

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yselty 100 mg filmtabletta

Yselty 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Yselty 100 mg filmtabletta

100 mg linzagolixot tartalmaz filmtablettánként (kolinsó formájában).

Ismert hatású segédanyag

119,4 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

Yselty 200 mg filmtabletta

200 mg linzagolixot tartalmaz filmtablettánként (kolinsó formájában).

Ismert hatású segédanyag

238,8 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Yselty 100 mg filmtabletta

Kerek, halványsárga, 10 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „100” mélynyomással, másik oldalán sima felületű.

Yselty 200 mg filmtabletta

Hosszúka, halványsárga, 19 mm × 9 mm-es filmtabletta, egyik oldalán „200” mélynyomással, másik oldalán sima felületű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Yselty fogamzóképes korban lévő felnőtt nőknél a következőkre javallott:

- méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek kezelésére,
- endometriosisra korábban már gyógyszeres vagy műtéti kezelésben részesült nők esetén az endometriosis tüneti kezelésére (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Yselty-kezelést a méhfibrómák és/vagy az endometriosis diagnosztizálásában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdnie és felügyelnie.

Az Yselty ajánlott adagja:

Méhfibrómák esetén:

- Naponta egyszer 100 mg vagy szükség esetén 200 mg, egyidejű hormonális visszaadagolás (naponta egyszer 1 mg ösztadiol és 0,5 mg noretiszteron-acetát tablettá formájában alkalmazott „add-back” terápia, ABT) mellett, lásd 5.1 pont.
- Naponta egyszer 100 mg azon nők esetén, akiknél az ABT nem ajánlott, vagy akik a hormonkezelést el szeretnék kerülni (lásd 5.1 pont).
- Naponta egyszer 200 mg rövid távú (6 hónapnál rövidebb) alkalmazásra olyan klinikai helyzetekben, amikor a méh és a fibrómák térfogatának csökkentésére van szükség (lásd 5.1 pont). A kezelés leállításakor növekedhet a fibrómák mérete. Tartós alkalmazás esetén a csont ásványianyag-denzitása (BMD) csökkenésének kockázata miatt a 200 mg-os dózis egyidejűleg alkalmazott ABT nélkül 6 hónapnál hosszabb időtartamra nem írható fel.

Endometriosis esetén:

- Naponta egyszer 200 mg egyidejű hormonális visszaadagolás mellett.

Az Yselty-kezelés megkezdése előtt a terhesség lehetőségét ki kell zárni.

Az Yselty-kezelést lehetőleg a menstruációs ciklus első hetében kell megkezdni, és a tablettát folyamatosan, naponta egyszer kell szedni.

Olyan betegeknél, akiknél fennállnak az osteoporosis vagy a csontvesztés kockázati tényezői, az Yselty-kezelés megkezdése előtt kettős röntgen-abszorpciometriás (DXA) vizsgálat ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az Yselty megszakítás nélkül szedhető. Egy éves kezelés után minden nőnél javasolt a DXA-vizsgálat elvégzése, és ezt követően is szükséges a BMD folyamatos ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag

Ha egy adag kimaradt, a tablettát a lehető leghamarabb be kell venni, majd a kezelést a következő napon a szokásos időpontban kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos (Child-Pugh A vagy B stádium) májkárosodásban szenvedő nők esetében nincs szükség az adag módosítására. Az Yselty alkalmazása súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő nőknél kerülendő (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A gyógyszer felíró orvosok számára enyhe vesekárosodásban szenvedő nőknél (eGFR = 60-89 ml/perc; lásd 4.4 és 5.2 pont) ajánlott a mellékhatások monitorozása, bár dózismódosításra nincs szükség. Az Yselty alkalmazása közepesen súlyos (eGFR = 30-59 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc), illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő nőknél kerülendő (lásd 4.4. és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Yselty-nek 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tünetei kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az Yselyt biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében endometriosis kezelésének javallatát illetően nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Yselyt étellel vagy anélkül is bevehető (lásd 5.2 pont).

A 200 mg-os adag egy darab 200 mg-os tabletta vagy két darab 100 mg-os tabletta formájában is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség vagy szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Ismert osteoporosis.
- Ismeretlen eredetű genitális vérzés.
- ABT egyidejű alkalmazása esetén az ABT-re vonatkozó ellenjavallatokat figyelembe kell venni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Orvosi vizsgálat/konzultáció

Az Yselyt megkezdése vagy ismételt elkezdése előtt teljes kórelőzményt kell felvenni (beleértve a családi kórtörténetet is). Meg kell mérni a vérnyomást, és fizikális vizsgálatot kell végezni az ellenjavallatoknak (lásd 4.3 pont) és az alkalmazással kapcsolatos figyelmeztetéseknek (lásd 4.4 pont) megfelelően. A kezelés alatt időszakos ellenőrzéseket kell végezni az elfogadott klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A hormonális fogamzásgátlók alkalmazását az Yselyt-kezelés megkezdése előtt fel kell függeszteni. Az Yselyt alkalmazása vagy ismételt elkezdése előtt ki kell zárni a terhességet.

A csont ásványianyag-denzitása

Egyes Yselyt-vel kezelt nők esetében, akiknél a kezelés kezdetén normális volt a csont ásványianyag-denzitása (BMD), > 3–8% közötti mértékű BMD-vesztésről számoltak be.

A kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell az Yselyt előnyeit és kockázatait olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében kismértékű trauma hatására bekövetkezett törés, illetve az osteoporosis vagy csontvesztés egyéb kockázati tényezői fordulnak elő (például krónikus alkoholfogyasztás és/vagy dohányzás, gyakori osteoporosis a családi anamnézisben vagy alacsony testtömeg), beleértve azokat a betegeket is, akik a BMD-t esetleg befolyásoló gyógyszereket (például szisztémás kortikoszteroidokat vagy antikonvulzív szereket) szednek. Ezeknél a veszélyeztetett betegeknél DXA-vizsgálat elvégzése javasolt az Yselyt-kezelés megkezdése előtt.

Emellett 1 éves kezelés után minden nő esetében javasolt a DXA-vizsgálat annak igazolására, hogy a betegnél nem csökkent a BMD nem kívánt mértékben. Ezt követően a BMD meghatározása az Yselyt előírt adagjától függően évente (az Yselyt 100 mg-os adagja esetén), vagy (az Yselyt 100 mg-os adagja és egyidejűleg alkalmazott ABT, valamint az Yselyt 200 mg-os adagja és egyidejűleg alkalmazott ABT esetén) a kezelőorvos által az adott női beteg egyéni kockázatai és a korábbi BMD-vizsgálat alapján meghatározott gyakorisággal ajánlott.

Ha a BMD csökkenésének kockázata meghaladja az Yselyt-kezelés potenciális előnyeit, a kezelést meg kell szakítani.

Májkárosodás

Az Yselyt alkalmazása súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő nőknél kerülendő. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A vagy B stádium) szenvedő nők esetében nincs szükség az adag módosítására, lásd 4.2 és 5.2 pont.

Vesekárosodás

Az Yselyt alkalmazása közepesen súlyos (eGFR = 30–59 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc), illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő nőknél kerülendő (lásd 4.2 pont). A gyógyszerrel felíró orvosok számára az enyhe vesekárosodásban szenvedő nőknél (eGFR = 60–89 ml/perc; lásd 5.2 pont) ajánlott a mellékhatások monitorozása, bár dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.2 pont).

Cardiovascularis rendellenességek/QT-megnyúlás

A linzagolix kis mértékben növeli a QT-intervallumot, de nem mutattak ki a QT-megnyúlás vagy a *torsade de pointes* klinikailag releváns kockázatára utaló bizonyítékot (lásd 5.1 pont). Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknél ismert cardiovascularis betegség áll fenn vagy családi anamnézisében QT-megnyúlás vagy hypokalaemia szerepel, valamint a QT-intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén. Körültekintően kell eljárni továbbá a linzagolix emelkedett plazmaszintjét eredményező, egyidejűleg fennálló betegségekben szenvedő betegeknél is (lásd 5.2 pont).

Fogamzásgátlás

A linzagolix egyidejűleg alkalmazott ABT-vel vagy anélkül nem bizonyult fogamzásgátló hatásúnak. A fogamzóképes korban lévő nőknek az Yselyt-kezelés alatt hatékony, nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

A menstruációs vérzés megváltozása és a terhesség felismerésének csökkent képessége

Tájékoztatni kell a nőbetegeket arról, hogy az Yselyt-kezelés általában a menstruációs vérvesztésig jelentős csökkenését és gyakran amenorrhoeát okoz, ami megnehezítheti a terhesség időben történő felismerését. Terhesség gyanúja esetén terhességi vizsgálatot kell végezni, és ha a terhesség bebizonyosodik, a kezelést abba kell hagyni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Májenzimek

A májenzimek szintjének tünetekkel nem járó, átmeneti emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy azonnal forduljanak orvoshoz olyan tünetek vagy jelek esetén, amelyek májkárosodásra utalhatnak, mint például a sárgaság. Sárgaság kialakulása esetén a kezelést abba kell hagyni. A májenzimek vizsgálatában tapasztalt akut eltérések miatt szükség lehet a linzagolix-kezelés felfüggesztésére a májvizsgálati eredmények normalizálódásáig.

A rendellenes májfunkciós paraméterekkel (a normálérték felső határának legalább 2-szerese, ULN) rendelkező nőket kizárták a linzagolixszal végzett vizsgálatokból. Ezért olyan nők esetében, akiknek kórtörténetében ismert kóros májműködés szerepel, meg kell határozni a májfunkciós vizsgálatok alapértékét, és a továbbiakban rendszeres monitorozásra van szükség. Ezeket a betegeket körültekintően kell kezelni.

Lipidszintek

A lipidszintek emelkedését figyelték meg a linzagolix-kezelés mellett (lásd 5.1 pont). E növekedés általában nem bírt klinikai jelentőséggel. Azoknál a nőknél azonban, akiknek lipidprofilja eleve emelkedett, javasolt a lipidszintek monitorozása.

Hangulatzavarok

A GnRH-blokkolókkal, köztük a linzagolixszal végzett kezelés mellett hangulatzavarokat, többek között depressziót, hangulatváltozásokat és érzelmi labilitást figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Körültekintően kell eljárni azoknál a nőknél, akiknek anamnézisében depresszió és/vagy öngyilkossági gondolatok szerepelnek. Azokat a betegeket, akiknél ismert depresszió áll fenn vagy kórelőzményükben depresszió szerepel, a kezelés alatt gondos megfigyelés alatt kell tartani. A depresszió súlyos mértékű kiújulása esetén a kezelést meg kell szakítani.

CYP2C8 szubsztrátok

Az Ysely alkalmazása kerülendő olyan betegeknél, akiket szűk terápiás indexű CYP2C8-érzékeny szubsztrát gyógyszerekkel (pl. paklitaxel, szorafenib és repaglinid, lásd 4.5 pont) kezelnek. Ysely-vel történő együttes alkalmazás esetén javasolt figyelemmel kísérni az egyéb CYP2C8 szubsztrátokkal összefüggő mellékhatások fokozódását.

