

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Yselty 100 mg filmom obložene tablete

Yselty 200 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Yselty 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg linzagoliksa (u obliku linzagolikskolinijeve soli).

*Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 119,4 mg laktoze.

### Yselty 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg linzagoliksa (u obliku linzagolikskolinijeve soli).

*Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 238,8 mg laktoze.

Za cijeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

### Yselty 100 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bijedožute, filmom obložene tablete promjera 10 mm, s utisnutom brojkom „100” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

### Yselty 200 mg filmom obložene tablete

Duguljaste, bijedožute, filmom obložene tablete dimenzija 19 mm x 9 mm, s utisnutom brojkom „200” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODATCI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Yselty indiciran je u odraslih žena reproduktivne dobi:

- za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice
- za simptomatsko liječenje endometrioze u žena s anamnezom prethodnog konzervativnog ili kirurškog liječenja endometrioze (vidjeti dio 5.1).

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Liječenje lijekom Yselty treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju fibroida maternice i/ili endometrioze.

Preporučena doza lijeka Yselty:

*Za fibroide maternice*

- 100 mg ili po potrebi 200 mg jednom dnevno uz istodobnu hormonsku dodatnu terapiju (engl. *add-back therapy*, ABT; tableta estradiola od 1 mg i noretisteronacetata od 0,5 mg jednom dnevno), vidjeti dio 5.1
- 100 mg jednom dnevno za žene u kojih se ne preporučuje ABT ili koje žele izbjegići hormonsku terapiju (vidjeti dio 5.1)
- 200 mg jednom dnevno za kratkoročnu primjenu (< 6 mjeseci) u kliničkim situacijama kada se želi smanjiti volumen maternice i fibroida (vidjeti dio 5.1). Veličina fibroida može se povećati nakon prekida liječenja. Zbog rizika od smanjenja mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) uz produljenu primjenu, doza od 200 mg bez istodobne primjene ABT-a ne smije se propisivati dulje od šest mjeseci.

*Za endometriozu*

- 200 mg jednom dnevno uz istodobnu hormonsku dodatnu terapiju

Prije početka liječenja lijekom Yselty, mora se isključiti trudnoća.

Poželjno je da liječenje lijekom Yselty započne u prvom tjednu menstrualnog ciklusa i treba ga uzimati kontinuirano jednom dnevno.

U bolesnica s faktorima rizika od osteoporoze ili gubitka koštanog tkiva preporučuje se dvostruka apsorpciometrija X-zraka (engl. *dual X-ray absorptiometry*, DXA) prije početka liječenja lijekom Yselty (vidjeti dio 4.4).

Yselty se može uzimati bez prekida. Preporučuje se snimanje DXA nakon jedne godine liječenja za sve žene, a nakon toga postoji potreba za stalnim praćenjem BMD-a (vidjeti dio 4.4).

*Propuštena doza*

Ako se propusti uzeti dozu, lijek se mora uzeti što prije, a zatim nastaviti sljedećeg dana u uobičajeno vrijeme.

*Posebne populacije*

### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u žena s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Liječenje lijekom Yselty treba izbjegavati u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje nuspojava u žena s blagim oštećenjem funkcije bubrega (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR = 60-89 ml/min; vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), ali nije potrebna prilagodba doze. Lijek Yselty treba izbjegavati u žena s umjerenim (eGFR = 30-59 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min) ili terminalnom bubrežnom bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Yselty u djece mlađe od 18 godina za indikaciju liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida maternice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Yselty u djece mlađe od 18 godina za indikaciju liječenja endometrioze nisu još ustanovljene.

#### Način primjene

Peroralna primjena.

Lijek Yselty može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Doza od 200 mg može se uzeti kao jedna tableta od 200 mg ili dvije tablete od 100 mg.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća ili dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Poznata prisutnost osteoporoze
- Genitalno krvarenje nepoznate etiologije
- Ako se istodobno primjenjuje ABT, potrebno je poštovati kontraindikacije povezane s ABT-om

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Liječnički pregled / savjetovanje s liječnikom

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Yselty potrebno je imati cijelovitu anamnezu (uključujući obiteljsku anamnezu). Potrebno je izmjeriti krvni tlak i obaviti tjelesni pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (vidjeti dio 4.3) i upozorenja pri uporabi (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja treba obavljati periodične kontrolne preglede u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

Prije uvođenja lijeka Yselty, treba prestati uzimati svu hormonsku kontracepciju. Potrebno je isključiti trudnoću prije davanja ili ponovnog uvođenja lijeka Yselty.

##### Mineralna gustoća kostiju

U nekim žena liječenih lijekom Yselty, koje su na početku liječenja imale normalnu mineralnu gustoću kostiju (BMD), zabilježen je gubitak BMD-a u rasponu  $> 3 - 8 \%$ .

Prije početka liječenja treba razmotriti koristi i rizike lijeka Yselty u bolesnica s povijesti prijeloma koji su nastali uslijed slabe traume ili drugim čimbenicima rizika za osteoporozu ili gubitak koštanog tkiva (kao što su kronična uporaba alkohola i/ili duhana, česta obiteljska anamneza osteoporoze i niska tjelesna težina), uključujući i one koje uzimaju lijekove koji mogu utjecati na BMD (npr. kortikosteroide za sistemsku primjenu, antikonvulzive). U navedenih rizičnih bolesnica preporučuje se snimanje DXA prije početka liječenja lijekom Yselty.

Nadalje, preporučuje se snimanje DXA nakon jedne godine liječenja za sve žene kako bi se potvrdilo da bolesnica nema neželjeni stupanj gubitka BMD-a. Nakon toga, ovisno o propisanoj dozi lijeka Yselty, preporučuje se procjena BMD-a jednom godišnje (Yselty 100 mg) ili prema učestalosti koju odredi nadležni liječnik na temelju individualnog rizika za bolesnicu i prethodne procjene BMD-a (Yselty 100 mg s istodobnim ABT-om i Yselty 200 mg s istodobnim ABT-om).

Ako rizik od smanjenja BMD-a premaši moguću korist od liječenja lijekom Yselty, liječenje treba prekinuti.

## Oštećenje funkcije jetre

Lijek Yselty treba izbjegavati u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nije potrebna prilagodba doze u žena s blagim ili umjereno oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B), vidjeti dijelove 4.2 i 5.2.

## Oštećenje funkcije bubrega

Lijek Yselty treba izbjegavati u žena s umjereno (eGFR = 30–59 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min) ili terminalnom bubrežnom bolesti (vidjeti dio 4.2). Liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje nuspojava u žena s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR = 60–89 ml/min; vidjeti dio 5.2), ali nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

## Kardiovaskularni poremećaji / produljenje QT intervala

Linzagoliks neznatno povećava QT interval, ali nema dokaza o klinički relevantnom riziku od produljenja QT intervala ili *torsade de pointes* (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez u bolesnica s poznatom kardiovaskularnom bolešću, obiteljskom poviješću produljenja QT intervala ili hipokalijemijom te kod istodobne primjene s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval. Potreban je oprez i u bolesnica s istodobnim poremećajima koji dovode do povišenih razina linzagoliksa u plazmi (vidjeti dio 5.2).

## Kontracepcija

Nije dokazano da linzagoliks, u kombinaciji s ABT-om ili bez njega, osigurava kontracepciju. Žene reproduktivne dobi izložene mogućnosti trudnoće moraju tijekom liječenja lijekom Yselty primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima (vidjeti dio 4.6).

## Promjena obrasca menstrualnog krvarenja i smanjena sposobnost prepoznavanja trudnoće

Bolesnice treba obavijestiti da liječenje lijekom Yselty obično dovodi do značajnog smanjenja menstrualnog krvarenja i često dovodi do amenoreje, što može smanjiti mogućnost pravodobnog prepoznavanja pojave trudnoće. Ako se sumnja na trudnoću, potrebno je provesti testiranje na trudnoću, a liječenje treba prekinuti ako se trudnoća potvrđi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

## Jetreni enzimi

Prijavljena su asimptomatska prolazna povišenja razine jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Bolesnice je potrebno uputiti da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju simptoma ili znakova koji mogu upućivati na oštećenje jetre, kao što je žutica. Liječenje treba prekinuti ako se pojavi žutica. Akutna odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid liječenja linzagoliksom sve dok se testovi jetrene funkcije ne vrate u normalu.

Žene s odstupanjima parametara jetrene funkcije ( $\geq 2$  gornje granice normale, GGN) bile su isključene iz ispitivanja linzagoliksa. Stoga je u žena s anamnezom poremećaja funkcije jetre potrebno izmjeriti početnu vrijednost testova jetrene funkcije te je potrebno provoditi daljnje redovito praćenje. Te bolesnice treba oprezno liječiti.

## Razine lipida

Tijekom liječenja linzagoliksom primijećena su povećanja razine lipida (vidjeti dio 5.1). Ta povećanja općenito nisu bila od kliničke važnosti. Međutim, u bolesnica s prethodno postojećim povišenim profilima lipida preporučuje se praćenje razina lipida.

## Poremećaji raspoloženja

Poremećaji raspoloženja, uključujući depresiju, promjene raspoloženja i emocionalnu labilnost, primijećeni su pri liječenju antagonistima gonadotropin-otpustajućeg hormona (engl. *gonadotropin-*

*releasing hormone*, GnRH), uključujući linzagoliks (vidjeti dio 4.8). U bolesnica s anamnezom depresije i/ili suicidalnih misli potreban je oprez. Bolesnice s poznatom depresijom ili anamnezom depresije treba pažljivo pratiti tijekom liječenja. Liječenje treba prekinuti ako depresija ponovno napreduje do ozbiljnog stupnja.

#### Supstrati enzima CYP2C8

Primjenu lijeka Yselty treba izbjegavati u bolesnica koje uzimaju lijekove koji su osjetljivi supstrati enzima CYP2C8 s uskim terapijskim indeksom (npr. paklitaksel, sorafenib i repaglinid, vidjeti dio 4.5). Preporučuje se praćenje pogoršanja nuspojava povezanih s drugim supstratima enzima CYP2C8 kad se primjenjuju istodobno s lijekom Yselty.

#### Upozorenja i mjere opreza relevantni za ABT

Ako se istodobno propisuje ABT, potrebno je uzeti u obzir sva upozorenja i mjere opreza relevantne za ABT.

#### Laktoza

Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tabletu, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Lijekovi koji su supstrati enzima CYP2C8

Pokazalo se da linzagoliks povećava srednju vrijednost izloženosti repaglinidu (osjetljivi supstrat CYP2C8) u zdravih ispitanica za manje od dva puta. Zbog rizika od povećanih koncentracija u plazmi, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Yselty i lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem enzima CYP2C8 i s uskim terapijskim indeksom kao što su paklitaksel, sorafenib i repaglinid (vidjeti dio 4.4). Kada se primjenjuju istodobno s lijekom Yselty, liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje pogoršanja nuspojava povezanih s drugim supstratima enzima CYP2C8.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Nije dokazano da linzagoliks s ABT-om ili bez njega osigurava kontracepciju. Žene reproduktivne dobi izložene mogućnosti trudnoće moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima tijekom liječenja lijekom Yselty.

