2 cm confirmé par échographie et aucun myome > 12 cm. La MBL a été mesurée à l'aide de la méthode de l'hématine alcaline.

L'âge moyen des femmes était de 42 ans (fourchette de 20 à 58 ans) et l'indice de masse corporelle moyen était de 29,9 kg/m² (fourchette de 16,8 à 58,6 ans). Environ 34,5 % des femmes étaient noires, 63,5 % étaient blanches et 2 % étaient d'origines ethniques différentes. Les symptômes les plus fréquemment rapportés, en plus du HMB, étaient les douleurs abdominales (67,9 % des femmes), la pression abdominale (52,5 %), les menstruations plus longues que d'habitude (50,4 %), les douleurs lombaires (50,2 %), l'augmentation de la fréquence urinaire (34,5 %) et les douleurs au cours des rapports sexuels (27,7 %). Le volume utérin médian était de 241 cm³ (intervalle de 32 à 2075 cm³) et le volume médian des fibromes de 53 cm³ (intervalle de 0 à 1142 cm³). Presque toutes les femmes (99,7 %) présentaient au moins un fibrome d'une longueur ≥ 2 cm et 97,5 % présentaient une classification FIGO de 1 à 6.

Les sujets ont été randomisés pour recevoir l'un des 5 traitements suivants: placebo, Ysely 100 mg, Ysely 200 mg, Ysely 100 mg avec ABT concomitant (estradiol 1 mg/acétate de noréthistérone 0,5 mg, appelé «avec ABT») ou Ysely 200 mg avec ABT, tous pris une fois par jour. Les sujets

randomisés pour recevoir le placebo ou Yselty 200 mg sont passés à Yselty 200 mg avec ABT après 24 semaines, à l'exception de PRIMROSE 1, dans lequel 50 % des sujets sous placebo ont poursuivi le placebo jusqu'à 52 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était une réponse, définie comme une diminution de la MBL ≤ 80 ml et ≥ 50 % par rapport à la valeur à l'inclusion au cours des 28 derniers jours avant la semaine 24. Le traitement par Yselty avec ou sans ABT s'est traduit par une proportion plus élevée de femmes présentant une MBL réduite à la semaine 24 par rapport au placebo. Le pourcentage de patientes ayant répondu au traitement était de 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % et 75,5 % avec respectivement Yselty 100 mg, 100 mg avec ABT, 200 mg et 200 mg avec ABT dans le cadre de PRIMROSE 1 et respectivement de 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % et 93,9 % dans le cadre de PRIMROSE 2 (tableau 3). À la semaine 52, le pourcentage de patientes ayant répondu au traitement était de 57,4 %, 79,9 % et 87,9 % avec respectivement Yselty 100 mg, 100 mg avec ABT et 200 mg avec ABT dans le cadre de PRIMROSE 1 et respectivement de 53,2 %, 91,3 % et 91,6 %, dans le cadre de PRIMROSE 2.

Tableau 3: Patientes ayant répondu au traitement (femmes présentant une réduction de la perte de sang menstruelle) à 24 semaines

Étude	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Traitement	Placebo	Yselty				Placebo	Yselty			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Pourcentage (IC à 95 %) des patientes ayant répondu au traitement ^{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)

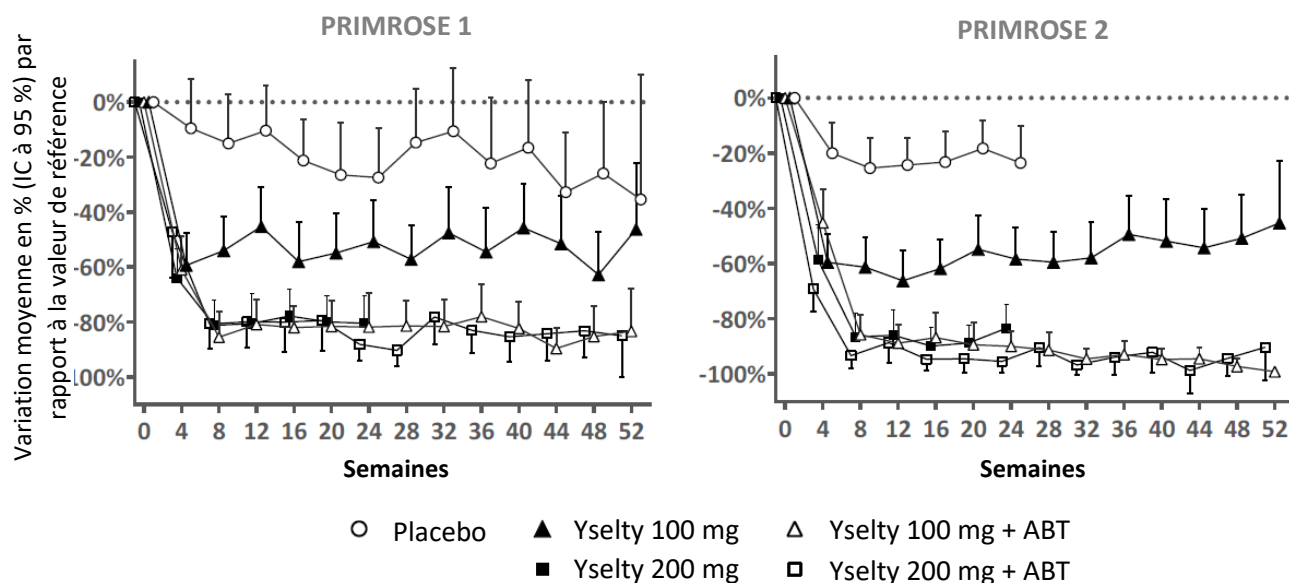
¹ Les patientes ayant répondu au traitement étaient des femmes présentant une MBL ≤ 80 ml et une réduction ≥ 50 % par rapport à la valeur à l'inclusion

² IC à 95 % de Cloper-Pearson. $p \leq 0,003$ pour le rapport des chances au placebo à partir d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel avec la race comme facteur de stratification.

ABT: estradiol 1 mg/acétate de noréthistérone 0,5 mg

Le pourcentage moyen de réduction de la MBL au fil du temps est illustré à la figure 1. Le traitement par Yselty 100 mg a atteint un effet maximal d'environ 60 % de réduction de la MBL en 4 semaines. Le traitement par Yselty 100 mg avec ABT ou 200 mg avec ou sans ABT a atteint un effet maximal d'environ 80 à 95 % de réduction de la MBL en 8 semaines. Ces réductions ont été maintenues jusqu'à 52 semaines.