Az ABT-re vonatkozó figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha egyidejűleg ABT-t írnak elő, az ABT-re vonatkozó összes figyelmeztetést és óvintézkedést figyelembe kell venni.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

CYP2C8 szubsztrát gyógyszerek

Kimutatták, hogy a linzagolix egészséges önkénteseknél a repaglinid (egy CYP2C8-érzékeny szubsztrát) átlagos expozícióját kevesebb, mint kétszeresére növeli. A megnövekedett plazmakoncentrációk kockázata miatt az Ysely és az elsősorban CYP2C8-metabolizmussal eliminálódó, szűk terápiás indexű gyógyszerek, mint például a paklitaxel, a szorafenib és a repaglinid egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont). A gyógyszert felíró orvosok számára az Ysely-vel történő egyidejű alkalmazás esetén ajánlott az egyéb CYP2C8 szubsztrátokkal összefüggő mellékhatások fokozódásának monitorozása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

A linzagolix ABT-vel együtt vagy anélkül alkalmazva nem bizonyult fogamzásgátló hatásúnak. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony, nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Ysely-kezelés alatt.

Terhesség

A linzagolix terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a terhesség korai szakaszában a linzagolixnak való kitettség növelheti a terhesség korai megszakadásának kockázatát (lásd 5.3 pont). A farmakológiai hatások alapján nem zárható ki a terhességre gyakorolt káros hatás.

Az Yselyt alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). A kezelést abba kell hagyni, ha a terhesség igazolódott.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a linzagolix kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy a linzagolix vagy a linzagolix metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttekre, illetve csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az Yselyt alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Yselyt nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Yselyt-t pivotális, kontrollos vizsgálatokban 1605 betegnél tanulmányozták 6 hónapon vagy hosszabb időn át. Ezekbe a vizsgálatokba méhfibrómás, valamint endometriosisos betegeket is beválasztottak, rövid vagy hosszú ideje fennálló betegséggel.

Az ebben a pontban ismertetett biztonságossági adatok négy pivotális, III. fázisú vizsgálatban végzett Yselyt-kezelésre vonatkoznak. A pivotális, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a méhfibróma miatt kezelt betegek körében jelentett leggyakoribb mellékhatások a hőhullámok és fejfájás voltak, amelyeket nagyobb gyakorisággal jelentettek nagyobb dózisok esetén, és ritkábban, ha egyidejűleg ABT-t is alkalmaztak (a továbbiakban: „ABT mellett”). Hőhullámokról számoltak be az ABT mellett 100 mg-mal kezelt nők 5,2%-ánál, az ABT mellett 200 mg-mal kezelt nők 9,6%-ánál, a 100 mg-mal kezelt nők 10,1%-ánál és a 200 mg-mal kezelt nők 31%-ánál. Hasonlóképpen, nagyobb dózisok esetén gyakrabban jelentettek fejfájást, és ez a gyakoriság ABT mellett csökkent (ABT mellett 100 mg alkalmazása esetén 1,4%, ABT mellett 200 mg alkalmazása esetén 2,4%, 100 mg esetén 4% és 200 mg esetén 6,2%).

Az ABT mellett a 200 mg ajánlott adaggal kezelt endometriosisos betegcsoportban jelentett leggyakoribb mellékhatások a hőhullámok (6,3%) és a fejfájás (5,7%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A linzagolixszal összefüggő mellékhatásokról két pivotális, méhfibrómás betegek körében végzett III. fázisú vizsgálat (amelyekbe 828 linzagolixot, valamint 209 placebót kapó beteget vontak be) és két pivotális, endometriosisos betegek körében végzett III. fázisú vizsgálat (amelyekbe 379 linzagolixot, valamint 189 placebót kapó beteget vontak be) összesített adatai alapján számoltak be, legfeljebb 6 hónapig tartó kezelésre vonatkozóan. Ezeket az alábbi, 1. táblázat foglalja össze.

Az 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat gyakorisági kategóriák és a MedDRA szervrendszer szerint osztályozták. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak megadva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A pivotális klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg, ABT mellett	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg, ABT mellett
Pszichiátriai kórképek				
Gyakori	hangulatzavarok ^{a/*}	hangulatzavarok ^{a/*} csökkent libidó	hangulatzavarok ^{a/*} csökkent libidó	hangulatzavarok ^{a/*}
Nem gyakori	csökkent libidó			csökkent libidó
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Gyakori	fejfájás	fejfájás	fejfájás	fejfájás
Érbetegségek és tünetek				
Nagyon gyakori	hőhullám		hőhullám	
Gyakori		hőhullám		hőhullám
Nem gyakori	hypertensio	hypertensio	hypertensio	hypertensio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Gyakori		nausea/hányás gyomortáji fájdalom	nausea/hányás constipatio	nausea/hányás
Nem gyakori	gyomortáji fájdalom		gyomortáji fájdalom	constipatio
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Gyakori	emelkedett májenzimszintek*	emelkedett májenzimszintek*	emelkedett májenzimszintek*	emelkedett májenzimszintek*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Gyakori	hyperhidrosis		hyperhidrosis éjszakai izzadás	
Nem gyakori	éjszakai izzadás			éjszakai izzadás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Gyakori	arthralgia	a csont csökkent ásványianyag- denzitása*	arthralgia a csont csökkent ásványianyag- denzitása*	
Nem gyakori	a csont csökkent ásványianyag- denzitása*			arthralgia a csont csökkent ásványianyag-denzitása*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
Gyakori	vaginalis haemorrhagia ^{b/*} medencei fájdalom a menstruációs vérzés megváltozása ^{c/*}	vaginalis haemorrhagia ^{b/*} medencei fájdalom	vaginalis haemorrhagia ^{b/*} medencei fájdalom vulvovaginalis szárazság	vaginalis haemorrhagia ^{b/*} medencei fájdalom a menstruációs vérzés megváltozása ^{c/*}
Nem gyakori	vulvovaginalis szárazság	vulvovaginalis szárazság a menstruációs vérzés megváltozása ^{c/*}	a menstruációs vérzés megváltozása ^{c/*}	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Gyakori	asthenia			
Nem gyakori			asthenia	asthenia

ABT: 1 mg ösztradiol és 0,5 mg noretiszteron-acetát tableta naponta egyszer

*További információkért lásd a 4.4 és/vagy 4.8, „A kiválasztott mellékhatások leírása” című pontot.

^a A hangulatzavarok közé tartoznak a hangulatingadozásokról szóló beszámolók, az érzelmi labilitás, az érzelmi zavarok, az ingerlékenység, a hangulatváltozás, a szorongás, a pánikroham, az idegesség, a depresszió és a depresszív hangulat.^b A vaginalis haemorrhagia magában foglalja a vaginalis haemorrhagiáról, metrorrhagiáról, menorrhagiáról, menometorrhagiáról és a méhvérzésről szóló beszámolókat.^c A menstruációs vérzés megváltozása magában foglalja a menstruáció késéséről, a szabálytalan menstruációról és az amenorreáról szóló jelentéseket.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Hangulatzavarok

A hangulatzavarokhoz tartozó leggyakoribb mellékhatásként a hangulatingadozást jelentették, melyről az összes linzagolix-dóziscsoportban a vizsgálati alanyok legfeljebb 2,5%-ánál számoltak be. A linzagolixszal kezelt vizsgálati alanyok 0,6%-ánál számoltak be érzelmi labilitásról és szorongásról. Szorongásról csak a 200 mg-os adaggal, ABT mellett vagy anélkül kezelt csoportokban számoltak be. Ritkán jelentettek depressziót és depresszív hangulatot. A II. vagy III. fázisú klinikai vizsgálatokban a linzagolixszal kezelt csoportokban legfeljebb 2 vizsgálati alannál számoltak be depresszióról vagy depresszív hangulatról. A konkrét ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Emelkedett májenzimszintek

A májenzimek, főként az glutamát-piruvát-transzamináz és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GPT és GOT) szintjének tünetekkel nem járó emelkedéséről számoltak be. A legtöbb esetben az emelkedés kis mértékű volt, és a kezelés folytatása során általában normalizálódott. A linzagolix-csoportokban a GPT- és/vagy GOT-emelkedés előfordulási gyakorisága 3% alatt volt. A vizsgálati alanyok körülbelül 1%-ánál a GPT/GOT-szintek a normálérték felső határának legalább háromszorosára emelkedtek, a legnagyobb emelkedést a 200 mg vagy ABT mellett alkalmazott 200 mg linzagolix esetén jelentették. A bilirubin szintjének egyidejű emelkedése nem volt megfigyelhető. A konkrét ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

A csont ásványianyag-denzitásának változásai

Méhfibróma miatt kezelt betegcsoport:

A linzagolix BMD-re gyakorolt hatását DXA-vizsgálattal értékelték. A két III. fázisú klinikai vizsgálatban a BMD dóziszfüggő és időfüggő változásait figyelték meg. Az egyidejűleg alkalmazott ABT mérsékelte a BMD-veszteséget.

A BMD-értékben bekövetkező változások a 200 mg-os dózis mellett voltak a legkifejezettebbek; 6 hónapig tartó kezelést követően a betegek 55%-ánál figyeltek meg > 3%-os átlagos csökkenést a lumbális gerincszakasz BMD-értékében a kiindulási értékhez viszonyítva, > 8%-os csökkenést pedig a betegek 4%-ánál.

Tizenkét hónapig tartó kezelést követően 100 mg linzagolix esetén a betegek 38%-ánál figyeltek meg > 3%-os átlagos csökkenést és 7%-ánál >8%-os csökkenést a lumbális gerincszakasz BMD-értékében a kiindulási értékhez viszonyítva, ABT mellett alkalmazott 100 mg linzagolix esetén ezek az arányok 16% és 0%, ABT mellett alkalmazott 200 mg linzagolix esetén pedig 27% és 1% voltak.

Endometriosis miatt kezelt betegcsoport:

Hat hónapig tartó kezelést követően a linzagolix ABT mellett alkalmazott 200 mg-os ajánlott dózisa esetén a betegek 14%-ánál figyeltek meg > 3%-os átlagos csökkenést és 0%-ánál > 8%-os átlagos csökkenést a lumbális gerincszakasz BMD-értékében a kiindulási értékhez viszonyítva. Tizenkét hónapig tartó kezelést követően az ABT mellett alkalmazott 200 mg linzagolix esetén a betegek 27%-ánál figyeltek meg > 3%-os átlagos csökkenést és 2%-ánál > 8%-os átlagos csökkenést a lumbális gerincszakasz BMD-értékében a kiindulási értékhez viszonyítva (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A lumbális gerinc BMD-értékének a kiindulási értékhez képest > 3%-os és > 8%-os változását mutató betegek aránya 6 hónap és 12 hónap elteltével, a PRIMROSE 1 és 2, valamint az EDELWEISS 3 és 6 vizsgálatokban

	PRIMROSE 1 és 2				EDELWEISS 3 és 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg, ABT mellett	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg, ABT mellett	Linzagolix 200 mg, ABT mellett
6 hónap kezelés					
A kiinduláshoz képest > 3%-os / > 8%-os BMD-változást mutató vizsgálati alanyok százalékos aránya (%)	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 hónap kezelés					
A kiinduláshoz képest > 3%-os / > 8%-os BMD-változást mutató vizsgálati alanyok százalékos aránya (%)	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

ABT: 1 mg ösztadiol és 0,5 mg noretiszteron-acetát tabletta naponta egyszer

* A linzagolix 200 mg-os adagját legfeljebb 6 hónapig vizsgálták

A kezelés befejezése után 6 hónappal mind a méhfibrómás, mind az endometriosisos betegcsoportban észlelték a BMD-érték emelkedését, ami részleges normalizálódásra utal. A konkrét ajánlásokat lásd a 4.2 és 4.4 pontban. A BMD csökkenésére vonatkozó részletes információkat lásd az 5.1 pontban.