#### Trudnoća

Ne postoje podatci o primjeni linzagoliksa u trudnica ili su podatci ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su da izlaganje linzagoliksu u ranoj fazi trudnoće može povećati rizik od ranog gubitka trudnoće (vidjeti dio 5.3). Na temelju farmakoloških učinaka, ne može se isključiti štetni učinak na trudnoću.

Lijek Yselty kontraindiciran je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Liječenje treba prekinuti ako se potvrди trudnoća.

## Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podatci pokazali su da se u životinja linzagoliks izlučuje u mlijeko (za pojedinosti vidjeti 5.3).

Nije poznato izlučuju li se linzagoliks ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Yselty je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek Yselty ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Yselty je ispitivan u 1605 bolesnica tijekom 6 mjeseci ili dulje u ključnim kontroliranim ispitivanjima. U ta su ispitivanja uključene bolesnice s fibroidima maternice i endometriozom s kratkotrajnom i dugotrajnom bolešću.

Sigurnosni podaci u ovom dijelu odnose se na izloženost lijeku Yselty u četiri ključna ispitivanja faze 3. Najčešće nuspojave zabilježene u ključnim kliničkim ispitivanjima 3. faze u populaciji bolesnica liječenih od fibroida maternice bile su navale vrućine i glavobolje, koje su prijavljene s većom učestalošću pri višim dozama i rjeđe kada se istodobno uzimao ABT (navodi se „s ABT-om“). Navale vrućine zabilježene su u 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % i 31 % žena liječenih dozom od 100 mg s ABT-om, 200 mg s ABT-om, 100 mg odnosno 200 mg. Slično tome, glavobolje su prijavljivane češće pri višim dozama, a učestalost se smanjila uz ABT (1,4 %, 2,4 %, 4 % i 6,2 % za 100 mg s ABT-om, 200 mg s ABT-om, 100 mg odnosno 200 mg).

Najčešće nuspojave prijavljene u populaciji bolesnica s endometriozom liječenih preporučenom dozom od 200 mg s ABT-om uključivale su navale vrućine (6,3 %) i glavobolju (5,7 %).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s linzagoliksom prijavljene su na temelju objedinjenih podataka iz dvaju ključnih ispitivanja 3. faze u oboljelih od fibroida maternice (uključujući 828 bolesnica koje su primale linzagoliks i 209 bolesnica koje su primale placebo) te dvaju ključnih ispitivanja 3. faze u oboljelih od endometrioze (uključujući 379 bolesnica koje su primale linzagoliks i 189 bolesnica koje su primale placebo) do šest mjeseci. To je prikazano u tablici 1 u nastavku.

Nuspojave navedene u tablici 1 razvrstane su prema kategoriji učestalosti i klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave lijeka iz ključnih kliničkih ispitivanja**

|   | Linzagoliks<br>100 mg  | Linzagoliks<br>100 mg s ABT-om  | Linzagoliks<br>200 mg   | Linzagoliks<br>200 mg s ABT-om   |
|---|--|---|---|--|
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                            |  |   |   |  |
| Često   | Poremećaji raspoloženja <sup>a/*</sup>   | Poremećaji raspoloženja <sup>a/*</sup><br>Smanjenje libida                      | Poremećaji raspoloženja <sup>a/*</sup><br>Smanjenje libida                    | Poremećaji raspoloženja <sup>a/*</sup>   |
| Manje često   | Smanjenje libida   |   |   | Smanjenje libida   |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                          |  |   |   |  |
| Često   | Glavobolja   | Glavobolja  | Glavobolja  | Glavobolja   |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                                 |  |   |   |  |
| Vrlo često  | Navala vrućine   |   | Navala vrućine  |  |
| Često   |  | Navala vrućine  |   | Navala vrućine   |
| Manje često   | Hipertenzija   | Hipertenzija  | Hipertenzija  | Hipertenzija   |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         |  |   |   |  |
| Često   |  | Mučnina/povraćanje<br>Bol u gornjem dijelu abdomena                             | Mučnina/povraćanje<br>Konstipacija  | Mučnina/povraćanje   |
| Manje često   | Bol u gornjem dijelu abdomena  |   | Bol u gornjem dijelu abdomena   | Konstipacija   |
| <b>Poremećaj jetre i žuči</b>                               |  |   |   |  |
| Često   | Povišene vrijednosti enzima jetre*   | Povišene vrijednosti enzima jetre*  | Povišene vrijednosti enzima jetre*  | Povišene vrijednosti enzima jetre*   |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |  |   |   |  |
| Često   | Hiperhidroza   |   | Hiperhidroza<br>Noćno znojenje  |  |
| Manje često   | Noćno znojenje   |   |   | Noćno znojenje   |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> |  |   |   |  |
| Često   | Artralgija   | Smanjena mineralna gustoča kostiju*   | Artralgija<br>Smanjena mineralna gustoča kostiju*                             |  |
| Manje često   | Smanjena mineralna gustoča kostiju*  |   |   | Artralgija<br>Smanjena mineralna gustoča kostiju*  |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>            |  |   |   |  |
| Često   | Vaginalno krvarenje <sup>b/*</sup><br>Bol u zdjelici<br>Promjena obrasca menstrualnog krvarenja <sup>c/*</sup> | Vaginalno krvarenje <sup>b/*</sup><br>Bol u zdjelici                            | Vaginalno krvarenje <sup>b/*</sup><br>Bol u zdjelici<br>Vulvovaginalna suhoća | Vaginalno krvarenje <sup>b/*</sup><br>Bol u zdjelici<br>Promjena obrasca menstrualnog krvarenja <sup>c/*</sup> |
| Manje često   | Vulvovaginalna suhoća  | Vulvovaginalna suhoća<br>Promjena obrasca menstrualnog krvarenja <sup>c/*</sup> | Promjena obrasca menstrualnog krvarenja <sup>c/*</sup>                        |  |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        |  |   |   |  |
| Često   | Astenija   |   |   |  |
| Manje često   |  |   | Astenija  | Astenija   |

ABT: tableta estradiola od 1 mg i noretisteronacetata od 0,5 mg jednom dnevno

\*za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.4 i/ili 4.8, Opis odabranih nuspojava

<sup>a</sup>Poremećaji raspoloženja uključuju zabilježene promjene raspoloženja, afektivnu labilnost, emocionalne poremećaje, razdražljivost, promjene raspoloženja, anksioznost, napadaje panike, nervozu, depresiju, depresivno raspoloženje

<sup>b</sup>Vaginalno krvarenje obuhvaća zabilježeno vaginalno krvarenje, metroragiju, menoragiju, menometroragiju i krvarenje iz maternice

<sup>c</sup>Promjena obrasca menstrualnog krvarenja uključuje zabilježeno kašnjenje menstruacije, neredovite menstruacije i amenoreju

## Opis odabranih nuspojava

### *Poremećaji raspoloženja*

Najčešće zabilježena nuspojava poremećaja raspoloženja jest promjena raspoloženja, koja je zabilježena u do 2,5 % ispitanica u svim skupinama koje su primale linzagoliks. Afektivna labilnost i anksioznost zabilježene su u 0,6 % ispitanica koje su primale linzagoliks. Anksioznost je zabilježena samo u skupinama koje su primale dozu od 200 mg s ABT-om ili bez njega. Depresija i depresivno raspoloženje nisu zabilježene često. Najviše su 2 ispitanice u svakoj skupini koja je primala linzagoliks prijavile depresiju ili depresivno raspoloženje u kliničkim ispitivanjima 2. ili 3. faze. Posebne preporuke potražite u dijelu 4.4.

### *Povišene vrijednosti enzima jetre*

Zabilježena su asimptomatska povećanja razine enzima jetre, uglavnom alanin transaminaze i aspartat transaminaze (ALT i AST). Većina povećanja bila je niskog stupnja te se općenito vratila na normalne vrijednosti tijekom nastavka liječenja. Incidencija povećanja ALT-a i/ili AST-a u skupinama koje su primale linzagoliks bila je ispod 3 %. U otprilike 1 % ispitanica, razine ALT-a/AST-a povećale su se na najmanje 3 puta iznad gornje granice normale, pri čemu su najviša povećanja zabilježena pri primjeni linzagoliksa u dozi od 200 mg ili 200 mg s ABT-om. Nije opaženo istodobno povišenje vrijednosti bilirubina. Posebne preporuke potražite u dijelu 4.4.

### *Promjene mineralne gustoće kostiju*

#### Populacija bolesnica liječenih od fibroida maternice:

Učinak linzagoliksa na BMD procijenjen je snimanjem DXA. U dvama kliničkim ispitivanjima 3. faze opažene su promjene BMD-a ovisne o dozi i vremenu. Istodobnim uzimanjem ABT-a smanjen je gubitak BMD-a.

Promjene BMD-a bile su najizraženije pri dozi od 200 mg. Nakon šest mjeseci terapije, srednje vrijednosti smanjenja BMD-a u odnosu na početnu vrijednost od  $> 3\%$  i  $> 8\%$  u lumbalnom dijelu kralježnice zabilježene su u 55 % i 4 % bolesnica.

Nakon 12 mjeseci terapije linzagoliksom od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om, srednje vrijednosti smanjenja BMD-a u odnosu na početnu vrijednost od  $> 3\%$  i  $> 8\%$  u lumbalnom dijelu kralježnice zabilježene su u 38 % i 7 %, 16 % i 0 % te u 27 % i 1 % bolesnica.

#### Populacija bolesnica liječenih od endometrioze:

Nakon 6 mjeseci terapije preporučenom dozom linzagoliksa od 200 mg s ABT-om srednje vrijednosti smanjenja BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice od  $> 3\%$  i  $> 8\%$  u odnosu na početnu vrijednost zabilježene su u 14 % odnosno 0 % bolesnica. Nakon 12 mjeseci terapije linzagoliksom od 200 mg s ABT-om, srednje vrijednosti smanjenja BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice od  $> 3\%$  i  $> 8\%$  u odnosu na početnu vrijednost zabilježene su u 27 %, odnosno 2 % bolesnica (vidjeti tablicu 2).

