

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ysely 100 mg compresse rivestite con film

Ysely 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ysely 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di linzagolix (sotto forma di sale di colina).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 119,4 mg di lattosio.

Ysely 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di linzagolix (sotto forma di sale di colina).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 238,8 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Ysely 100 mg compresse rivestite con film

Comprese rotonde, di colore giallo chiaro, rivestite con film, del diametro di 10 mm, con impresso "100" su un lato e lisce sull'altro lato.

Ysely 200 mg compresse rivestite con film

Comprese oblunghe, di colore giallo chiaro, rivestite con film, da 19 mm per 9 mm, con impresso "200" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ysely è indicato nelle donne adulte in età riproduttiva per:

- il trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi dell'utero,
- il trattamento sintomatico dell'endometriosi in donne con anamnesi di pregresso trattamento medico o chirurgico per endometriosi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con Yselty deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dei fibromi dell'utero e/o dell'endometriosi.

La dose raccomandata di Yselty è:

Per i fibromi dell'utero:

- 100 mg o, se necessario, 200 mg una volta al giorno con terapia ormonale aggiuntiva concomitante (*add-back therapy* o ABT; compressa di estradiolo 1 mg e noretisterone acetato 0,5 mg una volta al giorno), vedere paragrafo 5.1.
- 100 mg una volta al giorno per le donne in cui l'ABT non è raccomandata o che preferiscono evitare la terapia ormonale (vedere paragrafo 5.1)
- 200 mg una volta al giorno per l'uso a breve termine (<6 mesi) in situazioni cliniche in cui si mira a una riduzione del volume uterino e del fibroma (vedere paragrafo 5.1). Le dimensioni dei fibromi possono aumentare quando il trattamento viene interrotto. A causa del rischio di diminuzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con l'uso prolungato, la dose da 200 mg senza ABT concomitante non deve essere prescritta per più di 6 mesi.

Per l'endometriosi:

- 200 mg una volta al giorno con terapia ormonale aggiuntiva concomitante.

Prima di iniziare il trattamento con Yselty si deve escludere una gravidanza.

Yselty deve essere preferibilmente iniziato nella prima settimana del ciclo mestruale e deve essere assunto continuativamente una volta al giorno.

Nelle pazienti con fattori di rischio di osteoporosi o perdita ossea si raccomanda una assorbimetria a raggi X a doppia energia (*dual X-ray absorptiometry*, DXA) prima di iniziare il trattamento con Yselty (vedere paragrafo 4.4).

Yselty può essere assunto senza interruzione. Una DXA è raccomandata dopo un anno di trattamento per tutte le donne ed è necessario un successivo monitoraggio continuo della BMD (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata

Se si dimentica una dose, il trattamento deve essere assunto il prima possibile e quindi continuato il giorno successivo all'orario abituale.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nelle donne con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B). Yselty deve essere evitato nelle donne con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Si raccomanda ai medici che prescrivono il medicinale di monitorare le reazioni avverse nelle donne con compromissione renale lieve (eGFR = 60-89 mL/min; vedere paragrafi 4.4 e 5.2), sebbene non sia necessario alcun aggiustamento della dose. Yselty deve essere evitato nelle donne con compromissione renale da moderata (eGFR = 30-59 mL/min) a severa (eGFR < 30 mL/min) o con nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Yselty in bambine e adolescenti di età inferiore ai 18 anni per l'indicazione del trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi dell'utero.

La sicurezza e l'efficacia di Yselty nelle bambine e adolescenti di età inferiore ai 18 anni per l'indicazione del trattamento dell'endometriosi non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Yselty può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

La dose da 200 mg può essere assunta sia come compressa da 200 mg, sia come due compresse da 100 mg.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza o allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Osteoporosi nota
- Sanguinamento genitale di eziologia sconosciuta
- Le controindicazioni relative all'ABT devono essere rispettate in caso di somministrazione concomitante di ABT.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Visita medica/consulto medico

Prima di iniziare o ricominciare il trattamento con Yselty è necessario procedere a un'anamnesi clinica completa (compresa quella familiare). Deve essere misurata la pressione sanguigna e deve essere svolto un esame fisico sulla base delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e delle avvertenze d'impiego (vedere paragrafo 4.4). Durante il trattamento occorre effettuare i controlli periodici secondo la normale pratica clinica.

Prima di iniziare la terapia con Yselty deve essere interrotta qualsiasi contraccezione ormonale. Prima di assumere per la prima volta o riprendere il medicinale occorre escludere eventuali gravidanze.

Densità minerale ossea

In alcune donne trattate con Yselty, che avevano una densità minerale ossea (BMD) normale all'inizio del trattamento, è stata segnalata una perdita di BMD > 3-8%.