Figure 1: Pourcentage moyen de variation de la perte de sang menstruelle pour chaque cycle de 28 jours jusqu'à la semaine 52



Dans les deux études pivots de phase 3, des améliorations ont été observées dans les critères d'évaluation secondaires après 24 semaines dans les groupes recevant la dose d'Yselty par rapport au placebo (Tableau 4), y compris une augmentation de la proportion de femmes ayant obtenu une aménorrhée, des scores de douleur réduits, des taux d'hémoglobine plus élevés chez les patientes anémiques (< 12 g/dl au départ) et des scores de qualité de vie liés à la santé plus élevés. Ces améliorations étaient plus prononcées avec Yselty 200 mg (avec ou sans ABT) et Yselty 100 mg avec ABT qu'avec Yselty 100 mg.

Les améliorations des critères d'évaluation secondaires après 24 semaines se sont généralement maintenues après 52 semaines dans les groupes Yselty 100 mg avec et sans ABT et Yselty 200 mg avec ABT. Les volumes utérins et des fibromes ont été réduits de manière significative et constante après 24 semaines, uniquement dans le groupe Yselty 200 mg sans ABT. Dans PRIMROSE 1 et 2, respectivement, les volumes utérins ont été réduits de 31 % et 43 %, et les volumes des fibromes ont été réduits de 43 % et 49 %. Les volumes moyens utérins et des fibromes ont augmenté par rapport aux volumes initiaux lorsque l'ABT a été ajouté après 6 mois de traitement par Yselty 200 mg sans ABT.

Tableau 4: Critères d'évaluation secondaires après 24 semaines

Étude	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Traitement	Placebo	Ysely				Placebo	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
Pourcentage de femmes atteintes d'aménorrhée (IC à 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)
Variation moyenne du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur d'inclusion – g/dl (ET, 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)
Variation moyenne estimée du score de douleur par rapport à la valeur d'inclusion (IC à 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)
Rapport moyen estimé par rapport à la valeur d'inclusion en ce qui concerne le volume utérin (IC à 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)
Rapport moyen estimé par rapport à la valeur d'inclusion en ce qui concerne le volume des fibromes (IC à 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)
Variation moyenne estimée du score QVLS (IC à 95 %) ⁴ par rapport à la valeur d'inclusion	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 L'aménorrhée a été définie comme l'absence de sang menstruel détecté par la méthode de l'hématine alcaline [à l'exclusion des spotting (saignements hors règles) ou MBL < 1 à 3 ml] pendant 35 jours et jusqu'à la fin du traitement (jusqu'à 24 semaines).

² Chez les femmes présentant une anémie de référence (hémoglobine < 12 g/dl), n représente le nombre de femmes pour lesquelles il n'y a pas de données manquantes à 24 semaines

³ La douleur a été évaluée sur une échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10.

⁴ Le score QVLS (qualité de vie liée à la santé) fait partie du questionnaire validé sur les Symptômes des fibromes utérins – Qualité de vie (UFS-QoL). Le score est compris entre 0 et 100, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie liée à la santé. Le score initial était d'environ 40.

ABT estradiol 1 mg/acétate de noréthistérone 0,5 mg; ET écart-type; IC intervalle de confiance

Densité minérale osseuse

La DMO a été évaluée par scan d'ostéodensitométrie à l'inclusion, pendant le traitement (semaines 24 et 52) et 6 mois après la fin du traitement (semaine 76). Les sujets présentant un risque significatif d'ostéoporose, ayant des antécédents ou des antécédents connus d'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses métaboliques, ont été exclus des études PRIMROSE 1 et PRIMROSE 2.

Les diminutions moyennes en pourcentage de la DMO observées à 24 et 52 semaines étaient dépendantes de la dose et du temps et atténuées par l'ABT concomitant (tableau 5).

À 24 semaines, l'évolution de la DMO était plus marquée chez les femmes présentant une suppression complète de l'estradiol avec Yselty 200 mg (-3,70 %). Ce traitement n'a pas été poursuivi pendant plus de 6 mois (voir rubrique 4.2). Les changements étaient moins prononcés chez les femmes ayant reçu d'autres schémas thérapeutiques: -1,99 % avec Yselty 100 mg, -0,96 % avec Yselty 100 mg avec ABT et -1,13 % avec Yselty 200 mg avec ABT.

À 52 semaines, les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur à l'inclusion indiquaient un taux réduit de perte de DMO: -2,36 % avec Yselty 100 mg, -0,93 % avec Yselty 100 mg avec ABT et -1,61 % avec Yselty 200 mg avec ABT.

Le niveau de perte de DMO induite par le traitement dans cette population considérée comme étant significative du point de vue clinique n'est pas précisément établi et dépendra des individus, mais, en règle générale, les pertes de DMO égales ou supérieures à 3 % environ devraient être soigneusement examinées et surveillées. Lors de l'évaluation de la perte de DMO d'une patiente donnée, il importe de prendre en compte la DMO à l'inclusion, l'âge et le profil global de risque d'ostéoporose de la patiente, ainsi que le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement.

À 24 semaines après l'arrêt du traitement, la plupart des patientes présentaient un rétablissement complet ou partiel de la DMO du rachis lombaire : 53 %, 52 % et 64 % pour Yselty 100 mg, 100 mg avec ABT et 200 mg avec ABT, respectivement dans PRIMROSE 1 et 59 %, 80 % et 67 % pour Yselty 100 mg, 100 mg avec ABT et 200 mg avec ABT dans PRIMROSE 2.

L'ampleur et le taux de la perte de DMO dans le traitement des femmes au-delà de 12 mois sont actuellement inconnus.

Tableau 5: Variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur à l'inclusion (CfB) de la DMO du rachis lombaire après 24 et 52 semaines de traitement dans le cadre de PRIMROSE 1 et 2

	Placebo	Yselyt 100 mg	Yselyt 100 mg+ABT	Yselyt 200 mg*	Yselyt 200 mg+ABT
24 semaines de traitement					
Nombre de sujets	130	121	122	138	127
Pourcentage moyen de CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
IC à 95 %	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 semaines de traitement					
Nombre de sujets	19	93	84	-	97
Pourcentage moyen de CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
IC à 95 %	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Yselyt 200 mg a été étudié jusqu'à 6 mois.

** Le placebo était utilisé jusqu'à 12 mois dans l'étude PRIMROSE 1.

Population traitée pour des endométrioses:

L'efficacité d'Yselyt a été évaluée dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, Edelweiss 3, incluant 484 femmes traitées pendant 6 mois. Parmi elles, 356 femmes ont poursuivi l'étude de prolongation Edelweiss 6 pour un traitement supplémentaire de 6 mois. À la fin du traitement, un suivi de 6 mois sans médicament a permis d'évaluer la persistance de l'efficacité du traitement à long terme.