Vaginalis haemorrhagia

A linzagolix-kezelés során vaginalis haemorrhagiáról számoltak be (beleértve a vaginalis haemorrhagiáról, méhvézérésről, metrorrhagiáról, menorrhagiáról és menometrorrhagiáról szóló jelentéseket). A méhfibrómával kapcsolatos vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások a vaginalis haemorrhagia, a metrorrhagia és a menorrhagia voltak, melyekről a linzagolixszal kezelt vizsgálati alanyok közül 13-nál (1,6%), 11-nél (1,3%), illetve 5-nél (0,6%) számoltak be. Gyakrabban számoltak be (legfeljebb 2,4% esetén) vaginalis haemorrhagiáról az ABT mellett alkalmazott 100 mg-os és 200 mg-os linzagolixszal kezelt vizsgálati alanyoknál az ABT-vel nem kezelt csoportokhoz képest (1%). Metrorrhagiáról 3 esetben (1,5%) számoltak be a 100 mg-mal, 3 esetben (1,4%) az ABT mellett 100 mg-mal, 1 esetben (0,5%) a 200 mg-mal és 4 esetben (1,9%) az ABT mellett 200 mg-mal kezelt csoportban, menorrhagiáról pedig 1 esetben (0,5%) számoltak be a 100 mg-os, 1 esetben (0,5%) az ABT mellett alkalmazott 100 mg-os, 2 esetben (1,0%) a 200 mg-os és 1 esetben (0,5%) az ABT mellett alkalmazott 200 mg-os linzagolixszal kezelt csoportokban.

Az endometriosissal kapcsolatos vizsgálatokban a biztonságossági profil igazolta a fenti eredményeket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be.

Túladagolás esetén a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az egyidejűleg ABT-vel is kezelt nőknél az ösztrogén és a progesztin túladagolása a hormonokhoz kapcsolódó tüneteket okozhat, beleértve többek között a náuseát, a hányást, a mell érzékenységet, a hasi fájdalmat, az álmoságot, a fáradtságot és a megvonásos vérzést.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Gonadotropinfelszabadító hormon gátlók, ATC kód: H01CC04.

Hatásmechanizmus

A linzagolix egy szelektív, nem peptid jellegű gonadotropinfelszabadító hormon (GnRH) receptor blokkoló, amely az agyalapi mirigyben kompetitíven kötődve a GnRH receptorokhoz gátolja az endogén GnRH-jelzést, így befolyásolja a hypothalamus-hypophysis-gonad tengelyt.

Farmakodinámiás hatások

Az agyalapi mirigyre és a petefészek hormonjaira gyakorolt hatások

A linzagolix alkalmazása a luteinizáló hormon és a folliculus-stimuláló hormon dóziszfüggő szuppresszióját eredményezi, ami az ösztradiol és a progeszteron vérkoncentrációjának csökkenéséhez vezet.

Méhfibróma miatt kezelt betegcsoport:

A III. fázisú vizsgálatokban a szérum ösztradiol teljes szuppresszióját figyelték meg (medián < 20 pg/ml) 200 mg linzagolix alkalmazása esetén a 4. és 24. hét között. Részleges szuppressziót figyeltek meg a linzagolix 100 mg-os, ABT-vel egyidejűleg alkalmazott (a továbbiakban: „ABT mellett”) 100 mg-os, valamint ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adagja esetén a 4. és 52. hét között, mely során a szérum ösztradiolszintjének mediánértéke 20-60 pg/ml között volt. A progeszteronszint $\leq 3,1$ ng/ml maradt a linzagolix 200 mg-os adagjával 24 hétig kezelt nők 83%-ánál, a linzagolix 100 mg-os adagjával 52 hétig kezelt nők 68%-ánál, valamint ABT mellett a linzagolix 100 mg-os vagy ABT mellett 200 mg-os adagjával 52 hétig kezelt nők körülbelül 90%-ánál.

Endometriosis miatt kezelt betegcsoport:

ABT mellett alkalmazott 200 mg-os dózis esetén a szérum ösztradiolszintjének mediánértéke 20-60 pg/ml volt.

Cardialis elektrofiziológia

Egy randomizált, placebo- és pozitív kontrollos, nyílt elrendezésű, egyszeri dózisú, keresztezett, a QTc-re vonatkozó alapos vizsgálatban a linzagolix Qtc-intervallumra kifejtett hatását értékelték. 48 egészséges nő kapott linzagolixot 200 mg-os adagban (terápiás célexpozíció), linzagolixot 700 mg-os adagban (szupraterápiás célexpozíció), moxifloxacin 400 mg-os adagban (pozitív kontroll) vagy placebót megfelelő kimosással. A 200 mg-os és 700 mg-os dózisú linzagolix elhanyagolható mértékű hatást gyakorolt a szívfrekvenciával korrigált QT-szakasz megnyúlására, a beadás után 3 órával megfigyelt maximális átlag 8,34 ezredmásodperc (90%-os CI: 6,44–10,23), illetve 9,92 ezredmásodperc (90%-os CI: 8,03–11,81) volt. A QTc-megnyúlás nagysága, az ezt követő koncentrációs hatás modellezés és a QT-részintervallum (J-T csúcs c) alapján a megfigyelt hatások nem tekinthetők klinikailag relevánsnak. A QT-vel kapcsolatos vizsgálatban a legmagasabb várható egyensúlyi koncentrációt egészséges alanyoknál becsülték meg, mely során nem vették figyelembe a már fennálló betegségek miatt a nem kötött linzagolix expozíció növekedését (lásd 5.2 pont).

Lipidparaméterek változásai

Az éhomi lipidszinteket (HDL, LDL és összkoleszterin, valamint trigliceridek) a linzagolix-kezelés kezdetétől a kezelést követően 3 hónapig háromhavonta értékelték. Mindegyik linzagolix-karban emelkedett az LDL- és HDL-koleszterin, valamint a trigliceridek szintje (az LDL-koleszterin esetében

jellemzően 15%-nál kisebb, a trigliceridek esetében 20%-nál kisebb mértékben), és a növekedés általában nagyobb mértékű volt a kizárólag linzagolixból álló kezelés esetében. Ezek a növekedések a 12. héttől jelentkeztek, és a lipidparaméterek általában 52 hetes kezelést követően stabilizálódtak. A linzagolix-kezelés abbahagyása után a lipidszintek a kiindulási állapothoz való visszatérés jeleit mutatták a kezelés leállítását követő 12. héten, de a kiindulási értékhez képest még így is enyhén emelkedettek maradtak (lásd 4.4 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Méhfibróma miatt kezelt betegcsoport:

Az Yselty hatásosságát két, III. fázisú, véletlen besorolásos, kettős vak és placebokontrollos vizsgálatban, a PRIMROSE 1 és a PRIMROSE 2 vizsgálatban értékelték, melyekben 511, illetve 501 nő vett részt. A PRIMROSE 1 vizsgálatot az Egyesült Államokban, a PRIMROSE 2-t pedig elsősorban Európában folytatták, az utóbbiban a vizsgálati alanyok körülbelül 10%-a az Egyesült Államokból származott. A vizsgálatok lényegében azonos elrendezésűek voltak, 52 hétig tartó kezeléssel és 24 hetes kezelés utáni utánkövetéssel. 52 hétnél hosszabb időre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre terápiás hatásossági vagy biztonságossági adatok.

A vizsgálatra alkalmas betegeknél erős menstruációs vérzésnek kellett fennállnia (> 80 ml menstruációs vérvesztés [MBL]/ciklus) és myomatosus méhnek, legalább egy, ≥ 2 cm-es, ultrahangos vizsgálattal igazolt fibroiddal, > 12 cm-es myoma nélkül. Az MBL-t alkalikus hematin módszerrel mérték.

A nők átlagéletkora 42 év (20–58 év között), átlagos testtömegindexük pedig $29,9 \text{ kg/m}^2$ (16,8–58,6 között) volt. A nők körülbelül 34,5%-a fekete bőrű, 63,5%-a fehér bőrű volt, míg 2%-uk egyéb rasszba tartozott. A HMB mellett a leggyakrabban jelentett tünetek a hasi fájdalom (a nők 67,9%-ánál), a hasi nyomás (52,5%), a szokásosnál hosszabb ideig tartó menstruáció (50,4%), a deréktáji fájdalom (50,2%), a gyakoribb vizelés (34,5%) és a közösülés közbeni fájdalom (27,7%) voltak. A medián méhtérfogot 241 cm^3 (tartomány: 32–2075 cm^3), a fibrómák átlagos mérete pedig 53 cm^3 (tartomány: 0–1142 cm^3) volt. Majdnem minden nőnek (99,7%) legalább egy, ≥ 2 cm hosszú fibrómája volt, és 97,5%-uk a FIGO besorolás szerint 1–6-os kategóriába tartozott.

A vizsgálati alanyokat véletlenszerűen sorolták be a következő 5 kezelési csoport egyikébe: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg egyidejűleg alkalmazott ABT-vel (1 mg ösztadiol/0,5 mg noretiszteron-acetát, a továbbiakban: ABT mellett) vagy Yselty 200 mg ABT mellett, mindegyik esetben naponta egyszer alkalmazva. A placebóval vagy az Yselty 200 mg-os adagjával kezelt csoportba véletlenszerűen besorolt betegeket 24 hét után átállították az Yselty ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adagjára, kivéve a PRIMROSE 1 vizsgálatban, ahol a placebóval kezelt betegek 50%-a 52 hétig folytatta a placebokezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont a terápiás válasz volt, vagyis a meghatározás szerint ≤ 80 ml-es MBL-érték és a kiindulási értékhez képest $\geq 50\%$ -os csökkenés a 24. hetet megelőző utolsó 28 nap során. Az ABT mellett vagy anélkül alkalmazott Yselty-kezelés esetén a placebóhoz képest magasabb volt azon nők aránya, akiknél csökkent az MBL a 24. hétre. A reagálók aránya a PRIMROSE 1 vizsgálatban az Yselty 100 mg-os adagja esetén 56,4%, az ABT mellett alkalmazott 100 mg-os adag esetén 66,4%, a 200 mg-os adag esetén 71,4% és az ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adag esetén 75,5% volt, a PRIMROSE 2 vizsgálatban pedig ezek az arányok 56,7%, 77,2%, 77,7% és 93,9% voltak (3. táblázat). Az 52. héten a reagálók aránya a PRIMROSE 1 vizsgálatban az Yselty 100 mg-os adagja esetén 57,4%, az ABT mellett alkalmazott 100 mg-os adag esetén 79,9%, az ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adag esetén pedig 87,9% volt, a PRIMROSE 2 vizsgálatban ezek az arányok 53,2%, 91,3% és 91,6% voltak.