**Tablica 2: Udio bolesnica s promjenom BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice od > 3 % i > 8 % u odnosu na početnu vrijednost nakon 6 mjeseci i 12 mjeseci liječenja u sklopu ispitivanja PRIMROSE 1 i 2 te EDELWEISS 3 i 6**

|  | PRIMROSE 1 i 2     |                             |                    |                             | EDELWEISS 3 i 6             |
|--|--------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|  | Linzagoliks 100 mg | Linzagoliks 100 mg s ABT-om | Linzagoliks 200 mg | Linzagoliks 200 mg s ABT-om | Linzagoliks 200 mg s ABT-om |
| <b>6 mjeseci liječenja</b>                         |                    |                             |                    |                             |                             |
| Postotak ispitanica (%) s BMD-om CfB > 3 % / > 8 % | 36 / 3             | 20 / 0                      | 55 / 4             | 26 / 1                      | 14 / 0                      |
| <b>12 mjeseci liječenja</b>                        |                    |                             |                    |                             |                             |
| Postotak ispitanica (%) s BMD-om CfB > 3 % / > 8 % | 38 / 7             | 16 / 0                      | -*                 | 27 / 1                      | 27 / 2                      |

ABT: tabletta estradiola od 1 mg i noretisteronacetata od 0,5 mg jednom dnevno, CfB (engl. *change from baseline*): promjena u odnosu na početnu vrijednost

\* Linzagoliks 200 mg ispitivan je do 6 mjeseci

Šest mjeseci nakon završetka liječenja, zabilježena su povećanja BMD-a i u populaciji s fibroidima maternice i u populaciji s endometriozom, što upućuje na djelomičan oporavak. Posebne preporuke potražite u dijelovima 4.2 i 4.4. Detaljne informacije o smanjenju BMD-a potražite u dijelu 5.1.

#### *Vaginalno krvarenje*

Tijekom liječenja linzagoliksom zabilježeno je vaginalno krvarenje (uključujući vaginalno krvarenje, krvarenje iz maternice, metroragiju, menoragiju i menometroragiju). U ispitivanjima u oboljelih od fibroida maternice najčešće nuspojave bile su vaginalno krvarenje, metroragija i menoragija, koje su zabilježene u 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) odnosno 5 (0,6 %) ispitanica liječenih linzagoliksom. Vaginalno krvarenje češće je zabilježeno u skupini ispitanica koje su primale dozu od 100 mg i 200 mg linzagoliksa s ABT-om (do 2,4 %) u usporedbi sa skupinama bez ABT-a (1 %). Metroragija je zabilježena u 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) i 4 (1,9 %) ispitanice u skupinama koje su primale 100 mg, 100 mg s ABT-om, 200 mg i 200 mg s ABT-om, a menoragija je zabilježena u 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) i 1 (0,5 %) ispitanice u skupinama koje su primale dozu linzagoliksa od 100 mg, 100 mg s ABT-om, 200 mg i 200 mg s ABT-om.

U ispitivanjima u oboljelih od endometrioze sigurnosni je profil potvrdio prethodno navedena opažanja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

#### **4.9 Predoziranje**

Nije prijavljen slučaj predoziranja.

U slučaju predoziranja, potrebno je pomno pratiti bolesnice, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

U žena koje uzimaju terapiju s istodobnim ABT-om, predoziranje estrogenom i progestinom može uzrokovati simptome povezane s hormonima koji mogu uključivati, ali nisu ograničeni na mučninu, povraćanje, osjetljivost grudi, bol u abdomenu, omamljenost, umor i krvarenje zbog ustezanja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori oslobođanja gonadotropina, ATK oznaka: H01CC04.

#### Mehanizam djelovanja

Linzagoliks je selektivni, nepeptidni antagonist receptora hormona koji oslobođa gonadotropin (GnRH), koji inhibira signalizaciju endogenog GnRH-a vezujući se kompetitivno na receptore GnRH-a u hipofizi, čime se modulira os hipotalamus-hipofiza-gonade.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Učinci na hipofizu i hormone jajnika*

Primjena linzagoliksa rezultira supresijom luteinizirajućeg hormona i hormona koji stimulira folikule, ovisnom o dozi lijeka, što dovodi do smanjene koncentracije estradiola i progesterona u krvi.

##### Populacija bolesnica liječenih od fibroida maternice:

U ispitivanjima 3. faze potpuna supresija serumskog estradiola (medijan < 20 pg/ml) uočena je uz linzagoliks u dozi od 200 mg od 4. do 24. tjedna. Djelomična supresija uočena je uz linzagoliks u dozi od 100 mg, 100 mg istodobno s ABT-om (navodi se kao „s ABT-om”) i 200 mg s ABT-om od 4. do 52. tjedna, s medijanom razina serumskog estradiola u rasponu od 20 do 60 pg/ml. Razine progesterona održale su se na ≤ 3,1 ng/ml u 83 % žena koje su primale linzagoliks u dozi od 200 mg tijekom 24 tjedna i 68 % žena koje su primale linzagoliks u dozi od 100 mg tijekom 52 tjedna te otprilike 90 % žena koje su primale linzagoliks u dozi od 100 mg s ABT-om ili 200 mg s ABT-om tijekom 52 tjedna.

##### Populacija bolesnica liječenih od endometrioze:

U bolesnica koje su primale 200 mg istodobno s ABT-om medijan razina serumskog estradiola bio je u rasponu od 20 do 60 pg/ml.

##### *Elektrofiziologija srca*

U jednom randomiziranom, placebom i aktivnom lijekom kontroliranom, otvorenom, unakrsnom temeljitu ispitivanju QTc intervala nakon primjene jedne doze ocijenjen je učinak linzagoliksa na QTc interval. Četrdeset i osam zdravih ispitanica primilo je dozu od 200 mg linzagoliksa (terapijska ciljana izloženost), dozu od 700 mg linzagoliksa (supraterapijska ciljana izloženost), dozu od 400 mg moksifloksacina (pozitivna kontrola) ili placebo s odgovarajućim periodom ispiranja. S dozama linzagoliksa od 200 mg i 700 mg utvrđen je marginalni učinak na produljenje QT intervala korigiranog prema broju otkucaja srca, s maksimalnom zabilježenom srednjom vrijednošću 3 sata nakon doze od 8,34 ms (90 % CI 6,44 – 10,23) odnosno 9,92 ms (90 % CI 8,03 – 11,81). Na temelju opsega produljenja QTc intervala, naknadnog modeliranja učinka koncentracije i QT podintervala (JTpeakc) smatra se da uočeni učinci nisu klinički relevantni. Na zdravim ispitanicama procijenjena je najviša očekivana koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u ispitivanju QT intervala, ne uzimajući u obzir povećanja izloženosti nevezanom linzagoliksu zbog postojećih poremećaja (vidjeti dio 5.2).

##### *Promjene u parametrima lipida*

Razine lipida natašte (HDL, LDL i ukupni kolesterol te trigliceridi) procjenjivane su svaka tri mjeseca od početka liječenja linzagoliksom do 3 mjeseca nakon liječenja. Došlo je do porasta razine LDL kolesterola,

HDL kolesterola i triglicerida u svim skupinama koje su primale linzagoliks (obično manje od 15 % u slučaju LDL-a i manje od 20 % u slučaju triglicerida), a povećanja su općenito bila veća za monoterapiju linzagoliksom. Ta su povećanja bila očita od 12. tjedna, a parametri lipida općenito su se stabilizirali nakon 52 tjedna liječenja. Nakon prekida liječenja linzagoliksom, razine lipida pokazale su znakove povratka na početne vrijednosti 12 tjedana nakon prekida liječenja, ali su i dalje ostale blago povišene u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Populacija bolesnica liječenih od fibroida maternice:

Djelotvornost lijeka Yselty procijenjena je u dvama ispitivanjima 3. faze, tj. randomiziranim, dvostruko slijepim i placebom kontroliranim ispitivanjima PRIMROSE 1 i PRIMROSE 2, u kojima je sudjelovalo 511 odnosno 501 ispitаницa. Ispitivanje PRIMROSE 1 provedeno je u SAD-u, a ispitivanje PRIMROSE 2 provedeno je prvenstveno u Europi, pri čemu je oko 10 % ispitаницa bilo iz SAD-a. Ispitivanja su u osnovi imala plan ponavljanja s 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja bolesnica nakon liječenja. Nema podataka o djelotvornosti ili sigurnosti liječenja duljeg od 52 tjedna.

Bolesnice koje su ispunjavale uvjete imale su obilno menstrualno krvarenje (engl. *heavy menstrual bleeding*, HMB: > 80 ml menstrualnog krvarenja [engl. *menstrual blood loss*, MBL]/ciklus) i miomatoznu maternicu s najmanje jednim fibroidom  $\geq 2$  cm potvrđenim ultrazvukom i bez mioma  $> 12$  cm. MBL je mjerjen metodom alkalnog hematina.

Srednja vrijednost dobi žena bila je 42 godine (raspon od 20 do 58 godina), a srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je  $29,9 \text{ kg/m}^2$  (raspon od 16,8 do 58,6). Oko 34,5 % žena bile su crnkinje, 63,5 % bjelkinje, a 2 % ostalih rasa. Uz HMB, najčešće zabilježeni simptomi bili su bol u abdomenu (67,9 % ispitаницa), pritisak u abdomenu (52,5 %), menstruacija koja traje dulje od uobičajene (50,4 %), bol u donjem dijelu leđa (50,2 %), povećana učestalost mokrenja (34,5 %) i bol tijekom spolnog odnosa (27,7 %). Medijan volumena maternice iznosio je  $241 \text{ cm}^3$  (raspon od 32 do  $2075 \text{ cm}^3$ ), a medijan volumena fibroida bio je  $53 \text{ cm}^3$  (raspon od 0 do  $1142 \text{ cm}^3$ ). Gotovo sve žene (99,7 %) imale su najmanje jedan fibroid dužine  $\geq 2$  cm, a 97,5 % njih imalo je FIGO (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) klasifikaciju od 1 do 6.

Ispitanice su randomizirane na primanje jedne od pet terapija: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg s istodobnom primjenom ABT-a (estradiol 1 mg / noretisteronacetat 0,5 mg, navodi se kao „s ABT-om“) ili Yselty 200 mg s ABT-om, a sve se uzimaju jednom dnevno. Randomizirane ispitанице koje su primale placebo ili Yselty u dozi od 200 mg prebačene su na dozu lijeka Yselty od 200 mg s ABT-om nakon 24 tjedna, osim u ispitivanju PRIMROSE 1, u kojem je 50 % ispitаницa koje su primale placebo nastavilo primati placebo do 52. tjedna.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je odgovor na terapiju, definiran kao MBL od  $\leq 80$  ml i smanjenje od  $\geq 50$  % u odnosu na početnu vrijednost tijekom posljednjih 28 dana prije 24. tjedna. Liječenje lijekom Yselty uz ABT ili bez njega dovelo je do većeg udjela ispitаницa sa smanjenim MBL-om u 24. tjednu u usporedbi s placebom. Postotak ispitаницa koje su odgovorile na liječenje iznosio je 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % i 75,5 % s lijekom Yselty u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om, 200 mg i 200 mg s ABT-om, u ispitivanju PRIMROSE 1 te 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % i 93,9 % u ispitivanju PRIMROSE 2 (tablica 3). U 52. tjednu postotak ispitаницa koje su odgovorile na liječenje iznosio je 57,4 %, 79,9 % i 87,9 % s lijekom Yselty u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om u ispitivanju PRIMROSE 1 te 53,2 %, 91,3 % i 91,6 % u ispitivanju PRIMROSE 2.