Cette étude a été menée principalement en Europe et environ 10 % des sujets étaient originaires des États-Unis.

Les patientes admissibles étaient des femmes non ménopausées de 18 à 49 ans (inclus), atteintes d'une endométriose pelvienne confirmée chirurgicalement et présentant des douleurs modérées à sévères liées à l'endométriose.

Les femmes étaient âgées en moyenne de 34,9 ans et avaient un indice de masse corporelle moyen de 24,27 kg/m² (de 17,4 à 52,8). Environ 98,6 % des participantes étaient blanches.

Le délai moyen (écart-type) depuis le diagnostic médical d'endométriose était de 5,20 (4,24) ans. Les symptômes les plus fréquemment signalés, outre la douleur pelvienne, étaient la dyspareunie (88 %), la dyschésie (51 %) et la dysurie (26 %). À l'inclusion, 30 % des patientes présentaient une adénomyose et 18,2 % des ganglions d'endométriose rectovaginale.

La majorité de la population étudiée dans le cadre de l'étude EDELWEISS 3 a déclaré avoir subi des opérations/procédures antérieures pour le traitement de l'endométriose avant d'être incluse dans les études EDELWEISS. Les traitements médicaux antérieurs consistaient en des analgésiques pour les douleurs pelviennes, y compris des opioïdes. Les autres traitements pharmacologiques les plus fréquemment rapportés pour le traitement de l'endométriose comprenaient le diénoest, les contraceptifs oraux hormonaux et les agonistes de la GnRH.

Les sujets ont été randomisés dans l'un des trois traitements suivants : placebo (N = 162), Yselyt à 75 mg (N = 160), Yselyt à 200 mg avec ABT concomitant (estradiol 1 mg/acétate de noréthistérone 0,5 mg, appelé « avec ABT ») (N = 162), tous pris une fois par jour. Les sujets qui ont commencé l'étude de prolongation pour 6 mois supplémentaires et qui étaient précédemment dans les groupes 75 mg et 200 mg avec ABT ont continué à suivre le même schéma thérapeutique, mais les sujets préalablement randomisés dans le groupe placebo ont été à nouveau randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir Yselyt à 75 mg ou Yselyt à 200 mg avec ABT. À la fin du traitement, tous les sujets ont été suivis pendant une période supplémentaire de 6 mois, sans prise de médicaments, afin d'évaluer la persistance de l'efficacité dans le cadre d'un traitement à long terme.

Les deux critères d'efficacité primaires étaient la réduction cliniquement significative de la dysménorrhée (DYS) et de la douleur pelvienne non menstruelle (DPNM) au cours des 28 derniers jours de traitement randomisé jusqu'à la visite du troisième mois, ainsi que la stabilité ou la diminution de l'utilisation d'analgésiques. Ces résultats ont été définis comme une réduction de 1,10 ou plus par rapport à la douleur initiale pour la dysménorrhée et une réduction de 0,80 ou plus par rapport à la douleur initiale pour la douleur pelvienne non menstruelle, toutes deux mesurées sur une échelle d'évaluation verbale (EEV) de 0 (pas de douleur) à 3 (douleur sévère) à l'aide d'un journal électronique.

Le traitement par Ysely à 200 mg avec ABT a montré des réductions statistiquement significatives des deux critères d'évaluation primaires, la dysménorrhée et la DPNM, avec une utilisation stable ou réduite d'analgésiques (voir tableau 6).

Tableau 6: Réduction de la dysménorrhée et de la DPNM (EEV) au mois 3, 6 et 12 – analyses des répondantes (Edelweiss 3, ensemble d'analyses intégral et Edelweiss 6, ensemble d'analyses pour la prolongation du traitement)

Étude	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	Mois 3		Mois 6		Mois 12
Traitement	Placebo	LGX 200 mg + ABT	Placebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
Nobs	159	156	115	122	111
Répondantes pour la dysménorrhée					
Pourcentage de répondantes	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
RC p/r au placebo	-	8,80	-	12,98	-
IC à 97,5 %	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Répondantes pour la NMPP*					
Pourcentage de répondantes	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
RC p/r au placebo	-	2,01	-	2,13	-
IC à 97,5 %	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = add-back therapy (traitement d'appoint); DPNM = douleur pelvienne non menstruelle; EEV = échelle d'évaluation verbale; IC = intervalle de confiance; LGX = linzagolix; Nobs = patientes dont des données observationnelles sont connues à ce moment; RC = rapport des côtes.

* Réduction du score moyen de douleur pelvienne de 1,1 pour la dysménorrhée ou de 0,8 pour la DPNM au cours des 28 derniers jours précédant le troisième mois ou l'arrêt du traitement, et utilisation stable ou réduite d'analgésiques pour l'endométriose au cours des mêmes jours calendaires.

Des réductions statistiquement significatives des critères d'évaluation secondaires suivants ont été observées à 6 mois dans le groupe LGX 200 mg + ABT par rapport au groupe placebo : dysménorrhée (EEV), DPNM (EEV), dyschésie (EEN), douleur pelvienne globale (EEN), et capacité à effectuer des activités quotidiennes mesurée à l'aide de la dimension de la douleur du questionnaire EHP-30, voir tableau 7.

Tableau 7: Résumé des analyses des critères d'évaluation secondaires au mois 6

Critères d'évaluation	Placebo (N = 162)	LGX 200 mg + ABT (N = 162)	
	MMC (IC à 95 %)	MMC (IC à 95 %)	Diff avec PBO (IC à 97,5 %)
Modif. de la dysménorrhée (EEV)	-0.66 (-0.79; -0.53)	-1.83 (-1.96; -1.70)	-1.17 (-1.38; -0.97)
Modif. de la DPNM (EEV)	-0.66 (-0.77; -0.56)	-0.92 (-1.03; -0.82)	-0.26 (-0.43; -0.09)
Modif. de la dyschésie (EEN)	-1.41 (-1.71; -1.12)	-1.99 (-2.29; -1.70)	-0.58 (-1.05; -0.11)
Modif. de la douleur pelvienne globale (EEN)	-2.19 (-2.55; -1.84)	-3.39 (-3.74; -3.03)	-1.19 (-1.77; -0.62)
Modif. de la dimension de la douleur (EHP-30)	-19.47 (-22.66; -16.28)	-35.60 (-38.73; -32.48)	-16.13 (-21.24; -11.02)

DPNM = douleur pelvienne non menstruelle; EEN = échelle d'évaluation numérique; EEV = échelle d'évaluation verbale; EHP-30 = questionnaire Endometriosis Health Profile-30; LGX = linzagolix; MMC = moyenne des moindres carrés; Modif. = modification par rapport à la valeur à l'inclusion.