3. táblázat: A kezelésre reagálók (kisebb menstruációs vérvesztésű nők) a 24. héten

Vizsgálat	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Yselyt				Placebo	Yselyt			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Reagálók százalékos aránya (95%-os CI) ^{1, 2}	35,0 (25,8–45,0)	56,4 (45,8–66,6)	66,4 (56,6–75,2)	71,4 (61,8–79,8)	75,5 (66,0–83,5)	29,4 (20,8–39,3)	56,7 (46,3–66,7)	77,2 (67,8–85,0)	77,7 (68,4–85,3)	93,9 (87,1–97,7)

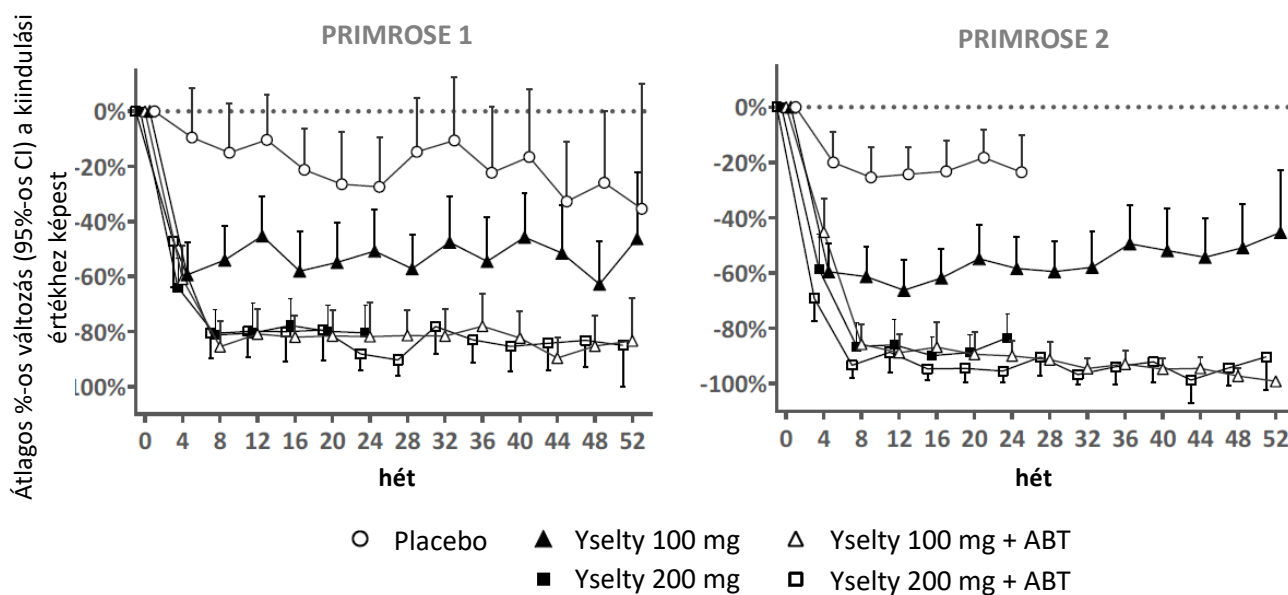
¹ A kezelésre reagáló nők azok voltak, akiknél az MBL legfeljebb 80 ml volt és legalább 50%-os csökkenést mutattak a kiindulási értékhez képest.

² Clopper-Pearson-féle 95%-os CI. A placebo-ra vonatkozó esélyhányados esetén a p-értékek legfeljebb 0,003 voltak a Cochran-Mantel-Haenszel teszt alapján, ahol a rassz stratifikációs tényező volt.

ABT: 1 mg ösztadiol/0,5 mg noretiszteron-acetát

Az MBL átlagos százalékos csökkenése az idő függvényében az 1. ábrán látható. Az Yselyt 100 mg-os adagjával végzett kezelés a 4. hétre érte el maximális hatását, az MBL körülbelül 60%-os csökkenésével. Az Yselyt ABT mellett alkalmazott 100 mg-os vagy ABT mellett vagy anélkül alkalmazott 200 mg-os adagjával végzett kezelés a 8. hétre érte el maximális hatását, az MBL körülbelül 80–95%-os csökkenésével. Ezek a csökkenések akár 52 hétig fennmaradtak.

1. ábra: A menstruációs vérvesztés átlagos százalékos változása minden egyes 28 napos időszakban az 52. hétig



Mindkét pivotális, III. fázisú vizsgálatban az Yselyt-dóziscsoportokban 24 hét elteltével a placebohoz képest javulást figyeltek meg a másodlagos végpontok tekintetében (4. táblázat), beleértve az amenorrhéát elérő nők magasabb arányát, a csökkent fájdalompontszámot, anaemiás betegek esetén a magasabb hemoglobinszintet (kiinduláskor kevesebb mint 12 g/dl) és az egészséggel összefüggő életminőség javulását. Ez a javulás kifejezettebb volt az Yselyt (ABT mellett vagy anélkül alkalmazott) 200 mg-os adagja és ABT mellett alkalmazott 100 mg-os adagja esetén, mint az Yselyt önmagában alkalmazott 100 mg-os adagja esetén.

A másodlagos végpontokban a 24. hétre bekövetkezett javulás általában 52 hét után is fennmaradt az Yselyt ABT mellett vagy anélkül alkalmazott 100 mg-os adagjával, valamint ABT mellett alkalmazott

200 mg-os adagjával kezelt csoportokban. A méh és a fibrómák térfogata csak az Yselyt ABT nélkül alkalmazott 200 mg-os adagjával kezelt csoportban csökkent jelentősen és következetesen 24 hét elteltével. A PRIMROSE 1 vizsgálatban a méhtérfogot 31%-kal, a PRIMROSE 2 vizsgálatban 43%-kal, a fibrómák térfogata pedig a PRIMROSE 1 vizsgálatban 43%-kal, a PRIMROSE 2 vizsgálatban pedig 49%-kal csökkent. A méh, illetve a fibrómák átlagos térfogata a kiindulási térfogathoz képest nőtt, ha az ABT-t az Yselyt ABT nélkül alkalmazott 200 mg-os adagjával végzett kezeléshez 6 hónap elteltével adták hozzá.

4. táblázat: Másodlagos végpontok a 24. héten

Vizsgálat	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Kezelés	Placebo	Yselyt				Placebo	Yselyt			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Amenorrhéa nők százalékos aránya (95%-os CI) ¹	21,4 (13,9–30,5)	38,3 (28,5–48,9)	42,1 (32,6–52,0)	60,0 (50,0–69,4)	57,8 (47,7–67,6)	11,8 (6,2–19,6)	34,0 (24,7–44,3)	63,4 (53,2–72,7)	70,9 (61,1–79,4)	80,6 (71,4–87,9)
A hemoglobinszint átlagos változása a kiindulási értékhez képest – g/dl (szórás, n) ²	0,30 (1,57, 45)	1,36 (1,82, 42)	1,87 (1,57, 52)	2,22 (1,58, 53)	2,00 (1,60, 50)	0,38 (1,69, 43)	1,36 (1,50, 49)	1,88 (1,58, 45)	2,10 (1,77, 46)	2,27 (1,43, 47)
A fájdalompontszám becsült átlagos változása a kiindulási értékhez képest (95%-os CI) ³	–1,06 (–1,74-tól –0,37-ig)	–2,70 (–3,38-tól –2,02-ig)	–3,11 (–3,81-tól –2,41-ig)	–3,85 (–4,47-tól –3,23-ig)	–3,68 (–4,34-tól –3,01-ig)	–0,44 (–1,14-tól 0,27-ig)	–1,61 (–2,35-tól –0,88-ig)	–1,91 (–2,64-tól –1,18-ig)	–2,55 (–3,25-tól –1,84-ig)	–2,27 (–3,00-tól –1,55-ig)
A méhtérfogot kiindulási értékhez viszonyított becsült átlagos aránya (95%-os 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)
A fibrómák térfogatának kiindulási értékhez viszonyított becsült átlagos aránya (95%-os 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)
A HRQL-pontszám becsült átlagos változása a kiindulási értékhez képest (95%-os CI) ⁴	15,5 (9,4–21,6)	26,1 (20,0–32,2)	37,2 (31,0–43,5)	35,5 (29,8–41,1)	34,2 (28,3–40,1)	10,3 (4,0–16,6)	20,6 (14,1–27,2)	22,9 (16,4–29,5)	30,2 (23,9–36,5)	30,7 (24,2–37,1)

¹ Az amenorrhoeát úgy határozták meg, mint alkalikus hematin módszerrel 35 napon át és a kezelés végéig legfeljebb 24 héten nem kimutatható menstruációs vért (eltekintve a pecsételő vérzéstől vagy az < 1 ml–3 ml közötti MBL-től).

² A kiindulási anaemiában szenvedő nőknél (a hemoglobinszint kevesebb mint 12 g/dl) az n a 24. héten hiánytalan adatokkal rendelkező nők számát jelenti.

³ A fájdalmat egy 0–10-ig terjedő, numerikus értékelő skála (NRS) segítségével értékelték.

⁴ Az egészséggel kapcsolatos életminőségre (Health-Related Quality of Life, HRQL) vonatkozó pontszám a jóváhagyott méhfibróma tünetek – életminőség (UFS-QoL) kérdőív része. A pontszám 0 és 100 között lehet, a magasabb pontszám pedig az egészséggel kapcsolatos életminőség javulását jelzi. A kiindulási pontszám körülbelül 40 volt.

ABT: 1 mg ösztadiol/0,5 mg noretiszteron-acetát; SD: szórás; CI: megbízhatósági tartomány

A csont ásványianyag-denzitása

A BMD értékét a kiinduláskor, a kezelés során (24. és 52. hét) és a kezelés befejezése után 6 hónappal (76. hét) DXA-vizsgálattal értékelték. Azokat a betegeket, akiknél az osteoporosis jelentős kockázata állt fenn, és akiknek a kórelőzményében osteoporosis vagy más metabolikus csontbetegség szerepelt, kizárták a PRIMROSE 1 és PRIMROSE 2 vizsgálatokból.

A BMD 24. és 52. héten megfigyelt átlagos százalékos csökkenése dózis- és időfüggő volt, és egyidejűleg alkalmazott ABT-kezeléssel mérséklődött (5. táblázat).

A 24. héten a BMD változása azoknál a nőknél volt a legkifejezettebb, akiknél az Yselty 200 mg-os adagja teljes ösztadiol szuppressziót eredményezett (–3,70%). Ezt a kezelést nem folytatták 6 hónappal tovább (lásd 4.2 pont). A változások kevésbé voltak kifejezettek az egyéb kezelésben részesült nőknél: –1,99% az Yselty 100 mg-os adagja esetén, –0,96% az Yselty ABT mellett alkalmazott 100 mg-os adagja esetén, és –1,13% az Yselty ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adagja esetén.