**Tablica 3: Ispitanice koje su odgovorile na liječenje (bolesnice sa smanjenim menstrualnim krvarenjem) nakon 24 tjedna**

| Ispitivanje        | PRIMROSE 1 |                   |                   |                   |                   | PRIMROSE 2        |                   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Liječenje          | 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                |                   |
| Postotak (95 % CI) |            | 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) |

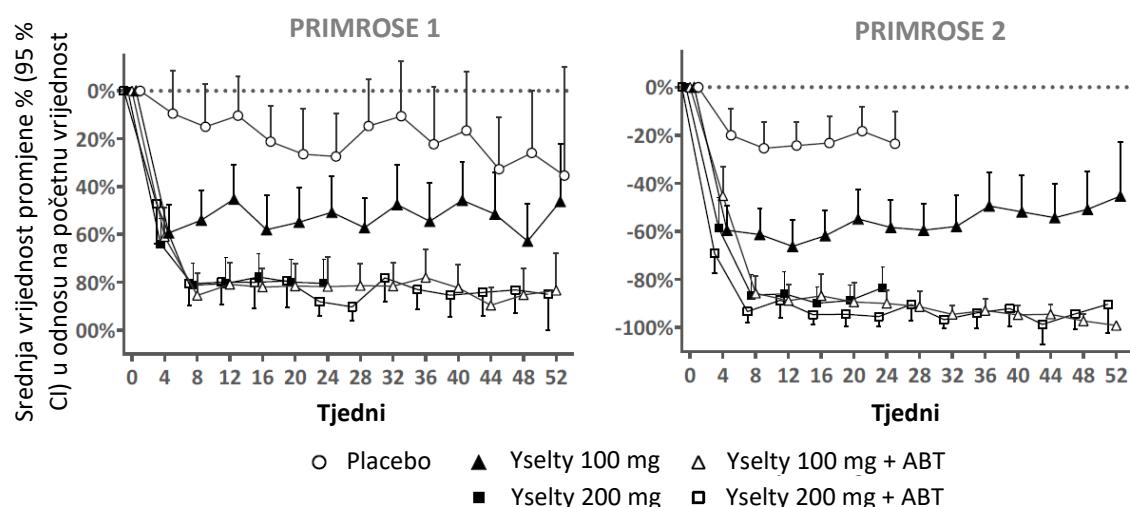
<sup>1</sup> Ispitanice koje su odgovorile na liječenje bile su žene s MBL-om od  $\leq 80$  ml i  $\geq 50\%$  smanjenja u odnosu na početnu vrijednost

<sup>2</sup> Clopper-Pearson 95 % CI. p-vrijednosti  $\leq 0,003$  za omjer izgleda u odnosu na placebo iz testa Cochran-Mantel-Haenszel s rasom kao faktorom stratifikacije.

ABT: estradiol 1 mg / noretisteronacetat 0,5 mg

Srednja vrijednost postotka smanjenja MBL-a tijekom vremena prikazana je na slici 1. Liječenje lijekom Yselty u dozi od 100 mg postiglo je maksimalni učinak od oko 60 % smanjenja MBL-a za 4 tjedna. Liječenje lijekom Yselty od 100 mg s ABT-om ili od 200 mg s ABT-om ili bez njega postiglo je maksimalni učinak smanjenja MBL-a od oko 80 % do 95 % za osam tjedana. Ta su se smanjenja održala do 52 tjedna.

**Slika 1: Srednja vrijednost postotka promjene u menstrualnom krvarenju za svako 28-dnevno razdoblje do 52. tjedna**



U oba ključna ispitivanja 3. faze opažena su poboljšanja u sekundarnim mjerama ishoda nakon 24 tjedna u skupinama koje su primale lijek Yselty u usporedbi s placebom (tablica 4), uključujući povećani udio ispitanica koje su postigle amenoreju, niže rezultate na ljestvici boli, više razine hemoglobina u anemičnih bolesnica (< 12 g/dl na početku liječenja) i povećane ocjene kvalitete života povezane sa zdravlјem. Ta su poboljšanja bila izraženija pri primjeni lijeka Yselty u dozi od 200 mg (s ABT-om ili bez njega) i pri primjeni lijeka Yselty u dozi od 100 mg s ABT-om u usporedbi s primjenom lijeka Yselty u dozi od 100 mg.

Poboljšanja u sekundarnim mjerama ishoda u 24. tjednu općenito su se održala nakon 52 tjedna u skupinama koje su primale lijek Yselty u dozi od 100 mg s ABT-om i bez njega te lijek Yselty u dozi od 200 mg s ABT-om. Volumeni maternice i fibroida značajno su se i postojano smanjivali nakon 24 tjedna samo u skupini koja je primala lijek Yselty u dozi od 200 mg bez ABT-a. U ispitivanjima PRIMROSE 1 i 2 volumeni maternice smanjeni su za 31 %, odnosno 43 %, a volumeni fibroida

smanjeni su za 43 %, odnosno 49 %. Srednje vrijednosti volumena maternice i fibroida povećale su se prema početnim vrijednostima volumena kada je ABT dodan nakon šest mjeseci liječenja lijekom Yselty u dozi od 200 mg bez ABT-a.

**Tablica 4: Sekundarne mjere ishoda u 24. tjednu**

| Ispitivanje   | Liječenje | PRIMROSE 1           |                      |                      |                      | PRIMROSE 2           |                     |                      |                      |                      |                      |
|---|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|   |           | Placebo              | Yselty               |                      |                      | Placebo              | Yselty              |                      |                      |                      |                      |
|   |           |                      | 100 mg               | 100 mg + ABT         | 200 mg               |                      | 100 mg              | 100 mg + ABT         | 200 mg + ABT         |                      |                      |
| N   |           | 103                  | 94                   | 107                  | 105                  | 102                  | 97                  | 101                  | 103                  | 98                   |                      |
| Postotak ispitanica s amenorejom (95 % CI) <sup>1</sup>   |           | 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)    |
| Srednja vrijednost promjene u razinama hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost – g/dl (SD, n) <sup>2</sup>     |           | 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)      |
| Procijenjena srednja vrijednost promjene rezultata za bol u odnosu na početnu vrijednost (95 % CI) <sup>3</sup>   |           | -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) |
| Procijenjena srednja vrijednost omjera u odnosu na početnu vrijednost volumena maternice (95 % CI)                |           | 1,02 (0,91; 1,15)    | 0,83 (0,74; 0,94)    | 1,06 (0,94; 1,20)    | 0,69 (0,62; 0,77)    | 0,92 (0,82; 1,03)    | 1,04 (0,92; 1,17)   | 0,85 (0,75; 0,96)    | 0,88 (0,77; 0,99)    | 0,57 (0,50; 0,64)    | 0,80 (0,71; 0,91)    |
| Procijenjena srednja vrijednost omjera u odnosu na početnu vrijednost volumena fibroida (95 % CI)                 |           | 0,95 (0,75; 1,19)    | 0,75 (0,60; 0,94)    | 0,98 (0,77; 1,24)    | 0,57 (0,46; 0,70)    | 0,88 (0,70; 1,09)    | 1,04 (0,84; 1,29)   | 0,85 (0,68; 1,06)    | 0,93 (0,75; 1,17)    | 0,51 (0,41; 0,63)    | 0,79 (0,63; 0,99)    |
| Procijenjena srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u rezultatu HRQL-a (95 % CI) <sup>4</sup> |           | 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)    |

<sup>1</sup>Amenoreja je definirana kao nepostojanje menstrualne krvi uočene metodom alkalnog hematina (ne uključujući točkasto krvarenje ili MBL < 1 do 3 ml) tijekom 35 dana i do kraja liječenja u trajanju do 24 tjedna

<sup>2</sup> U ispitanica s početnom anemijom (hemoglobin < 12 g/dl). n predstavlja broj žena s podatcima koji ne nedostaju u 24 tjedna

<sup>3</sup> Bol je procijenjena s pomoću ljestvice numeričkih ocjena od 0 do 10.

<sup>4</sup> Ocjena kvalitete života povezane sa zdravljem (engl. *The Health-Related Quality of Life score*, HRQL score) dio je validiranog upitnika Simptomi fibroida maternice – kvaliteta života (engl. *Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life*, UFS-QoL). Rezultat je od 0 do 100, a viši rezultat upućuje na bolju kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Početni rezultat bio je otprilike 40.

ABT: estradiol 1 mg/noretisteronacetat 0,5 mg; standardna devijacija SD; interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*) CI

### *Mineralna gustoća kostiju*

BMD je procijenjen na temelju snimanja DXA na početku liječenja, tijekom liječenja (24. i 52. tjedan) i šest mjeseci nakon završetka liječenja (76. tjedan). Ispitanice sa značajnim rizikom od osteoporoze, s poviješću poznate osteoporoze ili drugim metaboličkim bolestima kostiju isključene su iz ispitivanja PRIMROSE 1 i PRIMROSE 2.

Srednja vrijednost postotka smanjenja BMD-a zabilježena u 24. i 52. tjednu ovisila je o dozi i vremenu te je smanjen istodobnom primjenom ABT-a (tablica 5.).

Nakon 24 tjedna promjena BMD-a bila je najizraženija u ispitanica koje su imale potpunu supresiju estradiola pri primjeni lijeka Yselty u dozi od 200 mg (-3,70 %). Ta terapija nije trajala više od šest mjeseci (vidjeti dio 4.2). Promjene su bile manje izražene u ispitanica koje su primale druge terapije: -1,99 % sa 100 mg lijeka Yselty, -0,96 % sa 100 mg lijeka Yselty s ABT-om i -1,13 % s 200 mg lijeka Yselty s ABT-om.

Nakon 52 tjedna srednja vrijednost postotka promjena u odnosu na početnu vrijednost upućivala je na smanjenu stopu gubitka BMD-a: -2,36 % s lijekom Yselty u dozi od 100 mg, -0,93 % s lijekom Yselty u dozi od 100 mg s ABT-om i -1,61 % s lijekom Yselty u dozi od 200 mg s ABT-om. Stupanj gubitka BMD-a izazvanog terapijom u toj populaciji koji se smatrao klinički značajnim nije dobro utvrđen i ovisit će o pojedinačnim bolesnicama, ali općenito gledajući, gubitke BMD-a od otprilike 3 % ili više treba preispitati i pomno pratiti. Važno je uzeti u obzir individualnu početnu vrijednost BMD-a u bolesnica, njihovu dob i ukupni rizik od osteoporoze prilikom donošenja procjene o individualnom gubitku BMD-a te omjer koristi i rizika od nastavka terapije.

Nakon 24 tjedna od prestanka liječenja, većina bolesnica imala je potpuni ili djelomični oporavak BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice: 53 %, 52 % i 64 % za lijek Yselty u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om u ispitivanju PRIMROSE 1 te 59 %, 80 % i 67 % za lijek Yselty u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om u ispitivanju PRIMROSE 2.