Les scores correspondent à la moyenne des évaluations quotidiennes effectuées au cours des 28 derniers jours précédant le sixième mois ou l'arrêt du traitement.

La persistance de l'efficacité a été évaluée dans le groupe linzagolix 200 mg avec ABT, étant donné que les sujets de ce groupe ont continué à suivre le même schéma posologique entre le sixième et le douzième mois.

Densité minérale osseuse

La DMO a été évaluée à l'aide d'un scanner DXA au moment de l'inclusion, pendant le traitement (mois 6 et 12) et 6 mois après la fin du traitement. Les sujets présentant un risque important d'ostéoporose, ayant des antécédents d'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses métaboliques, ou ayant une ostéoporose avérée, ont été exclus de ces essais.

Pour le schéma posologique recommandé, linzagolix 200 mg avec ABT, le pourcentage moyen de modification de la DMO du rachis lombaire au mois 6 par rapport au début de l'étude était de -0,79 %. Parmi les sujets pour lesquels des relevés DXA étaient disponibles au début de l'étude et au mois 12, le pourcentage moyen de modification correspondant à cette période était de -1,10 % (tableau 8).

Tableau 8: Pourcentage moyen de modification de la DMO du rachis lombaire au mois 6 et au mois 12 par rapport au début de l'étude

	EDELWEISS 3 et 6	
	Placebo N = 162	LGX 200 mg + ABT N = 162
6 mois de traitement		
Nombre de sujets	123	132
Pourcentage moyen de modif.	0,77	-0,79
IC à 95 %	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 mois de traitement		
Nombre de sujets	-	86
Pourcentage moyen de modif.	-	-1,10
IC à 95 %	-	-1,79; -0,41

LGX = linzagolix

Modif. = modification par rapport à la valeur à l'inclusion.

Effets sur l'endomètre

Des biopsies de l'endomètre ont été réalisées dans un sous-groupe de patientes au début de l'étude, à la semaine 24 et à la semaine 52, dans le cadre de l'évaluation de la sécurité dans les deux études de phase 3. Les résultats n'ont soulevé aucune inquiétude en matière de sécurité.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Yselyt dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'endométriose et du léiomyome utérin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption orale

Après administration orale d'une dose unique de 100 mg ou 200 mg, le linzagolix est rapidement absorbé, la C_{max} se produisant environ 2 heures après l'administration. Le linzagolix présente une pharmacocinétique linéaire par dose et aucune accumulation pertinente à l'état d'équilibre.

L'administration de linzagolix (200 mg) avec un repas riche en graisses s'est avérée retarder et diminuer légèrement les pics de concentration plasmatique, ce qui correspond à un retard de vidange gastrique après le repas riche en graisses, mais n'a eu aucun effet sur l'étendue de l'exposition. Elle n'est pas considérée comme ayant une importance clinique.

Distribution

Le linzagolix était fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine, et ne se répartissait pas dans les globules rouges. Le volume de distribution (V_d/F) après 7 jours consécutifs d'administration orale de linzagolix à 100 mg ou 200 mg était de 11 067 l (CV: 20,4 %) et 11 178 l (CV: 11,8 %).

Biotransformation

Le profilage des métabolites et identification du linzagolix a permis de quantifier jusqu'à 7 métabolites dans le plasma, l'urine et les selles. Le composant prédominant dans les profils plasmatiques humains était le linzagolix. De même, le linzagolix était le composant prédominant dans l'urine et l'un des principaux composants dans les selles. Tous les métabolites plasmatiques étaient présents à moins de 10 % de l'exposition totale liée au linzagolix.

Élimination

Après plusieurs doses de linzagolix, le $t_{1/2}$ de linzagolix était d'environ 15 heures. Le linzagolix était principalement excrété dans l'urine et environ un tiers a été éliminé par les selles. À la suite de l'administration de doses multiples de linzagolix 100 mg et 200 mg, la moyenne géométrique de la clairance apparente de linzagolix (CL/F) était de 0,522 l/h (CV: 20,1 %) et 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

Populations spécifiques

L'analyse PK en population suggère que l'âge n'a pas d'effet significatif sur l'exposition au linzagolix. L'analyse a montré que les sujets noirs présentaient une diminution de 22,5 % de la CL/F par rapport aux sujets caucasiens; toutefois, le profil de sécurité du linzagolix entre les sujets noirs et caucasiens était similaire.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, il a été constaté que le poids influençait la pharmacocinétique du linzagolix. La CL/F chez les patientes pesant 52,7 kg (5e percentile) devait être inférieure d'environ 19,2 %, et chez les patientes pesant 112 kg (95e percentile), supérieure d'environ 42 % à celle observée chez les patientes pesant 70 kg. Cependant, les analyses en sous-groupes des données issues des études pivots de phase 3 n'ont pas indiqué de différences cliniquement pertinentes en termes de sécurité et d'efficacité, et aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Insuffisance hépatique

Une étude clinique menée chez des femmes présentant une insuffisance hépatique (classe A de Child-Pugh légère, modérée: Child-Pugh B et sévère: Child-Pugh C) n'a révélé aucun effet pertinent sur l'exposition plasmatique totale au linzagolix après l'administration d'une dose unique de 200 mg de linzagolix. La fraction non liée de linzagolix n'a pas été affectée par une insuffisance hépatique légère à modérée; aucun ajustement de la dose avec Yselty chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). Yselty ne doit pas être utilisé chez les femmes présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) car des expositions moyennes non liées 2 à 3 fois plus élevées ont été enregistrées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Une étude clinique menée chez des femmes présentant une insuffisance rénale (maladie rénale légère, modérée, sévère et au stade terminal), dans laquelle le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été évalué au moyen de la clairance de la créatine, n'a révélé aucun effet pertinent sur l'exposition plasmatique totale au linzagolix après l'administration d'une dose unique de 200 mg de linzagolix. Les taux plasmatiques non liés de linzagolix C_{max} , ASC_{0-t} et $ASC_{0-\text{inf}}$ ont été augmentés de 30 %, 32 % et 33 % chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère par rapport aux sujets sains présentant une fonction rénale normale. Étant donné qu'un problème de sécurité potentiel avec une utilisation à long terme ne peut être exclu, il est recommandé aux prescripteurs de surveiller les effets indésirables chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.4). Toutefois, aucun ajustement de dose n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). Yselty ne doit pas être utilisé chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une maladie rénale au stade terminal, car des expositions moyennes non liées environ 1,5 fois plus élevées (dans les cas modérés) et 2 fois plus élevées (dans les cas d'insuffisance rénale grave ou de maladie rénale au stade terminal) ont été observées (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction et le développement

En raison de son mécanisme d'action, le linzagolix a empêché la conception et réduit l'implantation dans les études sur la fertilité chez le rat et a entraîné une mortalité embryofœtale, une perte totale de la portée ou une interruption de la gestation dans les études embryofœtales chez le rat et le lapin.