Az 52. héten az átlagos százalékos változás a kiindulási értékhez képest a BMD kisebb mértékű csökkenését jelezte: –2,36% az Yselty 100 mg-os adagja esetén, –0,93% az Yselty ABT mellett alkalmazott 100 mg-os adagja esetén, és –1,61% az Yselty ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adagja esetén. Nem teljesen megalapozott, hogy a BMD kezelés miatti csökkenésének milyen mértéke tekinthető klinikailag jelentősnek ebben a populációban, és ez egyénileg függ az adott nőtől, de általánosságban a BMD-érték 3% körüli csökkenése esetén azt felül kell vizsgálni és körültekintő megfigyelés alatt kell tartani. Egy adott nőnél bekövetkező BMD-csökkenés értékelésekor fontos figyelembe venni az adott nő kiindulási BMD-értékét, életkorát és az osteoporosisra vonatkozó teljes kockázati profilt, valamint a kezelés folytatásával járó előny/kockázat arányt.

A kezelés leállítását követően 24 héttel a legtöbb betegnél a lumbális gerinc BMD-értéke teljesen vagy részlegesen helyreállt: 53% az Yselty 100 mg-os adagja esetén, 52% az Yselty ABT mellett alkalmazott 100 mg-os adagja esetén és 64% az Yselty ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adagja esetén a PRIMROSE 1 vizsgálatban, illetve 59% az Yselty 100 mg-os adagja esetén, 80% az Yselty ABT mellett alkalmazott 100 mg-os adagja esetén és 67% az Yselty ABT mellett alkalmazott 200 mg-os adagja esetén a PRIMROSE 2 vizsgálatban.

Jelenleg nem ismert, milyen mértékben és milyen sebességgel csökken a BMD értéke a nők 12 hónapon túl történő kezelése során.

5. táblázat: A lumbális gerinc BMD értékének átlagos százalékos változása a kiindulási értékhez képest 24 és 52 hetes kezelést követően a PRIMROSE 1 és 2 vizsgálatban

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24 hetes kezelés					
Vizsgálati alanyok száma	130	121	122	138	127
A kiinduláshoz képesti átlagos százalékos változás	0,46	–1,99	–0,96	–3,70	–1,13
95%-os CI	0,06-től 0,85-ig	–2,47-től – 1,50-ig	–1,45-től – 0,48-ig	–4,18-től – 3,22-ig	–1,60-től – 0,66-ig
52 hetes kezelés					
Vizsgálati alanyok száma	19	93	84	-	97
A kiinduláshoz képesti átlagos százalékos változás	–0,83**	–2,36	–0,93	-	–1,61
95%-os CI	–2,08-től 0,42- ig	–3,10-től – 1,63-ig	–1,40-től – 0,47-ig	-	–2,22-től – 0,99-ig

* A 200 mg-os adagban alkalmazott Yselty-t legfeljebb 6 hónapig vizsgálták.

** A PRIMROSE 1 vizsgálatban 12 hónapig placebót alkalmaztak.

Endometriosis miatt kezelt betegcsoport:

Az Ysely hatásosságát a III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos Edelweiss 3 vizsgálatban értékelték, amelybe 484 nőt választottak be és kezeltek legfeljebb 6 hónapon át. Közülük 356 nő folytatta a kezelést az Edelweiss 6 kiterjesztett vizsgálatban további 6 hónapig. A hatásosság hosszú távú tartósságát 6 hónapos gyógyszermentes, kezelés utáni utánkövetés során értékelték. A vizsgálatot elsősorban Európában végezték, a vizsgálati alanyok körülbelül 10%-át választották be az Amerikai Egyesült Államokban.

Azok a menopauza előtti, 18. életévüket betöltött és legfeljebb 49 éves nők voltak alkalmasak a beválasztásra, akiknél műtéti úton igazolt medencei endometriosis, valamint közepesen súlyos vagy súlyos, endometriosissal összefüggő fájdalom (EAP) állt fenn.

A nők átlagos életkora 34,9 év, testtömegindexe pedig 24,27 kg/m² (tartomány: 17,4–52,8) volt. A részt vevő nők körülbelül 98,6%-a volt fehér.

Az endometriosis orvosi diagnózisa óta eltelt átlagos idő (szórás) 5,20 év (4,24 év) volt. A leggyakrabban jelentett tünetek között, a medencei fájdalomon kívül, a dyspareunia (88,0%), a dyschezia (51,0%) és a dysuria (26%) szerepelt. A kiinduláskor a betegek 30%-ánál észleltek adenomyosist és 18,2%-ánál rectovaginalis endometriosis-csomókat.

Az EDELWEISS 3 vizsgálat betegeinek többsége arról számolt be, hogy az EDELWEISS vizsgálatba beválasztás előtt már átesett az endometriosis kezelését célzó műtéten/beavatkozáson. A korábbi gyógyszeres kezelések közé tartozott a medencei fájdalom csillapítása, többek közt opioiddal. Az endometriosis leggyakrabban jelentett egyéb gyógyszeres kezelése között a dienogeszt, hormontartalmú orális fogamzásgátlók és GnRH-agonisták szerepeltek.

Az egyes vizsgálati alanyokat 3 kezelés egyikére randomizálták: placebo (N = 162), Ysely 75 mg (N = 160), illetve Ysely 200 mg és ABT (1 mg ösztradiol/0,5 mg noretiszteron-acetát, a továbbiakban „ABT mellett”) (N = 162) – mindegyiket napi egyszer alkalmazták. A további 6 hónapig tartó kiterjesztett vizsgálatot elkezdő, az ABT mellett 75 mg-ot, illetve 200 mg-ot kapó vizsgálati alanyok ugyanazt a kezelést folytatták, a placebóra randomizáltakat azonban 1:1 arányban újrarandomizálták 75 mg Ysely-re, illetve 200 mg Ysely-re, ABT mellett alkalmazva. Ezután minden vizsgálati alanyánál további 6 hónap kezelés utáni, gyógyszermentes utánkövető szakasz következett a hatásosság hosszú távú kezelés melletti tartósságának értékelésére.

A két elsődleges hatásossági társvégpont a dysmenorrhoea (DYS) és a nem menstruációs medencei fájdalom (NMPP) klinikailag jelentős csökkenése a randomizált kezelés utolsó 28 napján, a 3. havi vizitig, fájdalomcsillapítók változatlan vagy csökkentett alkalmazása mellett. Ezeket a következőképp definiálták: a dysmenorrhoea esetén legalább 1,10 pontos csökkenés a kiindulási fájdalomhoz képest, illetve a nem menstruációs medencei fájdalom legalább 0,80 pontos csökkenése a kiindulási fájdalomhoz képest, mindkettőt 0 (nincs fájdalom) és 3 (súlyos fájdalom) közötti verbális értékelő skálán (VRS), elektronikus napló használatával mérve.

ABT mellett 200 mg Ysely alkalmazásakor mindkét elsődleges társvégpont, a DYS és az NMPP esetén is statisztikailag szignifikáns csökkenést igazoltak, fájdalomcsillapítók változatlan vagy csökkentett alkalmazása mellett (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A DYS és az NMPP (VRS) csökkenése 3, 6 és 12 hónap elteltével – reagálók elemzése (Edelweiss 3, FAS és Edelweiss 6, TEAS)

Vizsgálat	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	3. hónap		6. hónap		12. hónap
Kezelés	Placebo	LGX 200 mg + ABT	Placebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
N _{megf.}	159	156	115	122	111
Reagálók a DYS tekintetében					
Reagálók százalékos aránya	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR vs. placebo	–	8,80	–	12,98	–
97,5%-os CI	–	4,86; 15,91	–	7,00; 24,06	–
Reagálók az NMPP* tekintetében					
Reagálók százalékos aránya	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR vs. placebo	–	2,01	–	2,13	–
97,5%-os CI	–	1,18; 3,42	–	1,26; 3,60	–

ABT = visszaadagolásos („add-back”) terápia; DYS = dysmenorrhoea; LGX = linzagolix; NMPP = nem menstruációs medencei fájdalom; VRS = verbális értékelő skála; N_{megf.} = megfigyelt adattal rendelkező betegek száma az adott időpontban; OR = esélyhányados (Odds Ratio); CI = konfidenciaintervallum.

*A DYS esetén 1,1, az NMPP esetén pedig 0,8 pontos csökkenés az átlagos medencei fájdalompontszámában a 3. hónap, illetve a leállítás előtti 28 napban, ezeken a naptári napokon az endometrioszra szedett fájdalomcsillapítók változatlan vagy csökkent alkalmazása mellett.

A következő másodlagos végpontok esetén 6 hónap elteltével statisztikailag szignifikáns csökkenést figyeltek meg az LGX 200 mg + ABT-csoportban, a placebóval összehasonlítva: DYS (VRS), NMPP (VRS), dyschezia (NRS), összességében vett medencei fájdalom, OPP (NRS), valamint a napi tevékenységek végzésére való képesség az EHP-30 fájdalomra vonatkozó dimenziójának használatával mérve, lásd 7. táblázat.

7. táblázat: A másodlagos végpontok 6. hónapban végzett elemzésének összesítése

Végpontok	Placebo (N=162)	LGX 200 mg + ABT (N=162)	
	LSM (95%-os CI)	LSM (95%-os CI)	Különbség a placebóhoz képest (97,5%-os CI)
DYS (VRS) változása a kiinduláshoz képest	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
NMPP (VRS) változása a kiinduláshoz képest	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
Dyschezia (NRS) változása a kiinduláshoz képest	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
OPP (NRS) változása a kiinduláshoz képest	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
EHP-30 fájdalomdimenzió változása a kiinduláshoz képest	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

DYS = dysmenorrhoea; NMPP = nem menstruációs medencei fájdalom; NRS = értékelő számskála; OPP = összességében vett medencei fájdalom; VRS = verbális értékelő skála; EHP-30 = Endometriosis Health Profile-30 (endometriosissal kapcsolatos egészségprofil); LGX = linzagolix; LSM = legkisebb négyzetek átlaga. A pontszámok kiszámításakor a 6. hónap, illetve a leállítás előtti 28 napon végzett napi értékelések átlagát vették.

A hatásosság tartósságát az ABT mellett 200 mg linzagolixot alkalmazó csoportban értékelték ki, mivel ezek a vizsgálati alanyok ugyanazzal az adagolással folytatták a 6. és a 12. hónap között.

A csont ásványianyag-denzitása

A BMD-t DXA-vizsgálattal értékelték ki a kiinduláskor, a kezelés alatt (a 6. és a 12. hónapban), valamint 6 hónappal a kezelés vége után. Az osteoporosis jelentős kockázatának kitett, illetve ismerten osteoporosisban vagy más metabolikus csontbetegségben szenvedő vagy az anamnézisükben ilyennel rendelkező betegeket kizárták ezekből a vizsgálatokból.

Az ABT mellett 200 mg linzagolix ajánlott adagolás esetén az átlagos százalékos változás a lumbális gerincszakasz BMD-értékében a kiinduláshoz képest a 6. hónapban $-0,79\%$ volt. A kiinduláskor és a 12. hónapban DXA-vizsgálati eredménnyel rendelkező vizsgálati alanyok körében az erre az időszakra vonatkozó átlagos százalékos változás $-1,10\%$ volt (8. táblázat).