Opseg i stopa gubitka BMD-a u liječenju ispitanica nakon 12 mjeseci trenutačno nisu poznati.

**Tablica 5: Srednja vrijednost postotka promjene u odnosu na početnu vrijednost (CfB) BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice nakon 24 tjedna i 52 tjedna liječenja u ispitivanjima PRIMROSE 1 i 2**

|                                   | Placebo     | Yselty<br>100 mg | Yselty<br>100 mg+ABT | Yselty<br>200 mg* | Yselty<br>200 mg+ABT |
|-----------------------------------|-------------|------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| <b>24 tjedna liječenja</b>        |             |                  |                      |                   |                      |
| Broj ispitanica                   | 130         | 121              | 122                  | 138               | 127                  |
| Srednja vrijednost postotka CfB-a | 0,46        | -1,99            | -0,96                | -3,70             | -1,13                |
| 95 % CI                           | 0,06; 0,85  | -2,47; -1,50     | -1,45; -0,48         | -4,18; -3,22      | -1,60; -0,66         |
| <b>52 tjedna liječenja</b>        |             |                  |                      |                   |                      |
| Broj ispitanica                   | 19          | 93               | 84                   | -                 | 97                   |
| Srednja vrijednost postotka CfB-a | -0,83 **    | -2,36            | -0,93                | -                 | -1,61                |
| 95 % CI                           | -2,08; 0,42 | -3,10; -1,63     | -1,40; -0,47         | -                 | -2,22; -0,99         |

\* Lijek Yselty u dozi od 200 mg ispitivan je do 6 mjeseci.

\*\* Placebo se upotrebljavao do 12 mjeseci u ispitivanju PRIMROSE 1.

### Populacija bolesnica liječenih od endometrioze:

Djelotvornost lijeka Yselty procijenjena je u jednom randomiziranom, dvostruko slijepom i placebom kontroliranom ispitivanju 3. faze u koje su bile uključene 484 žene liječene do 6 mjeseci. Od njih je 356 žena sudjelovalo u nastavku kliničkog ispitivanja Edelweiss 6 tijekom još 6 mjeseci liječenja. Tijekom razdoblja praćenja nakon liječenja, bez primanja lijeka, u trajanju od 6 mjeseci procijenjeno je zadržavanje djelotvornosti tijekom dugoročnog liječenja.

Ovo ispitivanje primarno je provedeno u Europi, s otprilike 10 % bolesnica iz SAD-a.

Bolesnice koje su ispunjavale uvjete bile su žene u premenopauzi u dobi od 18 do 49 godina (uključivo) s kirurški potvrđenom zdjeličnom endometriozom te s umjerenim do teškim bolovima zbog endometrioze.

Srednja vrijednost (SD) vremena do postavljanja dijagnoze endometrioze bila je 5,20 (4,24) godina. Najčešće prijavljeni simptomi, osim bolova u zdjelici, bili su dispareunija (88,0 %), diskezija (51,0 %) i dizurija (26 %). Na početku ispitivanja, 30 % bolesnica imalo je adenomiozu, a 18,2 % žarišta rektovaginalne endometrioze.

Većina ispitivane populacije u ispitivanju EDELWEISS 3 prijavila je prethodne operacije/postupke za liječenje endometrioze prije uključivanja u ispitivanja EDELWEISS. Prethodno konzervativno liječenje sastojalo se od primjene analgetika za bolove u zdjelici, uključujući opioide. Najčešće prijavljeno ostalo farmakološko liječenje endometrioze uključivalo je primjenu dienogesta, oralnih hormonskih kontraceptiva i agoniste GnRH.

Bolesnice su randomizirane na jednu od 3 terapije: placebo (N=162), Yselty 75 mg (N=160) i Yselty 200 mg s ABT-om (izraz „s ABT-om“ odnosi se na estradiol 1 mg / noretisteronacetat 0,5 mg) (N=162), koje su se sve uzimale jednom dnevno. Bolesnice koje su prešle u nastavak ispitivanja tijekom dodatnih su 6 mjeseci nastavile uzimati isti terapijski režim od 75 mg i 200 mg s ABT-om, samo su bolesnice koje su prvotno bile randomizirane na placebo pri prelasku rerandomizirane na Yselty 75 mg ili Yselty 200 mg s ABT-om u omjeru 1:1. Zatim su sve bolesnice nakon liječenja praćene još 6 mjeseci tijekom kojih nisu primale lijek kako bi se procijenila trajnost djelotvornosti tijekom dugoročnog liječenja.

Dvije primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su klinički značajno slabija dismenoreja (engl. *dysmenorrhea*, DYS) i blaži bolovi u zdjelici koji nisu povezani s menstruacijom (engl. *non menstrual pelvic pain*, NMPP) tijekom posljednjih 28 dana randomiziranog liječenja i sve do posjeta u 3. mjesecu zajedno sa stabilnom ili smanjenom primjenom analgetika. To je bilo definirano kao ublažavanje bolova kod dismenoreje u odnosu na početne za 1,10 ili više te kao ublažavanje bolova u zdjelici koji nisu povezani s menstruacijom u odnosu na početne za 0,80 ili više, u oba slučaja mjereno verbalnom ocjenskom ljestvicom (engl. *verbal rating scale*, VRS) s kategorijama od 0 (bez bolova) do 3 (jaki bolovi) pomoću elektroničkog dnevnika.

Liječenje lijekom Yselty 200 mg s ABT-om dovelo je do statistički značajnog smanjenja obje primarne mjere ishoda DYS i NMPP sa stabilnom ili smanjenom primjenom analgetika (vidjeti tablicu 6).

**Tablica 6: Smanjenje DYS i NMPP (VRS) u 3., 6. i 12. mjesecu – analiza bolesnica s odgovorom (Edelweiss 3, FAS i Edelweiss 6, TEAS)**

| Ispitivanje                           | EDELWEISS 3 |                  |           |                  | EDELWEISS 6      |
|---------------------------------------|-------------|------------------|-----------|------------------|------------------|
|                                       | 3. mjesec   |                  | 6. mjesec |                  | 12. mjesec       |
| Terapija                              | Placebo     | LGX 200 mg + ABT | Placebo   | LGX 200 mg + ABT | LGX 200 mg + ABT |
| Nobs                                  | 159         | 156              | 115       | 122              | 111              |
| <b>Bolesnice s odgovorom za DYS</b>   |             |                  |           |                  |                  |
| Postotak bolesnica s odgovorom        | 23,5        | 72,9             | 23,5      | 80,0             | 91,0             |
| OR naspram placebo                    | -           | 8,80             | -         | 12,98            | -                |
| 97,5 % CI                             | -           | 4,86; 15,91      | -         | 7,00; 24,06      | -                |
| <b>Bolesnice s odgovorom za NMPP*</b> |             |                  |           |                  |                  |
| Postotak bolesnica s odgovorom        | 30,9        | 47,3             | 38,5      | 57,1             | 67,6             |
| OR naspram placebo                    | -           | 2,01             | -         | 2,13             | -                |
| 97,5 % CI                             | -           | 1,18; 3,42       | -         | 1,26; 3,60       | -                |

ABT (engl. *add-back therapy*) = hormonska dodatna terapija; DYS (engl. *dysmenorrhea*) = dismenoreja; LGX (engl. *linzagolix*) = linzagoliks; NMPP (engl. *non-menstrual pelvic pain*) = bolovi u zdjelici koji nisu povezani s menstruacijom; VRS (engl. *verbal rating scale*) = verbalna ocjenska ljestvica; Nobs (engl. *patients with observed data at this timepoint*) = broj bolesnika u kojih je podatak opažen u određenoj vremenskoj točki; OR (engl. *odds ratio*) = omjer izgleda; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

\*Smanjenje za 1,1 za DYS (odnosno 0,8 za NMPP) srednje vrijednosti rezultata za bolove u zdjelici unutar zadnjih 28 dana prije 3. mjeseca ili prekida liječenja te stabilna ili smanjena primjena analgetika za endometriozu unutar istog kalendarskog razdoblja.

Statistički značajno smanjenje u skupini koja je primala linzagoliks 200 mg s ABT-om u odnosu na skupinu koja je primala placebo u 6. mjesecu uočeno je za sljedeće sekundarne mjere ishoda: DYS (VRS), NMPP (VRS), diskeziju (NRS), ukupne bolove u zdjelici (engl. *overall pelvic pain*, OPP) (NRS) i sposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti mjereno dijelom upitnika EHP-30 koji se odnosi na bolove, vidjeti tablicu 7.

**Tablica 7: Sažetak analiza sekundarnih mjeri ishoda u 6. mjesecu**

| Mjere ishoda                 | Placebo (N=162)         | LGX 200 mg + ABT (N=162) | Razlika u odnosu na PBO (97,5 % CI) |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
|                              | LSM (95 % CI)           | LSM (95 % CI)            |                                     |
| CfB za DYS (VRS)             | -0,66 (-0,79; -0,53)    | -1,83 (-1,96; -1,70)     | -1,17 (-1,38; -0,97)                |
| CfB za NMPP (VRS)            | -0,66 (-0,77; -0,56)    | -0,92 (-1,03; -0,82)     | -0,26 (-0,43; -0,09)                |
| CfB za diskeziju (NRS)       | -1,41 (-1,71; -1,12)    | -1,99 (-2,29; -1,70)     | -0,58 (-1,05; -0,11)                |
| CfB za OPP (NRS)             | -2,19 (-2,55; -1,84)    | -3,39 (-3,74; -3,03)     | -1,19 (-1,77; -0,62)                |
| CfB za EHP-30 dio o bolovima | -19,47 (-22,66; -16,28) | -35,60 (-38,73; -32,48)  | -16,13 (-21,24; -11,02)             |

CfB (engl. *change from baseline*) = promjena u odnosu na početnu vrijednost; DYS (engl. *dysmenorrhoea*) = dismenoreja; NMPP (engl. *non-menstrual pelvic pain*) = bolovi u zdjelici koji nisu povezani s menstruacijom; NRS (engl. *numeric rating scale*) = numerička ocjenska ljestvica; OPP (engl. *overall pelvic pain*) = ukupni

bolovi u zdjelici; VRS (engl. *verbal rating scale*) = verbalna ocjenska ljestvica; EHP-30 (engl. *Endometriosis Health Profile-30*) = upitnik za procjenu zdravstvenog profila kod endometrioze; LGX (engl. *linzagolix*) = lizangoliks; LSM (engl. *least square mean* = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata Rezultati su izračunati kao srednja vrijednost svakodnevnih procjena posljednjih 28 dana prije 6. mjeseca ili prekida liječenja.

Trajinost djelotvornosti procijenjena je u skupini koja je primala lizangoliks 200 mg s ABT-om budući da su te bolesnice nastavile s istim režimom doziranja između 6. i 12. mjeseca.

#### *Mineralna gustoća kostiju*

BMD je procijenjen na temelju snimanja DXA na početku liječenja, tijekom liječenja (u 6. i 12. mjesecu) i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnice sa značajnim rizikom od osteoporoze, s anamnezom osteoporoze, s poznatom osteoporozom ili drugim metaboličkim bolestima kostiju bile su isključene iz ovih ispitivanja.