Aucun effet tératogène et aucun effet indésirable sur le développement pré- et postnatal n'ont été observés dans une étude chez le rat.

Les doses de 100 mg/kg et 3 mg/kg de linzagolix se sont révélées être la dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la fonction de reproduction et le développement embryofœtal dans les principales études sur le développement embryonnaire respectivement chez le rat et le lapin (ce qui correspond respectivement à 5,9 et 0,004 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain sur la base de l'ASC).

Allaitement

Il a été démontré que le linzagolix était excrété dans le lait des rates. La concentration de radioactivité était plus faible dans le lait que dans le plasma (moins de 0,3 fois) jusqu'à 96 heures après l'administration.

Mutagénicité

Une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo* n'a mis en évidence aucun potentiel mutagène ou génotoxique cliniquement pertinent du médicament.

Cancérogénicité

Les propriétés cancérogènes du linzagolix ont été évaluées dans une étude de cancérogénicité de 26 semaines chez des souris transgéniques Tg RasH2. Il n'a pas été démontré de cancérogénicité induite par le linzagolix jusqu'à la dose la plus élevée de 500 mg/kg (correspondant à 13,2 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain sur la base de l'ASC).

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes de l'endomètre utérin a été observée dans les groupes recevant des doses moyennes (50 mg/kg) et élevées (500 mg/kg) (ce qui correspond respectivement à 6,8 et 9,6 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain sur la base de l'ASC) et une augmentation marginale de la fréquence des adénocarcinomes de la glande mammaire a été observée uniquement à la dose moyenne (50 mg/kg) (6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain sur la base de l'ASC). La pertinence clinique de ces résultats reste inconnue.

Des observations histopathologiques non cancérogènes au niveau de l'ovaire et de l'utérus (souris) ou de l'ovaire et de la glande mammaire des femelles (rat) ont été considérées comme étant liées à l'action pharmacologique du linzagolix.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en PVC-PVDC/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés par plaquette.

Présentation de 28 comprimés pelliculés (deux plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés) ou de 84 comprimés pelliculés (six plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés) par boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1606/001
EU/1/21/1606/002
EU/1/21/1606/003
EU/1/21/1606/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14 juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton pour comprimés pelliculés de 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yselty 100 mg, comprimés pelliculés
linzagolix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de linzagolix (sous forme de sel de choline).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1606/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/21/1606/003 84 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ysely 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée pour comprimés pelliculés de 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yselty 100 mg comprimés
linzagolix

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Theramex

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton pour comprimés pelliculés de 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yselty 200 mg, comprimés pelliculés
linzagolix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de linzagolix (sous forme de sel de choline).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1606/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/21/1606/004 84 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Yselty 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée pour comprimés pelliculés de 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yselty 200 mg comprimés
linzagolix

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Theramex

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Ysely 100 mg, comprimés pelliculés linzagolix

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Ysely et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ysely
3. Comment prendre Ysely
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ysely
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ysely et dans quels cas est-il utilisé

Ysely contient la substance active linzagolix. Il est utilisé dans le traitement:

- des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins (communément appelés myomes), qui sont des tumeurs non cancéreuses de l'utérus.
- des symptômes associés à l'endométriose chez les femmes ayant des antécédents médicaux ou chirurgicaux de traitement de leur endométriose (l'endométriose est une maladie souvent douloureuse dans laquelle un tissu similaire au tissu qui tapisse normalement l'intérieur de l'utérus – l'endomètre – se développe à l'extérieur de l'utérus).

Ysely est utilisé chez les femmes adultes (de plus de 18 ans) en âge de procréer.

Chez certaines femmes, les fibromes utérins peuvent provoquer des saignements menstruels importants (vos «règles») ainsi que des douleurs pelviennes (douleurs sous le nombril). Ysely est utilisé pour le traitement de vos fibromes utérins dans le but d'arrêter ou de réduire les saignements et de diminuer la douleur et la gêne pelvienne associées aux fibromes.

Les femmes atteintes d'endométriose peuvent ressentir des douleurs pelviennes ou abdominales basses, des douleurs lors des règles et des douleurs lors des rapports sexuels. Ysely est utilisé pour le traitement de l'endométriose afin d'atténuer les symptômes dus au déplacement du tissu de la muqueuse utérine.

Le linzagolix bloque l'action d'une hormone, l'hormone de libération des gonadotrophines, qui contribue à réguler la libération des hormones sexuelles féminines estradiol et progestérone. Ces hormones déclenchent les règles (menstruations) chez la femme. Lorsqu'ils sont bloqués, les taux d'œstrogènes et de progestérone circulant dans le corps sont réduits. En diminuant leurs taux, le linzagolix stoppe ou réduit les saignements menstruels et diminue la douleur ainsi que l'inconfort pelvien et les autres symptômes associés aux fibromes utérins et à l'endométriose.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Yselty

Ne prenez jamais Yselty

Si vous souffrez de l'une des affections énumérées ci-dessous:

- si vous êtes allergique au linzagolix ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, ou si vous allaitez;
- si vous êtes atteinte d'ostéoporose (une maladie qui fragilise les os);
- si vous présentez des saignements génitaux d'origine inconnue.

Si vous prenez Yselty en association avec un traitement hormonal supplémentaire à base d'estradiol et d'acétate de noréthistérone (également appelé traitement d'appoint), suivez les instructions figurant dans la rubrique «Ne prenez pas...» des notices pour l'estradiol et l'acétate de noréthistérone.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Yselty.

Avant de commencer le traitement par Yselty, votre médecin discutera avec vous de vos antécédents médicaux et familiaux ainsi que des facteurs de risque pertinents. Votre médecin devra également contrôler votre tension artérielle et s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous pourriez également avoir besoin d'un examen physique et de contrôles supplémentaires avant de commencer le traitement, tels qu'un examen par scanner pour mesurer la solidité de vos os, qui soient spécifiques à vos besoins médicaux et/ou à vos préoccupations.