8. táblázat: Átlagos százalékos változás a lumbális gerincszakasz BMD-értékében a kiinduláshoz képest a 6. hónapban és a 12. hónapban

	EDELWEISS 3 és 6	
	Placebo N = 162	LGX 200 mg + ABT N = 162
6 hónap kezelés		
Vizsgálati alanyok száma	123	132
Átlagos százalékos változás a kiinduláshoz képest	0,77	-0,79
95%-os CI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 hónap kezelés		
Vizsgálati alanyok száma	–	86
Átlagos százalékos változás a kiinduláshoz képest	–	-1,10
95%-os CI	–	-1,79; -0,41

LGX = linzagolix

Az endometriumra gyakorolt hatások

A biztonságossági értékelés részeként a vizsgálat megkezdésekor, a 24. és az 52. héten a betegek egy alcsoportjánál endometrium-biopsziát végeztek a III. fázisú vizsgálatokban. Az eredmények nem vetettek fel biztonságossági aggályokat.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Ysely vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az endometriosis és a méh leiomyoma kezelésére vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyszeri 100 mg-os vagy 200 mg-os adag szájon át történő alkalmazását követően a linzagolix gyorsan felszívódik, a C_{max} a beadást követően körülbelül 2 órával alakul ki. A linzagolix esetén a dózis farmakokinetikája lineáris, és egyensúlyi állapotban nem mutat jelentős akkumulációt.

Úgy tűnik, a linzagolix (200 mg) magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevétele a magas zsírtartalmú étkezést követő késleltetett gyomorürülésnek megfelelően késleltette és enyhén csökkentette a plazma csúskoncentrációt, de nem befolyásolta az expozíció mértékét. A jelenség nem tekinthető klinikai szempontból jelentősnek.

Eloszlás

A linzagolix nagymértékben (több mint 99%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez, különösen az albuminhoz, és nem oszlik meg a vörösvértestekben. A 7 egymást követő napon át, szájon át alkalmazott 100 mg vagy 200 mg linzagolix eloszlási térfogata (V_d/F) 11,067 l (CV: 20,4%), illetve 11,178 l (CV: 11,8%) volt.

Biotranszformáció

A linzagolix esetén a metabolitok profilozása és azonosítása során legfeljebb 7 metabolitot számláltak meg a plazmában, a vizeletben és a székletben. A humán plazmaprofilokban a domináns komponens a változatlan linzagolix volt. Ehhez hasonlóan a linzagolix volt a fő komponens a vizeletben és az egyik fő komponens a székletben. Minden plazmametabolit a teljes linzagolix-expozíció 10%-ánál kisebb arányban volt jelen.

Elimináció

Több adag linzagolix beadása után a linzagolix $t_{1/2}$ -értéke körülbelül 15 óra volt. A linzagolix elsősorban a vizelettel ürült, körülbelül egyharmada pedig a széklettel. A linzagolix többszöri, 100 mg-os és 200 mg-os dózisainak alkalmazását követően a látszólagos clearance mértani átlaga (CL/F) 0,522 l/óra (CV: 20,1%), illetve 0,499 l/óra (CV: 15,2%) volt.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor nincs jelentős hatással a linzagolix-expozícióra. Az elemzés azt mutatta, hogy a fekete bőrű vizsgálati alanyoknál 22,5%-kal csökkent a CL/F a kaukázusi vizsgálati alanyokhoz képest, azonban a linzagolix biztonságossági profilja hasonló volt a fekete bőrű és kaukázusi alanyok között.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg hatással volt a linzagolix farmakokinetikájára. Az 52,7 kg testtömegű (5. percentilis) betegeknek az előrejelzések szerint a CL/F körülbelül 19,2%-kal alacsonyabb, a 112 kg testtömegű betegeknek (95. percentilis) pedig körülbelül 42%-kal magasabb, mint a 70 kg testtömegű betegeknek. Azonban a pivotális, III. fázisú vizsgálatokból származó adatok alcsoport-elemzése nem mutatott semmilyen klinikailag releváns különbséget a biztonságosság és hatásosság tekintetében, és a dózis módosítása nem javasolt.

Májkárosodás

Egy klinikai vizsgálat, melyet májkárosodásban (enyhe: Child-Pugh A stádium, közepesen súlyos: Child-Pugh B stádium és súlyos: Child-Pugh C stádium) szenvedő női vizsgálati alanyokkal végeztek, nem mutatott releváns hatást a linzagolix teljes plazmaexpozíciójára vonatkozóan a linzagolix egyetlen, 200 mg-os adagjának alkalmazását követően. A linzagolix nem kötődő frakcióját az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás nem befolyásolta; enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség az Yselty adagjának módosítására (lásd 4.2 pont). Az Yselty nem alkalmazható súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő nőknél, mivel ilyen esetekben a nem kötött állapotú linzagolix átlagos expozícióját 2-3-szor magasabbnak mérték (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Egy vesekárosodásban (enyhe, közepesen súlyos, súlyos és végstádiumú vesebetegségben) szenvedő nők részvételével végzett klinikai vizsgálatban, amelyben a glomeruláris filtrációs rátát (GFR) kreatinin-clearance alapján értékelték, a linzagolix egyetlen, 200 mg-os dózisának alkalmazását követően nem mutatott ki releváns hatást a linzagolix teljes plazmaexpozíciójára vonatkozóan. A plazmában lévő nem kötött (unbound) linzagolix C_{max} -értéke 30%-kal, AUC_{0-t} -értéke 32%-kal és AUC_{0-inf} értéke 33%-kal növekedett enyhe vesekárosodásban szenvedő nőknél a normális vesefunkcióval rendelkező, egészséges vizsgálati alanyokhoz képest. Mivel a hosszú távú alkalmazással kapcsolatos esetleges biztonságossági aggályok nem zárhatók ki, a gyógyszer felíró

orvosok számára ajánlott a mellékhatások monitorozása enyhe vesekárosodásban szenvedő nőknél (lásd 4.4 pont). Dózismódosításra azonban nincs szükség (lásd 4.2 pont). Az Yselyt nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő nőknél, mivel ilyen esetekben a nem kötött állapotú linzagolix expozícióját körülbelül 1,5-szer (közepesen súlyos esetben) és 2-szer (súlyos vesekárosodás és végstádiumú vesebetegség esetén) magasabbnak figyelték meg (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reprodukciós és fejlődésre gyakorolt toxicitás

Hatásmechanizmusa miatt a linzagolix patkányokon végzett termékenységi vizsgálatokban megakadályozta a fogamzást és csökkentette az implantációt, és embrionalis-foetalis mortalitást, a teljes alom elvesztését vagy a terhesség megszűnését okozta patkányokon és nyulakon végzett embriofoetalis vizsgálatokban.

Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem figyeltek meg teratogén hatásokat, illetve a pre- és posztnatális fejlődésre gyakorolt káros hatást.

Az embriófejlődésre vonatkozóan végzett fő vizsgálatokban a linzagolix 100 mg/ttkg-os dózisszintjéről patkányokban, és 3 mg/ttkg-os dózisszintjeiről nyulakban (melyek az AUC alapján a javasolt maximális humán dózis 5,9-szeresének, illetve 0,004-szeresének felelnek meg) kimutatták, hogy káros hatással nem járó dózisszintnek (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) tekinthetők a reprodukciós funkció és az embriofoetalis fejlődés tekintetében.

Szoptatás

Kimutatták, hogy a linzagolix kiválasztódik a patkányok anyatejébe. A beadást követően legfeljebb 96 órával a radioaktivitás koncentrációja alacsonyabb volt az anyatejben, mint a plazmában (kevesebb, mint 0,3-szerese).

Mutagenitás

A hagyományos *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok nem igazoltak a készítmény esetében mutagén vagy klinikailag releváns genotoxikus potenciált.

Karcinogenitás

A linzagolix rákkeltő tulajdonságait egy 26 hétig tartó karcinogenitási vizsgálatban értékelték Tg RasH2 transzgenikus egereken. A legmagasabb, 500 mg/ttkg-os dózissig bezárólag (amely az AUC alapján a javasolt maximális humán dózis 13,2-szeresének felel meg) nem igazolódott a linzagolix által kiváltott karcinogén hatás.

Egy patkányokon végzett, 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatban a méh endometrium adenocarcinoma megnövekedett incidenciáját figyelték meg a közepes (50 mg/ttkg) és a magas dózissal (500 mg/ttkg) kezelt csoportokban (ami az AUC alapján a javasolt maximális humán dózis 6,8-szeresének, illetve 9,6-szeresének felel meg), valamint az emlőmirigy adenocarcinoma gyakoriságának elhanyagolható mértékű emelkedését figyelték meg kizárólag a közepes dózis (50 mg/ttkg) esetén (ami az AUC alapján a javasolt maximális humán dózis 6,8-szeresének felel meg). Ezen eredmények klinikai jelentősége továbbra sem ismert.

A petefészekben és a méhben (egerek esetén), illetve a petefészekben és a nőstények emlőmirigyeiben (patkányok esetén) fellépő, nem karcinogén hystopathologiai eltéréseket a linzagolix farmakológiai hatásával hozták összefüggésbe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz
hidroxipropil-cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

polivinil-alkohol-polietilén-glikol ojtott kopolimer (E1209)
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db filmtablettát tartalmazó PVC-PVDC/alumínium buboréksomagolás.

28 db filmtabletta (két buboréksomagolás, egyenként 14 db filmtabletta) dobozonként vagy 84 db filmtabletta (hat buboréksomagolás, egyenként 14 db filmtabletta) dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1606/001

EU/1/21/1606/002

EU/1/21/1606/003

EU/1/21/1606/004

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. június 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 100 mg-os filmtablettákhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ysely 100 mg filmtabletta
linzagolix

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg linzagolixot tartalmaz (kolinsó formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
84 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1606/001 28 db filmtabletta
EU/1/21/1606/003 84 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ysely 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborécsomagolás 100 mg-os filmtablettákhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yselty 100 mg tabletta
linzagolix

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Theramex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 200 mg-os filmtablettákhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ysely 200 mg filmtabletta
linzagolix

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg linzagolixot tartalmaz (kolinsó formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta
84 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1606/002 28 db filmtabletta
EU/1/21/1606/004 84 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Yselty 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás 200 mg-os filmtablettákhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yselty 200 mg tableta
linzagolix

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Theramex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Yselyt 100 mg filmtabletta linzagolix

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Yselyt és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Yselyt szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Yselyt-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Yselyt-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Yselyt és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Yselyt hatóanyaga a linzagolix. A következők kezelésére alkalmazzák:

- méhfibrómák (közismert nevükön miómák) – a méh nem rosszindulatú daganatai – közepesen súlyos vagy súlyos tünetei;
- endometriózissal járó tünetek az endometriózisra korábban már gyógyszeres vagy műtéti kezelésben részesült nők esetén (az endometriózis gyakran fájdalmas rendellenesség, amely esetén a méhet bélelő szövethez – az úgynevezett endometriumhoz – hasonló szövet jelenik meg a méhen kívül).

Az Yselyt-t fogamzóképes korban lévő felnőtt nőknél (18 év felett) alkalmazzák.

Egyes nőknél a méhfibrómák erős menstruációs vérzést és medencei fájdalmat (a köldök alatti fájdalom) okozhatnak. Az Yselyt a fibrómák kezelése során megszünteti vagy csillapítja a vérzést, és csökkenti a méhfibrómákkal járó fájdalmat és medencei diszkomfortérzést.