Za preporučeni režim doziranja lizangolika od 200 mg s ABT-om srednja vrijednost postotka promjene BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice od početne vrijednosti do 6. mjeseca iznosila je - 0,79 %. U ispitanika čija su očitana snimanja DXA bila dostupna na početku te u 12. mjesecu ispitivanja, srednja vrijednost postotka promjene u tom razdoblju iznosila je - 1,10 % (tablica 8).

**Tablica 8: Srednja vrijednost postotka promjene BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice od početne vrijednosti do 6. i 12. mjeseca**

|                                    |  | <b>EDELWEISS 3 i 6</b>    |                                    |
|------------------------------------|--|---------------------------|------------------------------------|
|                                    |  | <b>Placebo</b><br>N = 162 | <b>LGX 200 mg + ABT</b><br>N = 162 |
| <b>6 mjeseci liječenja</b>         |  |                           |                                    |
| Broj bolesnica                     |  | 123                       | 132                                |
| Srednja vrijednost postotka<br>CfB |  | 0,77                      | -0,79                              |
| 95 % CI                            |  | 0,40; 1,14                | -1,15; -0,43                       |
| <b>12 mjeseci liječenja</b>        |  |                           |                                    |
| Broj bolesnica                     |  | -                         | 86                                 |
| Srednja vrijednost postotka<br>CfB |  | -                         | -1,10                              |
| 95 % CI                            |  | -                         | -1,79; -0,41                       |

LGX (engl. *linzagolix*) = lizangoliks

CfB (engl. *change from baseline*) = promjena u odnosu na početnu vrijednost

#### *Učinci na endometrij*

Biopsije endometrija provedene su u podskupini bolesnica na početku ispitivanja, u 24. i 52. tjednu kao dio procjene sigurnosti u ispitivanjima 3. faze. Rezultati nisu pokazali nikakve razloge za zabrinutost u pogledu sigurnosti.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Yselty u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju endometrioze i leiomoma maternice (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg ili 200 mg linzagoliks se brzo apsorbira, pri čemu se  $C_{max}$  javlja približno dva sata nakon primjene. Linzagoliks pokazuje farmakokinetiku linearno ovisnu o dozi i nema relevantne akumulacije u stanju dinamičke ravnoteže.

Čini se da primjena linzagoliksa (200 mg) uz obrok s visokim udjelom masti odgađa i blago smanjuje vršne koncentracije u plazmi, što je u skladu s odgođenim pražnjenjem želuca nakon obroka s visokim udjelom masti, ali nije imala učinka na opseg izloženosti. Ne smatra se da je od kliničkog značaja.

### Distribucija

Linzagoliks je bio visoko vezan (> 99 %) na proteine plazme, posebno na albumin, i nije ulazio u crvene krvne stanice. Volumen distribucije ( $V_d/F$ ) nakon 7 uzastopnih dana peroralne primjene linzagoliksa u dozi od 100 mg ili 200 mg iznosio je 11,067 L (CV: 20,4 %) i 11,178 L (CV: 11,8 %).

### Biotransformacija

Profiliranjem i identifikacijom metabolita linzagoliksa kvantificirano je do 7 metabolita u plazmi, urinu i fecesu. Dominantna komponenta u profilima ljudske plazme bio je nepromijenjeni linzagoliks. Slično tome, linzagoliks je bio glavna komponenta u urinu i jedna od glavnih komponenti u fecesu. Svi metaboliti u plazmi bili su prisutni pri manje od 10 % ukupne izloženosti povezane s linzagoliksom.

### Eliminacija

Nakon višestrukih doza linzagoliksa,  $t_{1/2}$  linzagoliksa iznosio je otprilike 15 sati. Linzagoliks se uglavnom izlučivao urinom, a otprilike jedna trećina eliminirana je fecesom. Nakon primjene višestrukih doza linzagoliksa od 100 mg i 200 mg, geometrijska srednja vrijednost prvidnog klirensa linzagoliksa ( $CL/F$ ) iznosila je 0,522 l/h (CV: 20,1 %) i 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

### Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike upućuje na to da dob nema značajan učinak na izloženost linzagoliksu. Analiza je pokazala da su crnkinje imale smanjenje  $CL/F$  od 22,5 % u odnosu na bjelkinje; međutim, sigurnosni profil linzagoliksa između crnkinja i bjelkinja bio je sličan.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike utvrđeno je da tjelesna težina utječe na farmakokinetiku linzagoliksa. Procijenjeno je da je vrijednost  $CL/F$  u bolesnica tjelesne težine 52,7 kg (5. percentil) za otprilike 19,2 % niža, a u bolesnica tjelesne težine 112 kg (95. percentil) za otprilike 42 % viša nego u bolesnica tjelesne težine 70 kg. Međutim, analize podskupina podataka iz ključnih ispitivanja 3. faze nisu upućivale na klinički relevantne razlike u pogledu sigurnosti i djelotvornosti te se ne preporučuje prilagodba doze.

### Oštećenje funkcije jetre

Kliničko ispitivanje provedeno na ispitnicama s oštećenjem funkcije jetre (blagim: Child-Pugh stadij A, umjerenim: Child-Pugh stadij B i teškim: Child-Pugh stadij C) nije otkrilo nikakav relevantan učinak na ukupnu izloženost linzagoliksu u plazmi nakon primjene jedne doze linzagoliksa od 200 mg. Blago i umjereni oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na nevezanu frakciju linzagoliksa; u bolesnica s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu bile potrebne prilagodbe doze lijeka Yselty (vidjeti dio 4.2). Yselty se ne smije primjenjivati u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) jer su zabilježene 2 do 3 puta veće srednje vrijednosti izloženosti nevezanom linzagoliksu (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kliničko ispitivanje provedeno na ispitanicama s oštećenjem funkcije bubrega (blaga, umjerena, teška i terminalna bubrežna bolest), pri čemu je brzina glomerularne filtracije (GFR) procijenjena klirensem kreatinina, nije pokazalo relevantan učinak na ukupnu izloženost linzagoliksu u plazmi nakon primjene jedne doze linzagoliksa od 200 mg.  $C_{max}$ ,  $AUC_{u0-t}$  i  $AUC_{u0-inf}$  nevezanog linzagoliksa u plazmi povećani su za 30 %, 32 % i 33 % u bolesnica s blagim oštećenjem bubrega u usporedbi sa zdravim ispitanicama s normalnom funkcijom bubrega. Budući da se ne može isključiti mogući sigurnosni rizik kod dugoročne primjene, liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje nuspojava u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Međutim, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Yselty se ne smije primjenjivati u žena s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnom bubrežnom bolesti jer su uočene približno 1,5 puta veće vrijednosti (kod umjerenog) i dvostruko veće (kod teškog oštećenja funkcije bubrega i terminalne bubrežne bolesti) srednje vrijednosti izloženosti nevezanom linzagoliksu (vidjeti dio 4.4).

### **5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene**

#### *Reproaktivna i razvojna toksičnost*

Zbog svojeg mehanizma djelovanja linzagoliks je u ispitivanjima plodnosti štakora spriječio začeće i smanjio stopu implantacije te je doveo do smrtnosti embrija i fetusa, gubitka cijelog legla ili prekida trudnoće u ispitivanjima embrija i fetusa u štakora i kunića.

U ispitivanju na štakorima nisu primijećeni teratogeni učinci ni štetni učinci na prenatalni i postnatalni razvoj.

Razine doze od 100 mg/kg i 3 mg/kg linzagoliksa pokazale su se kao razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za reproduktivnu funkciju i razvoj embrija i fetusa u glavnim ispitivanjima razvoja embrija u štakora i kunića (što odgovara dozi 5,9 odnosno 0,004 puta maksimalna preporučena doza za ljude na temelju AUC-a).

#### *Laktacija*

Pokazalo se da se linzagoliks izlučuje u mlijeko štakora. Do 96 sati nakon primjene koncentracija radioaktivnosti bila je niža u mlijeku nego u plazmi (manje od 0,3 puta).

#### *Mutagenost*

Standardni skup *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nije dao nikakav dokaz mutagenog ili klinički relevantnog genotoksičnog potencijala lijeka.

#### *Kancerogenost*

Kancerogena svojstva linzagoliksa procijenjena su u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim miševima Tg RasH2. Nije bilo dokaza o kancerogenosti izazvanoj linzagoliksom do najviše doze od 500 mg/kg (što odgovara dozi 13,2 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC-a).

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, povećana incidencija adenokarcinoma endometrija maternice uočena je u skupinama koje su primale srednju (50 mg/kg) i visoku dozu (500 mg/kg) (što odgovara dozi 6,8 i 9,6 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC-a), a neznatno povećanje učestalosti adenokarcinoma mlječnih žljezda primijećeno je samo pri srednjoj dozi (50 mg/kg) (6,8 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC-a). Klinička relevantnost ovih nalaza i dalje je nepoznata.

Smatra se da su nekancerogeni histopatološki nalazi u jajniku i maternici (miševi) ili jajniku i ženskoj mlječnoj žljezdi (štakori) povezani s farmakološkim djelovanjem linzagoliksa.

## **6. FARMACEUTSKI PODATCI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična

Djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza

Hidroksipropilceluloza

Umreženi karmelozanatrij

Magnezijev stearat

#### Film ovojnica

Makrogolpoli(vinilni alkohol) graftirani kopolimer (E1209)

Talk (E553b)

Titanijev dioksid (E171)

Žuti željezov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC-PVDC/aluminijski blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta po blisteru.

Veličina pakiranja od 28 filmom obloženih tableta (dva blistera s 14 filmom obloženih tableta) ili 84 filmom obložene tablete (šest blistera s 14 filmom obloženih tableta) po kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. lipnja 2022

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UCINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Europske unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kartonska kutija za filmom obložene tablete od 100 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Yselty 100 mg filmom obložene tablete  
linzagoliks

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 100 mg linzagoliksa (u obliku linzagolikskolinijeve soli).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktuzu. Dodatne informacije potražite u uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1606/001 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/21/1606/003 84 filmom obložene tablete

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Yselty 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister za filmom obložene tablete od 100 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Yselty 100 mg tablete  
linzagoliks

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Theramex

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. DRUGO**

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kartonska kutija za filmom obložene tablete od 200 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Yselty 200 mg filmom obložene tablete  
linzagoliks

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 200 mg linzagoliksa (u obliku linzagolikskolinijeve soli).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktuzu. Dodatne informacije potražite u uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1606/002 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/21/1606/004 84 filmom obložene tablete

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Yselty 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister za filmom obložene tablete od 200 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Yselty 200 mg tablete  
linzagoliks

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Theramex

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

### **Yselty 100 mg filmom obložene tablete linzagoliks**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži za Vas važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Yselty i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yselty
3. Kako uzimati Yselty
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yselty
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Yselty i za što se koristi**

Yselty sadrži djelatnu tvar linzagoliks. Koristi se za liječenje

- umjerenih do teških simptoma fibroida maternice (obično poznatih kao miomi), odnosno nekancerogenih tumora maternice.
- simptoma endometrioze u žena koje su prethodno već uzimale lijekove ili imale operaciju zbog endometrioze (endometriozu je često bolan poremećaj kod kojeg tkivo slično tkivu koje normalno oblaže maternicu, a koje se zove endometrij, raste izvan maternice).