Arrêtez de prendre Yselty et consultez un médecin en urgence si:

- vous remarquez des signes de maladie du foie:
 - un jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux (ictère);
 - des nausées ou vomissements, fièvre, fatigue sévère;
 - des urines foncées, démangeaisons ou douleurs abdominales intenses;
- vous tombez enceinte;

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Yselty dans les cas suivants:

- si vous présentez une diminution de la fonction hépatique ou rénale.
Yselty n'est pas recommandé chez les femmes présentant une fonction hépatique sévèrement réduite ou une fonction rénale modérément ou sévèrement réduite, étant donné que le taux sanguin de linzagolix peut devenir trop élevé;
- si vous présentez une augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang.
Une augmentation temporaire des taux d'enzymes hépatiques dans le sang sans symptômes peut survenir pendant le traitement par Yselty.
- Des problèmes cardiaques ou de circulation sanguine, des antécédents familiaux de modifications de l'activité électrique du cœur connues sous le nom d'«allongement de l'intervalle QT» ou si vous prenez un médicament qui modifie l'activité électrique dans le cœur;
- si vous présentez une augmentation des taux de graisses dans le sang (cholestérol). Ces taux doivent être surveillés pendant le traitement, car Yselty peut entraîner de nouvelles augmentations.
- si vous avez présenté une fracture qui n'a pas été causée par un traumatisme majeur, ou d'autres risques de perte de minéraux osseux ou de réduction de la densité osseuse. Yselty peut abaisser la densité minérale osseuse, de sorte que votre médecin peut souhaiter la vérifier au préalable dans ce cas;
- si vous avez déjà souffert de dépression, de changements d'humeur, de pensées suicidaires ou de tout symptôme dépressif, étant donné que ces symptômes ont été rapportés avec des médicaments qui agissent de la même manière qu'Yselty;
- si vous pensez que vous pourriez être enceinte. Yselty entraîne généralement une réduction significative, voire l'arrêt de vos saignements menstruels (vos «règles») pendant le traitement et

pendant quelques semaines plus tard, ce qui rend difficile la reconnaissance d'une grossesse. Voir la rubrique «Grossesse et allaitement».

Il n'a pas été démontré qu'Yselty fournit une contraception. Voir la rubrique «Grossesse et allaitement».

Yselty peut être utilisé en association avec un autre comprimé contenant les hormones estradiol et acétate de noréthistérone (également connu sous le nom de traitement hormonal d'appoint). S'il vous a été prescrit, veuillez lire attentivement la notice du comprimé contenant ces hormones, ainsi que cette notice.

Enfants et adolescents

Yselty n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescentes de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Yselty

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris une contraception hormonale.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez:

- du répaglinide (un médicament utilisé pour le traitement du diabète)
- du paclitaxel, du sorafénib (médicaments utilisés dans le traitement du cancer);

Yselty n'est pas recommandé si vous utilisez l'un de ces médicaments.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Yselty si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, car cela pourrait nuire à votre bébé. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous tombez enceinte, arrêtez de prendre Yselty et contactez votre médecin. Étant donné qu'Yselty réduit ou interrompt vos règles, il peut être difficile de reconnaître une grossesse. Effectuez un test de grossesse si vous risquez d'être enceinte.

Les femmes susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception non hormonale efficace lorsqu'elles prennent Yselty.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Yselty n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Yselty contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment prendre Yselty

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Fibromes utérins

Votre médecin déterminera la dose adéquate d'Yselty pour vous. **Les options de dosage suivantes sont possibles:**

- Soit 100 mg d'Ysely (un comprimé), soit 200 mg d'Ysely (deux comprimés de 100 mg) pris une fois par jour en même temps qu'un autre comprimé contenant les hormones estradiol et acétate de noréthistérone (également appelé traitement d'appoint). Si votre médecin vous prescrit ce traitement d'appoint, il est important de toujours le prendre avec vos comprimés d'Ysely, car cela contribuera à réduire les effets indésirables, y compris le risque et l'ampleur de la perte de densité minérale osseuse.
- Chez les femmes pour lesquelles l'estradiol et l'acétate de noréthistérone ne sont pas adaptés, Ysely peut être pris en une dose d'un comprimé de 100 mg par jour seul, c'est-à-dire sans estradiol et acétate de noréthistérone.
- Pour une utilisation à court terme (jusqu'à 6 mois uniquement), Ysely 200 mg par jour (deux comprimés de 100 mg) peut être administré sans estradiol et acétate de noréthistérone pour traiter les symptômes associés à une taille utérine ou des fibromes importante.

Endométriose

- Deux comprimés de 100 mg d'Ysely à prendre une fois par jour en même temps qu'un médicament contenant des hormones œstrogènes et progestatives (également appelé traitement d'appoint). Il est important de prendre le traitement d'appoint en même temps que les comprimés d'Ysely afin de réduire les effets secondaires, y compris le risque et l'ampleur de la perte de densité minérale osseuse.

Prenez la dose recommandée **une fois par jour**.

Commencez à prendre Ysely de préférence au cours de la première semaine de votre cycle menstruel, c'est-à-dire la semaine où vous avez des saignements.

Avalez le(s) comprimé(s) avec un verre d'eau, avec ou sans repas.

Durée d'utilisation

Votre médecin déterminera la durée de la poursuite du traitement, en fonction du risque de perte de densité minérale osseuse. Dans le cas du traitement des fibromes utérins, la dose de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) sans traitement d'appoint ne doit pas être prescrite pendant plus de 6 mois.

Votre médecin contrôlera votre densité minérale osseuse en organisant un examen après les 12 premiers mois du traitement par Ysely pour voir si le traitement peut être poursuivi. Si vous continuez le traitement par Ysely au-delà d'un an, votre médecin continuera à contrôler votre densité minérale osseuse à intervalles réguliers.

Si vous avez pris plus d'Ysely que vous n'auriez dû

Informez votre médecin si vous pensez avoir pris trop d'Ysely.

Aucun effet nocif grave n'a été signalé à la suite de la prise simultanée de plusieurs doses de ce médicament. Si Ysely est utilisé en association avec le traitement hormonal supplémentaire par estradiol et acétate de noréthistérone, un surdosage des hormones peut provoquer nausées et vomissements, une sensibilité mammaire, une douleur gastrique, une somnolence, une fatigue et une hémorragie de privation.