Az endometriózisos nők medencei vagy alhasi fájdalmat, menstruáció alatti fájdalmat, valamint közösülés közbeni fájdalmat tapasztalhatnak. Az Yselyt az endometriózis kezelése során csökkenti a méhet bélelő szövet rendellenes helyen történő megjelenése miatti tüneteket.

A linzagolix az úgynevezett gonadotropinfelszabadító hormon működését gátolja, ami az ösztradiol és a progeszteron nevű női nemi hormonok felszabadulásának szabályozásában részt vevő hormon. Ezek a hormonok váltják ki a nőknél a menstruációt. Gátlásuk esetén csökken a szervezetben keringő ösztrogén és progeszteron hormonok szintje. A hormonok szintjének csökkentésével a linzagolix leállítja vagy csökkenti a menstruációs vérzést, valamint csökkenti a fájdalmat, a medencei diszkomfortérzést és a méhfibrómákkal, valamint az endometriózissal összefüggő egyéb tüneteket.

2. Tudnivalók az Yselty szedése előtt

Ne szedje az Yselty-t:

Ha az alább felsorolt állapotok bármelyike fennáll Önnél:

- ha allergiás a linzagolixra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha szoptat;
- ha csonttrikulása van (egy olyan betegség, amely törékennyé teszi a csontokat);
- ha ismeretlen eredetű ivarszervi vérzése van.

Ha az Yselty-t kiegészítő ösztadiol- és noretiszteron-acetát-tartalmú hormonterápiával (más néven kiegészítő kezeléssel) együtt szedi, tartsa be az ösztadiol és noretiszteron-acetát betegájékoztatóiban található utasításokat a „Ne szedje...” című részben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Yselty szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Yselty-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Ön egészségügyi és családi kórtörténetét, valamint az Önre vonatkozó kockázati tényezőket. Kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön vérnyomását is, és meg kell győződnie arról, hogy Ön nem terhes. A kezelés megkezdése előtt fizikális vizsgálatra és további ellenőrzésekre is szükség lehet – például a csontok erősségét mérő képalkotó vizsgálatra –, melyekre az Ön egészségügyi igényeinek és/vagy aggályainak megfelelően kerül majd sor.

Hagyja abba az Yselty szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következőket észleli:

- májbetegség jelei:
 - a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság).
 - hányinger vagy hányás, láz, erős fáradtság.
 - sötét színű vizelet, viszketés vagy gyomortáji fájdalom.
- ha teherbe esik.

Az Yselty szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek:

- csökkent a májműködése vagy a veseműködése.
Az Yselty nem ajánlott súlyosan csökkent májműködésű, illetve közepesen vagy súlyosan csökkent veseműködésű nők számára, mivel előfordulhat, hogy a linzagolix vérszintje túlságosan megemelkedik.
- megemelkedett a májenzimszintje a vérben.
Az Yselty-kezelés során előfordulhat a májenzimek szintjének átmeneti, tünetekkel nem járó emelkedése a vérben.
- szívproblémái vagy vérkeringési problémái vannak; a családi kórtörténetben előfordult a szív elektromos aktivitásának „QT-megnyúlásként” ismert elváltozása, vagy ha Ön olyan gyógyszert szed, ami megváltoztatja a szív elektromos aktivitását.
- megemelkedett a vérsírszintje (koleszterin). Ennek szintjét a kezelés során ellenőrizni kell, mivel az Yselty-kezelés további emelkedéshez vezethet.
- olyan csonttörése volt korábban, amelyet nem súlyos sérülés okozott, illetve ha fennáll Önnél a csont ásványianyag-vesztésének vagy csökkent csontsűrűségének egyéb kockázata. Az Yselty csökkentheti a csont ásványianyag-sűrűségét, ezért lehet, hogy kezelőorvosa ebben az esetben előzetesen ellenőrizni kívánja majd azt.
- korábban depressziója, hangulatváltozásai, öngyilkosság gondolatai vagy bármilyen depresszív tünetei fordultak elő, mivel ezekről beszámoltak az Yselty-vel azonos módon ható gyógyszerekkel kapcsolatosan.
- ha úgy gondolja, hogy terhes lehet. Az Yselty általában jelentős mértékben csökkenti vagy akár le is állítja a menstruációs vérzést a kezelés alatt és azt követően néhány hétig, ami megnehezíti a terhesség felismerését. Lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt.

Az Yselty nem mutatott fogamzásgátló hatást. Lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt.

Az Yselty egy másik, az ösztradiol és a noretiszteron-acetát hormonokat tartalmazó tablettával együtt is alkalmazható (ez hormonális kiegészítő terápiaként is ismert). Ha Önnek előírják ezt, olvassa el figyelmesen az ezeket a hormonokat tartalmazó tabletták betegtájékoztatóját és ezt a betegtájékoztatót is.

Gyermekek és serdülők

Az Yselty alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mivel ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Yselty

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a hormonális fogamzásgátlókat is.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- repaglinid (a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- paklitaxel, szorafenib (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek)

Az Yselty alkalmazása nem javasolt, ha ezen gyógyszerek valamelyikét szedi.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje az Yselty-t, ha terhes vagy szoptat, mivel az károsíthatja a magzatot. Ha úgy gondolja, hogy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön teherbe esik, hagyja abba az Yselty szedését és forduljon kezelőorvosához. Mivel az Yselty csökkenti vagy megszünteni a menstruációt, nehéz lehet felismerni a terhességet. Végezzen terhességi tesztet, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége.

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az Yselty szedése során.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Yselty nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Yselty laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Yselty-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Méhfibrómák:

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Yselty Ön számára megfelelő adagját. **Az alábbi adagolási lehetőségek állnak rendelkezésre:**

- Naponta egyszer 100 mg Yselty-t (1 tabletta) vagy 200 mg Yselty-t (2 darab 100 mg-os tabletta) kell bevennie egy másik, az ösztradiol és a noretiszteron-acetát hormonokat tartalmazó (kiegészítő terápiaként is ismert) tablettával együtt. Ha kezelőorvosa felírja ezt a kiegészítő kezelést, fontos, hogy azt az Yselty-tablettákkal együtt vegye be, mivel ez segít csökkenteni a mellékhatásokat, beleértve a csont ásványianyag-sűrűsége csökkenésének kockázatát és mértékét.
- Azok a nők, akik számára az ösztradiol- és a noretiszteron-acetát nem megfelelő, az Yselty adagját naponta egy darab 100 mg-os tabletta formájában, azaz ösztradiol és noretiszteron-acetát nélkül is bevehetik.
- A nagyméretű fibrómákkal vagy a méh nagy méretével összefüggő tünetek kezelésére, rövid távú (legfeljebb 6 hónapig tartó) alkalmazás esetén az Yselty napi 200 mg-os adagja (két darab 100 mg-os tabletta) adható, ösztradiol és noretiszteron-acetát nélkül.

Endometriózis:

- Naponta egyszer két darab 100 mg-os Yselty-tablettát kell bevennie egy másik, ösztradiol és progesztogén hormont tartalmazó (kiegészítő terápiaként is ismert) gyógyszerrel együtt. Fontos, hogy az Yselty-tablettákkal együtt szedje a kiegészítő kezelést, mivel ez segít csökkenteni a mellékhatásokat, beleértve a csont ásványianyag-sűrűsége csökkenésének kockázatát és mértékét.

Az ajánlott adagot **naponta egyszer** vegye be.

Az Yselty szedését lehetőleg a menstruációs ciklus első hetében kezdje meg, ami a vérzés hete.

A tablettát/tablettákat egy pohár vízzel, étellel együtt vagy anélkül vegye be.

Az alkalmazás időtartama

A kezelés időtartamát kezelőorvosa határozza meg a csont ásványianyag-sűrűsége csökkenésének kockázata alapján. Méhfibrómák esetén a 200 mg-os adagot (két darab 100 mg-os tabletta) kiegészítő kezelés nélkül legfeljebb 6 hónapra lehet felírni.

Kezelőorvosa az Yselty-kezelés első 12 hónapja után elvégzett képalkotó vizsgálat segítségével ellenőrizni fogja az Ön csontjainak ásványianyag-sűrűségét, hogy megállapíthassa, folytatható-e a kezelés. Ha Ön egy éven túl is folytatja az Yselty-kezelést, kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizni fogja az Ön csontjainak ásványianyag-sűrűségét.

Ha az előírtnál több Yselty-t vett be

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy túl sok Yselty-t vett be.

Nem számoltak be súlyos káros hatásokról a gyógyszer több adagjának egyszerre történő bevitelével kapcsolatban. Amennyiben az Yselty-t ösztradiol és noretiszteron-acetát kiegészítő hormonális terápiával együtt alkalmazzák, a hormonok túladagolása hányingert és hányást, a mell érzékenységét, gyomorfájdalmat, álmoságot, fáradtságot és megvonásos vérzést okozhat.

Ha elfelejtette bevenni az Yselty-t

Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, majd folytassa a tabletta szedését a következő napon a szokásos módon. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Yselty szedését

Ha abba szeretné hagyni az Yselty szedését, először beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa elmagyarázza a kezelés leállításának hatásait, és megbeszéli Önnel az egyéb lehetőségeket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások az alábbi gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hőhullám.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hangulatzavarok, például hangulatingadozások, érzelmi labilitás (azaz az érzelmek gyors változása), szorongás, depresszió, ingerlékenység, érzelmi zavarok;
- túlzott mennyiségű, rendszertelen vagy elhúzódó méhvérzés;
- hüvelyi szárazság;
- medencei fájdalom;
- ízületi fájdalom;
- fejfájás;
- a csont ásványianyag-sűrűségének vagy a csont szilárdságának csökkenése;
- emelkedett májenzimszintek a vérben;
- hányinger, hányás, gyomortáji fájdalom;
- székrekedés;
- csökkent nemi vágy (libido);
- gyengeség;
- fokozott izzadás;
- éjszakai verejtékezés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- magas vérnyomás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. **A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.** A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Yselty-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Yselty?

- A készítmény hatóanyaga a linzagolix.
Egy 100 mg-os Yselty tabletta 100 mg linzagolixot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:

Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát. Lásd a 2., „Az Yselty laktózt és nátriumot tartalmaz” című pontot.
Filmbevonat: makrogol-poli(vinil-alkohol) ojtott kopolimer (E1209), talkum (E553b), titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172).

Milyen az Yselty külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Yselty 100 mg filmtabletta 10 mm átmérőjű, kerek, halványsárga, egyik oldalán „100” bevéséssel, a másik oldalán sima.

Az Yselty dobozban kerül forgalomba, amelyben 2 vagy 6, egyenként 14 filmtablettát (tablettát) tartalmazó buboréksomagolás található.

Kiszerezések: 28 vagy 84 darab filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszeretés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Yselyt 200 mg filmtabletta linzagolix

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd: 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Yselyt és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Yselyt szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Yselyt-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Yselyt-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Yselyt és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Yselyt hatóanyaga a linzagolix. A következők kezelésére alkalmazzák:

- méhfibrómák (közismert nevükön miómák) – a méh nem rosszindulatú daganatai – közepesen súlyos vagy súlyos tünetei;
- endometriózissal járó tünetek az endometriózisra korábban már gyógyszeres vagy műtéti kezelésben részesült nők esetén (az endometriózis gyakran fájdalmas rendellenesség, amely esetén a méhet bélelő szövethez – az úgynevezett endometriumhoz – hasonló szövet jelenik meg a méhen kívül).