Yselty se koristi u odraslih žena (starijih od 18 godina) u reproduktivnoj dobi.

U nekim žena fibroidi maternice mogu prouzročiti obilno menstrualno krvarenje (mjesečnicu) i bol u zdjelici (bol ispod pupka). Yselty se koristi za liječenje fibroida kako bi se zaustavilo ili smanjilo krvarenje te ublažili bolovi i neugodan osjećaj u zdjelici koji su povezani s fibroidima maternice.

Žene s endometriozom mogu osjećati bolove u zdjelici ili donjem dijelu trbuha, bolove tijekom mjesečnice i tijekom spolnih odnosa. Yselty se koristi za liječenje endometrioze kako bi se ublažili simptomi koje izaziva tkivo maternice koje se nalazi izvan maternice.

Linzagoliks blokira djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropin, koji pomaže regulirati oslobođanje ženskih spolnih hormona estradiola i progesterona. Ti hormoni potiču mjesečnicu (menstruaciju). Kada su blokirani, smanjuju se razine hormona estrogena i progesterona koji cirkuliraju u tijelu. Snižavanjem njihove razine, linzagoliks zaustavlja ili smanjuje menstrualno krvarenje, ublažava bol i nelagodu u zdjelici te druge simptome povezane s fibroidima maternice i endometriozom.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yselty

### Nemojte uzimati lijek Yselty

Ako imate bilo koji od sljedećih zdravstvenih problema:

- ako ste alergični na linzagoliks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili ako dojite
- ako imate osteoporozu (bolest koja kosti čini krhkima)
- ako imate genitalno krvarenje nepoznatog podrijetla.

Ako uzimate lijek Yselty zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom (engl. *add-back therapy*), slijedite upute u dijelu „Nemojte uzimati...” u uputi o lijeku za estradiol i noretisteronacetat.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Yselty.

Prije nego što započnete liječenje lijekom Yselty, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o Vašoj i obiteljskoj povijesti bolesti i relevantnim čimbenicima rizika. Liječnik će Vam također morati provjeriti krvni tlak i uvjeriti se da niste trudni. Možda će Vam biti potreban i sistematski pregled te dodatne provjere prije početka liječenja, kao što je snimanje kojim se mjeri koliko su kosti čvrste, a koje će biti specifične za Vaše zdravstvene potrebe i/ili probleme.

Prestanite uzimati lijek Yselty i potražite hitnu medicinsku pomoć:

- ako primijetite znakove bolesti jetre:
  - žutu boju kože ili bjeloočnica (žutica).
  - mučninu ili povraćanje, vrućicu, teški umor.
  - tamnu boju mokraće, svrbež ili bol u gornjem dijelu trbuha.
- ako ostanete trudni.

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Yselty ako imate:

- smanjenu funkciju jetre ili bubrega.  
Lijek Yselty ne preporučuje se u žena s teškim smanjenjem funkcije jetre ili umjerenou ili teško smanjenom funkcijom bubrega jer razina linzagoliksa u krvi može postati previsoka.
- povištene razine jetrenih enzima u krvi.  
Tijekom liječenja lijekom Yselty, mogu se javiti privremeno povištene razine jetrenih enzima u krvi bez simptoma.
- probleme sa srcem ili krvotokom, obiteljsku povijest promjena električne aktivnosti srca poznate kao „produljenje QT intervala“ ili uzimate lijek koji mijenja električnu aktivnost u srcu.
- povištenu razinu masnoće u krvi (kolesterol). Te je razine potrebno pratiti tijekom liječenja jer Yselty može dovesti do dalnjih povećanja.
- ako ste imali prijelom koji nije bio uzrokovani teškom ozljedom ili druge rizike od gubitka minerala u kostima ili smanjenja gustoće kostiju. Yselty može smanjiti mineralnu gustoću kostiju pa bi u tom slučaju Vaš liječnik to mogao prethodno provjeriti.
- ako ste prethodno patili od depresije, promjena raspoloženja, samoubilačkih misli ili bilo kakvih depresivnih simptoma jer su isti zabilježeni kod lijekova koji djeluju na isti način kao i Yselty.
- ako mislite da biste mogli biti trudni. Yselty obično dovodi do značajnog smanjenja ili čak zaustavljanja menstrualnog krvarenja (mjesečnice) tijekom liječenja i nekoliko tjedana nakon toga, što otežava prepoznavanje trudnoće. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Nije dokazano da Yselty osigurava kontracepciju. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Yselty se može primjenjivati zajedno s drugom tabletom koja sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (poznato i kao hormonska dodatna terapija). Ako Vam je propisana, pažljivo pročitajte uputu o lijeku koji sadrži te hormone, kao i ovu uputu.

## Djeca i adolescenti

Yselty se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

## Drugi lijekovi i Yselty

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući hormonsku kontracepciju.

Posebice obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- repaglinid (lijek koji se koristi za liječenje dijabetesa)
- paklitaksel, sorafenib (lijekovi za liječenje raka)

Yselty se ne preporučuje ako uzimate jedan od tih lijekova.

## Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Yselty ako ste trudni ili dojite jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Ako zatrudnите, prestanite uzimati lijek Yselty i obratite se svojem liječniku. Budući da Yselty smanjuje ili zaustavlja mjesecnicu, moglo bi biti teško prepoznati trudnoću. Napravite test na trudnoću ako postoji mogućnost da ste trudni.

Žene koje bi mogle zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima prilikom uzimanja lijeka Yselty.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Yselty ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## Yselty sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tabletu, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Yselty

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Fibroidi maternice:

Liječnik će odrediti pravu dozu lijeka Yselty za Vas. **Moguće su sljedeće opcije doziranja:**

- Ili Yselty od 100 mg (jedna tableta) ili Yselty od 200 mg (dvije tablete od 100 mg) uzimaju se jednom dnevno zajedno s drugom tabletom koja se uzima jednom dnevno, a sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (također poznato i kao dodatna terapija). Ako vam liječnik propiše ovu dodatnu terapiju, važno ju je uvijek uzeti uz tablete lijeka Yselty jer će ublažiti nuspojave, uključujući rizik i opseg gubitka mineralne gustoće kostiju.
- U žena u kojih estradiol i noretisteronacetat nisu prikladni, Yselty se može uzimati samostalno u dozi od jedne tablete od 100 mg dnevno, tj. bez estradiola i noretisteronacetata.
- Za kratkoročnu primjenu (najviše 6 mjeseci) Yselty u dozi od 200 mg dnevno (dvije tablete od 100 mg) može se primjenjivati bez estradiola i noretisteronacetata za liječenje simptoma povezanih s velikim fibroidima ili veličinom maternice.

#### Endometrioza:

- Dvije tablete lijeka Yselty od 100 mg uzimaju se jednom dnevno zajedno s lijekom koji sadrži hormone estrogen i progestagen (također poznato i kao dodatna terapija). Važno je da uz tablete Yselty uzimate i dodatnu terapiju jer ona ublažava nuspojave uključujući rizik od gubitka mineralne gustoće kostiju ili sam taj gubitak.

Preporučenu dozu uzimajte **jedanput dnevno**.

Počnite uzimati lijek Yselty po mogućnosti u prvom tjednu menstrualnog ciklusa, odnosno u tjednu u kojem imate krvarenje.

Progutajte tablete s jednom čašom vode, s hranom ili bez nje.

#### **Trajanje primjene**

Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate nastaviti liječenje na temelju rizika od gubitka mineralne gustoće kostiju. Doza od 200 mg (dvije tablete od 100 mg) bez dodatne terapije ne smije se propisivati za liječenje fibroida maternice dulje od 6 mjeseci.

Vaš liječnik provjerit će Vašu gustoću minerala u kostima snimanjem nakon prvih 12 mjeseci liječenja lijekom Yselty kako bi utvrdio može li se liječenje nastaviti. Ako nastavite liječenje lijekom Yselty dulje od jedne godine, liječnik će redovito provjeravati gustoću minerala u kostima.

#### **Ako uzmete više lijeka Yselty nego što ste trebali**

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Yselty, obratite se liječniku.

Nisu zabilježeni ozbiljni štetni učinci od uzimanja nekoliko doza ovog lijeka odjednom. Ako se Yselty koristi zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom, predoziranje hormonima može uzrokovati mučninu i povraćanje, osjetljivost grudi, bol u želucu, omamljenost, umor i prijelomno krvarenje.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Yselty**

Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite s uzimanjem tablete sljedeći dan kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Yselty**

Ako želite prestati uzimati lijek Yselty, prvo se obratite svojem liječniku. On će Vam objasniti učinke prestanka liječenja i s Vama će raspraviti druge mogućnosti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- navala vrućine

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- poremećaji raspoloženja, kao što su promjene raspoloženja, afektivna labilnost (tj. brze promjene emocija), tjeskoba, depresija, razdražljivost, emocionalni poremećaj
- prekomjerno, nepravilno ili produljeno krvarenje iz maternice (krvarenje iz maternice)
- suhoća rodnice
- bol u zdjelicima
- bol u zglobovima
- glavobolja
- smanjenje mineralne gustoće ili čvrstoće kostiju
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- mučnina, povraćanje, bol u području želuca

- zatvor
- smanjen interes za seks (libido)
- slabost
- pojačano znojenje
- noćno znojenje

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- visoki krvni tlak

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Yselty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kartonskoj kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što sadrži lijek Yselty

- Djetalna tvar je linzagoliks.  
Jedna tableta lijeka Yselty 100 mg sadrži 100 mg linzagoliksa.
- Drugi su sastojci sljedeći:  
Jezgra tablete: laktosa hidrat, mikrokristalična celuloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, umreženi karmelozanatrij i magnezijev stearat. Vidjeti dio 2. „Yselty sadrži laktuzu i natrij“.  
Film ovojnica: makrogolpoli(vinilni alkohol) graftirani kopolimer (E1209), talk (E553b), titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

### Kako Yselty izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete lijeka Yselty od 100 mg okruglog su oblika i promjera 10 mm, bijedožute boje, s utisnutom brojkom „100“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Yselty se isporučuje u kartonskoj kutiji s 2 ili 6 blistera koji sadrže 14 filmom obloženih tableta po blisteru.