Si vous oubliez de prendre Ysely

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez, puis recommencez à prendre votre comprimé le lendemain, comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Ysely

Si vous souhaitez arrêter de prendre Ysely, parlez-en d'abord à votre médecin. Votre médecin vous expliquera les effets de l'arrêt du traitement et discutera avec vous des autres possibilités qui s'offrent à vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables peuvent apparaître aux fréquences suivantes:

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- bouffées de chaleur;

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- Les troubles de l'humeur, tels que les sautes d'humeur, affectent la labilité (c'est-à-dire les changements rapides dans les émotions), l'anxiété, la dépression, l'irritabilité, les troubles émotionnels
- saignement excessif, irrégulier ou prolongé de l'utérus (saignement utérin)
- sécheresse vaginale
- douleur pelvienne
- douleurs articulaires
- maux de tête
- réduction de la densité minérale osseuse ou de la résistance osseuse;
- augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques
- nausées (envie de vomir), vomissements, douleurs dans l'estomac
- constipation
- diminution de l'intérêt pour le sexe (libido)
- faiblesse
- transpiration accrue
- sueurs nocturnes

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100)

- tension artérielle élevée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Yselty

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et le carton après la mention «EXP». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Yselty

- La substance active est le linzagolix.
Un comprimé d'Yselty 100 mg contient 100 mg de linzagolix.
- Les autres composants sont:
Noyau du comprimé: lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 «Yselty contient du lactose et du sodium».
Pelliculage: copolymère greffé de macrogol, d'alcool vinylique (E1209), de talc (E553b), de dioxyde de titane (E171) et d'oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Yselty et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Yselty 100 mg ont une forme ronde de 10 mm de diamètre, jaune pâle, portant l'inscription «100» sur une face et pleins sur l'autre face.

Yselty est fourni dans une boîte en carton contenant 2 ou 6 plaquettes thermoformées contenant 14 comprimés pelliculés (comprimés) par plaquette.

Présentations: 28 ou 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Notice: Information du patient

Yselty 200 mg, comprimés pelliculés linzagolix

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Yselty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Yselty
3. Comment prendre Yselty
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Yselty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Yselty et dans quels cas est-il utilisé

Yselty contient la substance active linzagolix. Il est utilisé dans le traitement:

- des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins (communément appelés myomes), qui sont des tumeurs non cancéreuses de l'utérus (utérus).
- des symptômes associés à l'endométriose chez les femmes ayant des antécédents médicaux ou chirurgicaux de traitement de leur endométriose (l'endométriose est une maladie souvent douloureuse dans laquelle un tissu similaire au tissu qui tapisse normalement l'intérieur de l'utérus – l'endomètre – se développe à l'extérieur de l'utérus).

Yselty est utilisé chez les femmes adultes (de plus de 18 ans) en âge de procréer.

Chez certaines femmes, les fibromes utérins peuvent provoquer des saignements menstruels importants (vos «règles») ainsi que des douleurs pelviennes (douleurs sous le nombril). Yselty est utilisé pour le traitement de vos fibromes utérins dans le but d'arrêter ou de réduire les saignements et de diminuer la douleur et la gêne pelvienne associées aux fibromes.

Les femmes atteintes d'endométriose peuvent ressentir des douleurs pelviennes ou abdominales basses, des douleurs lors des règles et des douleurs lors des rapports sexuels. Yselty est utilisé pour le traitement de l'endométriose afin d'atténuer les symptômes dus au déplacement du tissu de la muqueuse utérine.

Le linzagolix bloque l'action d'une hormone, l'hormone de libération des gonadotrophines, qui contribue à réguler la libération des hormones sexuelles féminines estradiol et progestérone. Ces hormones déclenchent les périodes d'administration (menstruations) chez la femme. Lorsqu'ils sont bloqués, les taux d'œstrogènes et de progestérone circulant dans le corps sont réduits. En diminuant leurs taux, le linzagolix stoppe ou réduit les saignements menstruels et diminue la douleur ainsi que l'inconfort pelvien et les autres symptômes associés aux fibromes utérins et à l'endométriose.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Yselty

Ne prenez jamais Yselty

Si vous souffrez de l'une des affections énumérées ci-dessous:

- si vous êtes allergique au linzagolix ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, ou si vous allaitez;
- si vous êtes atteinte d'ostéoporose (une maladie qui fragilise les os);
- si vous présentez des saignements génitaux d'origine inconnue.

Si vous prenez Yselty en association avec un traitement hormonal supplémentaire à base d'estradiol et d'acétate de noréthistérone (également appelé traitement d'appoint), suivez les instructions figurant dans la rubrique «Ne prenez pas...» des notices pour l'estradiol et l'acétate de noréthistérone.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Yselty.

Avant de commencer le traitement par Yselty, votre médecin discutera avec vous de vos antécédents médicaux et familiaux ainsi que des facteurs de risque pertinents. Votre médecin devra également contrôler votre tension artérielle et s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous pourriez également avoir besoin d'un examen physique et de contrôles supplémentaires avant de commencer le traitement, tels qu'un examen par scanner pour mesurer la solidité de vos os, qui soit spécifique à vos besoins médicaux et/ou à vos préoccupations.

Arrêtez de prendre Yselty et consultez un médecin en urgence si:

- Vous remarquez des signes de maladie du foie:
 - un jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux (ictère).
 - des nausées ou vomissements, fièvre, fatigue sévère.
 - des urines foncées, démangeaisons ou douleurs abdominales hautes.
- si vous tombez enceinte;

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Yselty dans les cas suivants:

- si vous présentez une diminution de la fonction hépatique ou rénale
Yselty n'est pas recommandé chez les femmes présentant une fonction hépatique sévèrement réduite ou une fonction rénale modérément ou sévèrement réduite, étant donné que le taux sanguin de linzagolix peut devenir trop élevé.
- Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang.
Une augmentation temporaire des taux d'enzymes hépatiques dans le sang sans symptômes peut survenir pendant le traitement par Yselty.
- Des problèmes cardiaques ou de circulation sanguine, des antécédents familiaux de modifications de l'activité électrique du cœur connues sous le nom d'«allongement de l'intervalle QT» ou si vous prenez un médicament qui modifie l'activité électrique dans le cœur.
- Une augmentation des taux de graisses dans le sang (cholestérol). Ces taux doivent être surveillés pendant le traitement, car Yselty peut entraîner de nouvelles augmentations.
- si vous avez présenté une fracture qui n'était pas due à un traumatisme majeur, ou d'autres risques de perte de minéraux osseux ou de diminution de la densité osseuse. Yselty peut réduire la densité minérale osseuse, de sorte que votre médecin peut souhaiter la vérifier au préalable dans ce cas.
- si vous avez déjà souffert de dépression, de changements d'humeur, de pensées suicidaires ou de tout symptôme dépressif, étant donné que ces symptômes ont été rapportés avec des médicaments qui agissent de la même manière qu'Yselty.
- si vous pensez être enceinte. Yselty entraîne généralement une réduction significative, voire l'arrêt de vos saignements menstruels (vos «règles») pendant le traitement et pendant quelques

semaines plus tard, ce qui rend difficile la reconnaissance d'une grossesse. Voir la rubrique «Grossesse et allaitement».