Az Yselyt-t fogamzóképes korban lévő felnőtt nőknél (18 év felett) alkalmazzák.

Egyes nőknél a méhfibrómák erős menstruációs vérzést és medencei fájdalmat (a köldök alatti fájdalom) okozhatnak. Az Yselyt a fibrómák kezelése során megszünteti vagy csillapítja a vérzést, és csökkenti a méhfibrómákkal járó fájdalmat és medencei diszkomfortérzést.

Az endometriózisos nők medencei vagy alhasi fájdalmat, menstruáció alatti fájdalmat, valamint közösülés közbeni fájdalmat tapasztalhatnak. Az Yselyt az endometriózis kezelése során csökkenti a méhet bélelő szövet rendellenes helyen történő megjelenése miatti tüneteket.

A linzagolix az úgynevezett gonadotropinfelszabadító hormon működését gátolja, ami az ösztadiol és a progeszteron nevű női nemi hormonok felszabadulásának szabályozásában részt vevő hormon. Ezek a hormonok váltják ki a nőknél a menstruációt. Gátlásuk esetén csökken a szervezetben keringő ösztrogén és progeszteron hormonok szintje. A hormonok szintjének csökkentésével a linzagolix leállítja vagy csökkenti a menstruációs vérzést, valamint csökkenti a fájdalmat, a medencei diszkomfortérzést és a méhfibrómákkal, valamint az endometriózissal összefüggő egyéb tüneteket.

2. Tudnivalók az Yselty szedése előtt

Ne szedje az Yselty-t:

Ha az alább felsorolt állapotok bármelyike fennáll Önnél:

- ha allergiás a linzagolixra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha szoptat;
- ha csonttrikulása van (egy olyan betegség, amely törékennyé teszi a csontokat);
- ha ismeretlen eredetű ivarszervi vérzése van.

Ha az Yselty-t kiegészítő ösztadiol- és noretiszteron-acetáttartalmú hormonterápiával (más néven kiegészítő kezeléssel) együtt szedi, tartsa be az ösztadiol és noretiszteron-acetát betegájékoztatóiban található utasításokat a „Ne szedje...” című részben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Yselty szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Yselty-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Ön egészségügyi és családi kórtörténetét, valamint az Önre vonatkozó kockázati tényezőket. Kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön vérnyomását is, és meg kell győződnie arról, hogy Ön nem terhes. A kezelés megkezdése előtt fizikális vizsgálatra és további ellenőrzésekre is szükség lehet – például a csontok erősségét mérő képalkotó vizsgálatra –, melyekre az Ön egészségügyi igényeinek és/vagy aggályainak megfelelően kerül majd sor.

Hagyja abba az Yselty szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következőket észleli:

- májbetegség jelei:
 - a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság).
 - hányinger vagy hányás, láz, erős fáradtság.
 - sötét színű vizelet, viszketés vagy gyomortáji fájdalom.
- ha teherbe esik.

Az Yselty szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek:

- csökkent a májműködése vagy a veseműködése.
Az Yselty nem ajánlott súlyosan csökkent májműködésű, illetve közepesen vagy súlyosan csökkent veseműködésű nők számára, mivel előfordulhat, hogy a linzagolix vérszintje túlságosan megemelkedik.
- megemelkedett a májenzimszintje a vérben.
Az Yselty-kezelés során előfordulhat a májenzimek szintjének átmeneti, tünetekkel nem járó emelkedése a vérben.
- szívproblémái vagy vérkeringési problémái vannak; a családi kórtörténetben előfordult a szív elektromos aktivitásának „QT-megnyúlásként” ismert elváltozása, vagy ha Ön olyan gyógyszert szed, ami megváltoztatja a szív elektromos aktivitását.
- megemelkedett a vérsírszintje (koleszterin). Ennek szintjét a kezelés során ellenőrizni kell, mivel az Yselty-kezelés további emelkedéshez vezethet.
- olyan csonttörése volt korábban, amelyet nem súlyos sérülés okozott, illetve ha fennáll Önnél a csont ásványianyag-vesztésének vagy csökkent csontsűrűségének egyéb kockázata. Az Yselty csökkentheti a csont ásványianyag-sűrűségét, ezért lehet, hogy kezelőorvosa ebben az esetben előzetesen ellenőrizni kívánja majd azt.
- korábban depressziója, hangulatváltozásai, öngyilkosság gondolatai vagy bármilyen depresszív tünetei fordultak elő, mivel ezekről beszámoltak az Yselty-vel azonos módon ható gyógyszerekkel kapcsolatosan.
- ha úgy gondolja, hogy terhes lehet. Az Yselty általában jelentős mértékben csökkenti vagy akár le is állítja a menstruációs vérzést a kezelés alatt és azt követően néhány hétig, ami megnehezíti a terhesség felismerését. Lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt.

Az Yselyt nem mutatott fogamzásgátló hatást. Lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt.

Az Yselyt egy másik, az ösztradiol és a noretiszteron-acetát hormonokat tartalmazó tablettával együtt is alkalmazható (ez hormonális kiegészítő terápiaként is ismert). Ha Önnek előírják ezt, olvassa el figyelmesen az ezeket a hormonokat tartalmazó tabletták betegtájékoztatóját és ezt a betegtájékoztatót is.

Gyermekek és serdülők

Az Yselyt alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mivel ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Yselyt

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a hormonális fogamzásgátlókat is.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- repaglinid (a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- paklitaxel, szorafenib (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek)

Az Yselyt alkalmazása nem javasolt, ha ezen gyógyszerek valamelyikét szedi.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje az Yselyt-t, ha terhes vagy szoptat, mivel az károsíthatja a magzatot. Ha úgy gondolja, hogy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön teherbe esik, hagyja abba az Yselyt szedését és forduljon kezelőorvosához. Mivel az Yselyt csökkenti vagy megszünteti a menstruációt, nehéz lehet felismerni a terhességet. Végezzen terhességi tesztet, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége.

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az Yselyt szedése során.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Yselyt nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Yselyt laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Yselyt-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Méhfibrómák:

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Yselyt Ön számára megfelelő adagját. **Az alábbi adagolási lehetőségek állnak rendelkezésre a 200 mg-os Yselyt tablettához:**

- Naponta egy 200 mg-os Yselty tabletta egy másik, az ösztradiol és a noretiszteron-acetát hormonokat tartalmazó tablettával együtt bevéve (ez hormonális kiegészítő terápiaként is ismert). Ha orvosa felírja ezt a kiegészítő kezelést, fontos, hogy azt az Yselty-tablettákkal együtt vegye be, mivel ez segít csökkenteni a mellékhatásokat, beleértve a csont ásványianyag-sűrűsége csökkenésének kockázatát és mértékét.
- A nagyméretű fibrómákkal vagy a méh nagy méretével összefüggő tünetek kezelésére, rövid távú (legfeljebb 6 hónapig tartó) alkalmazás esetén az Yselty napi 200 mg-os adagja (két darab 100 mg-os tabletta) adható, ösztradiol és noretiszteron-acetát nélkül.

Vegye figyelembe, hogy az Yselty 100 mg-os adagban is alkalmazható, amennyiben kisebb adagra van szükség.

Endometriózis:

- Naponta egyszer egy darab 200 mg-os Yselty-tablettát kell bevennie egy másik, ösztradiol és progesztogén hormont tartalmazó (kiegészítő terápiaként is ismert) gyógyszerrel együtt. Fontos, hogy az Yselty-tablettákkal együtt szedje a kiegészítő kezelést, mivel ez segít csökkenteni a mellékhatásokat, beleértve a csont ásványianyag-sűrűsége csökkenésének kockázatát és mértékét.

Az ajánlott adagot **naponta egyszer** vegye be.

Az Yselty szedését lehetőleg a menstruációs ciklus első hetében kezdje meg, ami a vérzés hete.

A tablettát egy pohár vízzel, étellel együtt vagy anélkül vegye be.

Az alkalmazás időtartama

A kezelés időtartamát kezelőorvosa határozza meg a csont ásványianyag-sűrűsége csökkenésének kockázata alapján. Méhfibrómák esetén a 200 mg-os adag kiegészítő kezelés nélkül legfeljebb 6 hónapra írható fel.

Kezelőorvosa az Yselty-kezelés első 12 hónapja után elvégzett képalkotó vizsgálat segítségével ellenőrizni fogja az Ön csontjainak ásványianyag-sűrűségét, hogy megállapíthassa, folytatható-e az ösztradiol- és noretiszterin-acetát mellett a kezelés. Ha Ön egy éven túl is folytatja az Yselty-kezelést, kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizni fogja az Ön csontjainak ásványianyag-sűrűségét.

Ha az előírtnál több Yselty-t vett be

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy túl sok Yselty-t vett be.

Nem számoltak be súlyos káros hatásokról a gyógyszer több adagjának egyszerre történő bevitelével kapcsolatban. Amennyiben az Yselty-t ösztradiol és noretiszteron-acetát kiegészítő hormonális terápiával együtt alkalmazzák, a hormonok túladagolása hányingert és hányást, a mell érzékenységét, gyomorfájdalmat, álmoságot, fáradtságot és megvonásos vérzést okozhat.

Ha elfelejtette bevenni az Yselty-t

Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, majd folytassa a tabletta szedését a következő napon a szokásos módon. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Yselty szedését

Ha abba szeretné hagyni az Yselty szedését, először beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa elmagyarázza a kezelés leállításának hatásait, és megbeszéli Önnel az egyéb lehetőségeket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások az alábbi gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hőhullám.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hangulatzavarok, például hangulatingadozások, érzelmi labilitás (azaz az érzelmek gyors változása), szorongás, depresszió, ingerlékenység, érzelmi zavarok;
- túlzott mennyiségű, rendszertelen vagy elhúzódó méhvérzés;
- hüvelyi szárazság;
- medencei fájdalom;
- ízületi fájdalom;
- fejfájás;
- a csont ásványianyag-sűrűségének vagy a csont szilárdságának csökkenése;
- emelkedett májenzimszintek a vérben;
- hányinger, hányás, gyomortáji fájdalom;
- székrekedés;
- csökkent nemi vágy (libido);
- gyengeség;
- fokozott izzadás;
- éjszakai verejtékezés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- magas vérnyomás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Yselyt-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Yselyt?

- A készítmény hatóanyaga a linzagolix.
Egy 200 mg-os Yselyt tabletta 200 mg linzagolixot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:

Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát. Lásd a 2., „Az Yselty laktózt és nátriumot tartalmaz” című pontot.
Filmbevonat: makrogol-poli(vinil-alkohol) ojtott kopolimer (E1209), talkum (E553b), titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172).

Milyen az Yselty külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Yselty 200 mg filmtabletta hosszúkás (19 × 9 mm), halványsárga, egyik oldalán „200” bevéséssel, a másik oldalán sima.

Az Yselty dobozban kerül forgalomba, amelyben 2 vagy 6, egyenként 14 filmtablettát (tablettát) tartalmazó buboréksomagolás található.

Kiszerezések: 28 vagy 84 darab filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszeretés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.