Veličine pakiranja: 28 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Theramex Poland Sp. z o. o.  
Amsterdamski Building,  
ul. Poleczki 35,  
02-822 Warszawa  
Poljska

**Ova je uputa zadnji put revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

### **Yselty 200 mg filmom obložene tablete linzagoliks**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži za Vas važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Yselty i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yselty
3. Kako uzimati Yselty
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yselty
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Yselty i za što se koristi**

Yselty sadrži djelatnu tvar linzagoliks. Koristi se za liječenje

- umjerenih do teških simptoma fibroida maternice (obično poznatih kao miomi), odnosno nekancerogenih tumorâ maternice.
- simptoma endometrioze u žena koje su prethodno već uzimale lijekove ili imale operaciju zbog endometrioze (endometriozu je često bolan poremećaj kod kojeg tkivo slično tkivu koje normalno oblaže maternicu, a koje se zove endometrij, raste izvan maternice).

Yselty se koristi u odraslih žena (starijih od 18 godina) u reproduktivnoj dobi.

U nekim žena fibroidi maternice mogu prouzročiti obilno menstrualno krvarenje (mjesečnicu) i bol u zdjelici (bol ispod pupka). Yselty se koristi za liječenje fibroida kako bi se zaustavilo ili smanjilo krvarenje te ublažili bolovi i neugodan osjećaj u zdjelici koji su povezani s fibroidima maternice.

Žene s endometriozom mogu osjećati bolove u zdjelici ili donjem dijelu trbuha, bolove tijekom mjesečnice i tijekom spolnih odnosa. Yselty se koristi za liječenje endometrioze kako bi se ublažili simptomi koje izaziva tkivo maternice koje se nalazi izvan maternice.

Linzagoliks blokira djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropin, koji pomaže regulirati oslobođanje ženskih spolnih hormona estradiola i progesterona. Ti hormoni potiču mjesečnicu (menstruaciju). Kada su blokirani, smanjuju se razine hormona estrogena i progesterona koji cirkuliraju u tijelu. Snižavanjem njihove razine, linzagoliks zaustavlja ili smanjuje menstrualno krvarenje, ublažava bol i nelagodu u zdjelici te druge simptome povezane s fibroidima maternice i endometriozom.

## **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yselty**

### **Nemojte uzimati lijek Yselty**

Ako imate bilo koji od sljedećih zdravstvenih problema:

- ako ste alergični na linzagoliks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili ako dojite
- ako imate osteoporozu (bolest koja kosti čini krhkima)
- ako imate genitalno krvarenje nepoznatog podrijetla.

Ako uzimate Yselty zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom (engl. *add-back therapy*), slijedite upute u dijelu „Nemojte uzimati...” u uputi o lijeku za estradiol i noretisteronacetat.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Yselty.

Prije nego što započnete liječenje lijekom Yselty, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o Vašoj i obiteljskoj povijesti bolesti i relevantnim čimbenicima rizika. Liječnik će vam također morati provjeriti krvni tlak i uvjeriti se da niste trudni. Možda će Vam biti potreban i sistematski pregled te dodatne provjere prije početka liječenja, kao što je snimanje kojim se mjeri koliko su kosti čvrste, a koje će biti specifične za Vaše zdravstvene potrebe i/ili probleme.

Prestanite uzimati lijek Yselty i potražite hitnu medicinsku pomoć:

- ako primijetite znakove bolesti jetre:
  - žutu boju kože ili bjeloočnica (žutica).
  - mučninu ili povraćanje, vrućicu, teški umor.
  - tamnu boju mokraće, svrbež ili bol u gornjem dijelu trbuha.
- ako ostanete trudni.

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Yselty ako imate:

- smanjenu funkciju jetre ili bubrega.  
Lijek Yselty ne preporučuje se u bolesnica s teškim smanjenjem funkcije jetre ili umjerenou ili teško smanjenom funkcijom bubrega jer razina linzagoliksa u krvi može postati previsoka.
- povišene razine jetrenih enzima u krvi.  
Tijekom liječenja lijekom Yselty, mogu se javiti privremeno povišene razine jetrenih enzima u krvi bez simptoma.
- probleme sa srcem ili krvotokom, obiteljsku povijest promjena električne aktivnosti srca poznate kao „produljenje QT intervala“ ili uzimate lijek koji mijenja električnu aktivnost u srcu.
- povišenu razinu masnoće u krvi (kolesterol). Te je razine potrebno pratiti tijekom liječenja jer Yselty može dovesti do dalnjih povećanja.
- ako ste imali prijelom koji nije bio uzrokovani teškom ozljedom ili druge rizike od gubitka minerala u kostima ili smanjenja gustoće kostiju. Yselty može smanjiti mineralnu gustoću kostiju pa bi u tom slučaju Vaš liječnik to mogao prethodno provjeriti.
- ako ste prethodno patili od depresije, promjena raspoloženja, samoubilačkih misli ili bilo kakvih depresivnih simptoma jer su isti zabilježeni kod lijekova koji djeluju na isti način kao i Yselty.
- ako mislite da biste mogli biti trudni. Yselty obično dovodi do značajnog smanjenja ili čak zaustavljanja menstrualnog krvarenja (mjesečnice) tijekom liječenja i nekoliko tjedana nakon toga, što otežava prepoznavanje trudnoće. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Nije dokazano da Yselty osigurava kontracepciju. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Yselty se može primjenjivati zajedno s drugom tabletom koja sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (poznato i kao hormonska dodatna terapija). Ako Vam je propisana, pažljivo pročitajte uputu o lijeku koji sadrži te hormone, kao i ovu uputu.

## Djeca i adolescenti

Yselty se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

## Drugi lijekovi i Yselty

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući hormonsku kontracepciju.

Posebice obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- repaglinid (lijek koji se koristi za liječenje dijabetesa)
- paklitaksel, sorafenib (lijekovi za liječenje raka)

Yselty se ne preporučuje ako uzimate jedan od tih lijekova.

## Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Yselty ako ste trudni ili dojite jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Ako zatrudnите, prestanite uzimati lijek Yselty i obratite se svojem liječniku. Budući da Yselty smanjuje ili zaustavlja mjesecnicu, moglo bi biti teško prepoznati trudnoću. Napravite test na trudnoću ako postoji mogućnost da ste trudni.

Žene koje bi mogle zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima prilikom uzimanja lijeka Yselty.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Yselty ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## Yselty sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tabletu, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Yselty

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Fibroidi maternice:

Liječnik će odrediti pravu dozu lijeka Yselty za Vas. **Moguće su sljedeće opcije doziranja za tablete lijeka Yselty od 200 mg:**

- Jedna tableteta lijeka Yselty od 200 mg koja se uzima jednom dnevno zajedno s drugom tabletom koja se uzima jednom dnevno i sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (također poznato i kao dodatna terapija). Ako Vam liječnik propiše ovu dodatnu terapiju, važno ju je uvijek uzeti uz tablete lijeka Yselty jer će ublažiti nuspojave, uključujući rizik i opseg gubitka mineralne gustoće kostiju.
- Za kratkoročnu primjenu (najviše 6 mjeseci), jedna tableteta lijeka Yselty od 200 mg jednom dnevno može se dati bez estradiola i noretisteronacetata za liječenje simptoma povezanih s velikim fibroidima ili veličinom maternice.

Važno je napomenuti da je moguće primijeniti dozu lijeka Yselty od 100 mg ako je potrebna manja doza.

### Endometrioza:

- Jedna tableta lijeka Yselty od 200 mg uzima se jednom dnevno zajedno s lijekom koji sadrži hormone estrogen i progestagen (također poznato i kao dodatna terapija). Važno je da uz tablete Yselty uzimate i dodatnu terapiju jer ona ublažava nuspojave uključujući rizik od gubitka mineralne gustoće kostiju ili sam taj gubitak.

Preporučenu dozu uzimajte **jedanput dnevno**.

Počnite uzimati lijek Yselty po mogućnosti u prvom tjednu menstrualnog ciklusa, odnosno u tjednu u kojem imate krvarenje.

Progutajte tabletu s jednom čašom vode, s hranom ili bez nje.

### **Trajanje primjene**

Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate nastaviti liječenje na temelju rizika od gubitka mineralne gustoće kostiju. Doza od 200 mg bez dodatne terapije ne smije se propisivati za liječenje fibroida maternice dulje od 6 mjeseci.

Vaš liječnik provjerit će Vašu gustoću minerala u kostima snimanjem nakon prvih 12 mjeseci liječenja lijekom Yselty kako bi utvrdio može li se liječenje estradiolom i noretisteronacetatom nastaviti. Ako nastavite liječenje lijekom Yselty dulje od jedne godine, liječnik će redovito provjeravati gustoću minerala u kostima.

### **Ako uzmete više lijeka Yselty nego što ste trebali**

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Yselty, obratite se liječniku.

Nisu zabilježeni ozbiljni štetni učinci od uzimanja nekoliko doza ovog lijeka odjednom. Ako se Yselty koristi zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom, predoziranje hormonima može uzrokovati mučninu i povraćanje, osjetljivost grudi, bol u želucu, omamljenost, umor i prijelomno krvarenje.

### **Ako ste zaboravili uzeti Yselty**

Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite s uzimanjem tablete sljedeći dan kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Yselty**

Ako želite prestati uzimati lijek Yselty, prvo se obratite svojem liječniku. On će Vam objasniti učinke prestanka liječenja i s Vama će raspraviti druge mogućnosti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- navala vrućine

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- poremećaji raspoloženja, kao što su promjene raspoloženja, afektivna labilnost (tj. brze promjene emocija), tjeskoba, depresija, razdražljivost, emocionalni poremećaj
- prekomjerno, nepravilno ili produljeno krvarenje iz maternice (krvarenje iz maternice)
- suhoća rodnice
- bol u zdjelicu
- bol u zglobovima
- glavobolja
- smanjenje mineralne gustoće ili čvrstoće kostiju
- povišena razina jetrenih enzima u krvi

- mučnina, povraćanje, bol u području želuca
- zatvor
- smanjen interes za seks (libido)
- slabost
- pojačano znojenje
- noćno znojenje

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- visoki krvni tlak

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Yselty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kartonskoj kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što sadrži lijek Yselty

- Djelatna tvar je linzagoliks.  
Jedna tableta lijeka Yselty 200 mg sadrži 200 mg linzagoliksa.
- Drugi su sastojci sljedeći:  
Jezgra tablete: laktosa hidrat, mikrokristalična celuloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat. Vidjeti dio 2. „Yselty sadrži laktuzu i natrij“.  
Film ovojnica: makrogolpoli(vinilni alkohol) graftirani kopolimer (E1209), talk (E553b), titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

### Kako Yselty izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete lijeka Yselty 200 mg duguljastog su oblika (19 × 9 mm), bijedožute boje, s utisnutom brojkom „200“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Yselty se isporučuje u kartonskoj kutiji s 2 ili 6 blistera koji sadrže 14 filmom obloženih tableta po blisteru.

Veličine pakiranja: 28 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Theramex Poland Sp. z o. o.  
Amsterdamski Building,  
ul. Poleczki 35,  
02-822 Warszawa  
Poljska

**Ova je uputa zadnji put revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>