Il n'a pas été démontré qu'Yselty fournit une contraception. Voir la rubrique «Grossesse et allaitement».

Yselty peut être utilisé en association avec un autre comprimé contenant les hormones estradiol et acétate de noréthistérone (également connu sous le nom de traitement hormonal d'appoint). S'il vous a été prescrit, veuillez lire attentivement la notice du comprimé contenant ces hormones, ainsi que cette notice.

Enfants et adolescentes

Yselty n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescentes de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Yselty

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris une contraception hormonale.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez:

- du répaglinide (un médicament utilisé pour le traitement du diabète)
- du paclitaxel, sorafénib (médicaments utilisés dans le traitement du cancer);

Yselty n'est pas recommandé si vous utilisez l'un de ces médicaments.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Yselty si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, car cela pourrait nuire à votre bébé. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous tombez enceinte, arrêtez de prendre Yselty et contactez votre médecin. Étant donné qu'Yselty réduit ou interrompt vos règles, il peut être difficile de reconnaître une grossesse. Effectuez un test de grossesse si vous risquez d'être enceinte.

Les femmes susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception non hormonale efficace lorsqu'elles prennent Yselty.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Yselty n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Yselty contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

3. Comment prendre Yselty

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Fibroses utérins:

Votre médecin déterminera la dose adéquate d'Yselty pour vous. **Les options de dosage suivantes sont possibles pour les comprimés de 200 mg d'Yselty:**

- Un comprimé de 200 mg d'Yselty pris une fois par jour en association avec un autre comprimé une fois par jour contenant les hormones estradiol et acétate de noréthistérone

(également appelé traitement d'appoint). Si votre médecin vous prescrit ce traitement d'appoint, il est important de toujours le prendre avec vos comprimés d'Yselty, car cela contribuera à réduire les effets indésirables, y compris le risque et l'ampleur de la perte de densité minérale osseuse.

- Pour une utilisation à court terme (jusqu'à 6 mois uniquement), un comprimé d'Yselty 200 mg une fois par jour peut être administré sans estradiol et acétate de noréthistérone pour traiter les symptômes associés à une taille utérine ou des fibromes importante.

Il convient de noter qu'une dose de 100 mg d'Yselty peut être utilisée si une dose plus faible est requise.

Endométriose

- Un comprimé de 200 mg d'Yselty à prendre une fois par jour en même temps qu'un médicament contenant des hormones œstrogènes et progestatives (également appelé traitement d'appoint). Il est important de prendre le traitement d'appoint en même temps que les comprimés d'Yselty afin de réduire les effets secondaires, y compris le risque et l'ampleur de la perte de densité minérale osseuse.

Prenez la dose recommandée **une fois par jour**.

Commencez à prendre Yselty de préférence au cours de la première semaine de votre cycle menstruel, c'est-à-dire la semaine où vous avez des saignements.

Avalez le comprimé avec un verre d'eau, avec ou sans repas.

Durée d'utilisation

Votre médecin déterminera la durée de la poursuite du traitement, en fonction du risque de perte de densité minérale osseuse. Dans le cas du traitement des fibromes utérins, la dose de 200 mg sans traitement adjuvant ne doit pas être prescrite pendant plus de 6 mois.

Votre médecin contrôlera votre densité minérale osseuse en organisant un examen après les 12 premiers mois du traitement par Yselty pour voir si le traitement avec l'estradiol et l'acétate de noréthistérone peut se poursuivre. Si vous continuez le traitement par Yselty au-delà d'un an, votre médecin continuera à contrôler votre densité minérale osseuse à intervalles réguliers.

Si vous avez pris plus d'Yselty que vous n'auriez dû

Informez votre médecin si vous pensez avoir pris trop d'Yselty.

Aucun effet nocif grave n'a été signalé à la suite de la prise simultanée de plusieurs doses de ce médicament. Si Yselty est utilisé en association avec le traitement hormonal supplémentaire par estradiol et acétate de noréthistérone, un surdosage des hormones peut provoquer nausées et vomissements, une sensibilité mammaire, une douleur gastrique, une somnolence, une fatigue et une hémorragie de privation.

Si vous oubliez de prendre Yselty

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez, puis recommencez à prendre votre comprimé le lendemain, comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Yselty

Si vous souhaitez arrêter de prendre Yselty, parlez-en d'abord à votre médecin. Votre médecin vous expliquera les effets de l'arrêt du traitement et discutera avec vous des autres possibilités qui s'offrent à vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables peuvent apparaître aux fréquences suivantes:

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- bouffées de chaleur;

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- troubles de l'humeur, tels que les sautes d'humeur, affectent la labilité (c'est-à-dire les changements rapides dans les émotions), l'anxiété, la dépression, l'irritabilité, les troubles émotionnels
- saignement excessif, irrégulier ou prolongé de l'utérus (saignement utérin)
- sécheresse vaginale
- douleur pelvienne
- douleurs articulaires
- maux de tête
- réduction de la densité minérale osseuse ou de la résistance osseuse
- augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques
- nausées (envie de vomir), vomissements, douleurs dans l'estomac
- constipation
- diminution de l'intérêt pour le sexe (libido)
- faiblesse
- transpiration accrue
- sueurs nocturnes

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100)

- tension artérielle élevée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ysely

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et le carton après la mention «EXP». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ysely

- La substance active est le linzagolix.
Un comprimé d'Ysely 200 mg contient 200 mg de linzagolix.
- Les autres composants sont:
Noyau du comprimé: lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 «Ysely contient du lactose et du sodium».
Pelliculage: copolymère greffé de macrogol, d'alcool vinylique (E1209), de talc (E553b), de dioxyde de titane (E171) et d'oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Ysely et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Ysely 200 mg sont oblongs (19 × 9 mm), jaunes pâle, portant l'inscription «200» sur une face et pleins sur l'autre face.

Ysely est fourni dans une boîte en carton contenant 2 ou 6 plaquettes thermoformées contenant 14 comprimés pelliculés (comprimés) par plaquette.

Présentations: 28 ou 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>