Prima di iniziare il trattamento devono essere presi in considerazione i benefici e i rischi di Yselty in pazienti con un'anamnesi di frattura a basso trauma o altri fattori di rischio di osteoporosi o perdita ossea (come l'uso cronico di alcol e/o tabacco, un'anamnesi familiare ricorrente di osteoporosi e un basso peso corporeo), comprese quelle che assumono medicinali che possono influenzare la BMD (ad esempio, corticosteroidi sistemici, anticonvulsivanti). Si raccomanda di eseguire una DXA prima di iniziare il trattamento con Yselty in queste pazienti a rischio.

Inoltre, dopo un anno di trattamento si raccomanda una DXA per tutte le donne, al fine di verificare che la paziente non soffra di una perdita indesiderata di BMD. Successivamente, a seconda della dose prescritta di Yselty, la valutazione della BMD è raccomandata annualmente (Yselty 100 mg) o a una frequenza stabilita dal medico curante in base al rischio individuale della donna e alla precedente valutazione della BMD (Yselty 100 mg con ABT concomitante e Yselty 200 mg con ABT concomitante).

Se i rischi di riduzione della BMD superano il potenziale beneficio del trattamento con Ysely, il trattamento deve essere interrotto.

Compromissione epatica

La somministrazione di Ysely deve essere evitata nelle donne con compromissione epatica severa (Child-Pugh C). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nelle donne con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B), vedere paragrafi 4.2 e 5.2.

Compromissione renale

La somministrazione di Ysely deve essere evitata nelle donne con compromissione renale da moderata (eGFR = 30–59 mL/min) a severa (eGFR < 30 mL/min) o con nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda ai medici che prescrivono il medicinale di monitorare le reazioni avverse nelle donne con compromissione renale lieve (eGFR = 60–89 mL/min; vedere paragrafo 5.2), sebbene non sia necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi cardiovascolari/prolungamento dell'intervallo QT

Linzagolix aumenta marginalmente l'intervallo QT, ma non ha mostrato alcuna evidenza di rischio clinicamente rilevante di prolungamento dell'intervallo QT o torsione di punta (vedere paragrafo 5.1). Si deve usare cautela nelle pazienti con malattia cardiovascolare nota, anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT o ipokaliemia, e in caso di uso concomitante di medicinali di cui è noto l'effetto di prolungamento dell'intervallo QT. Si deve usare cautela anche nelle pazienti con disturbi coesistenti che determinano un aumento dei livelli plasmatici di linzagolix (vedere paragrafo 5.2).

Contraccezione

Non è stato dimostrato che linzagolix, con o senza ABT concomitante, abbia un effetto contraccettivo. Le donne in età fertile a rischio di gravidanza devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace durante il trattamento con Ysely (vedere paragrafo 4.6).

Alterazione del ciclo mestruale e ridotta capacità di riconoscere una gravidanza

Le donne devono essere informate del fatto che il trattamento con Ysely solitamente porta a una significativa riduzione della perdita di sangue mestruale e spesso all'amenorrea, il che può ridurre la capacità di riconoscere tempestivamente l'insorgenza di una gravidanza. Se si sospetta una gravidanza devono essere effettuati i relativi test e, se la gravidanza è confermata, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Enzimi epatici

Sono stati segnalati innalzamenti transitori asintomatici degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). Occorre raccomandare alle pazienti di rivolgersi tempestivamente a un medico in caso di sintomi o segni che potrebbero indicare lesioni epatiche, come l'itterizia. Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di itterizia. Le anomalie acute degli esami del fegato possono rendere necessaria l'interruzione del trattamento con linzagolix fino al ritorno alla normalità di tali esami.

Le donne con parametri di funzionalità epatica anomali (≥ 2 limite superiore della norma, ULN) sono state escluse dagli studi con linzagolix. Pertanto, nelle donne con anamnesi epatica anomala nota, deve essere ottenuto un livello basale di test di funzionalità epatica e deve essere eseguito un ulteriore monitoraggio periodico. Queste pazienti devono essere trattate con cautela.

Livelli lipidici

Con il trattamento con linzagolix è stato osservato un aumento dei livelli lipidici (vedere paragrafo 5.1). Questi aumenti non hanno avuto generalmente alcuna rilevanza clinica. Tuttavia, nelle donne con profili lipidici elevati preesistenti, si raccomanda il monitoraggio dei livelli lipidici.

Disturbi dell'umore

Durante il trattamento con antagonisti del GnRH, tra cui linzagolix, sono stati osservati disturbi dell'umore, tra cui depressione, alterazioni dell'umore e labilità emotiva (vedere paragrafo 4.8). Si deve usare cautela in donne con storia di depressione e/o idee suicide. Le pazienti con depressione nota o anamnesi di depressione devono essere attentamente monitorate durante il trattamento. Il trattamento deve essere interrotto se la depressione si ripresenta in modo grave.

Substrati del CYP2C8

L'uso di Yselyt deve essere evitato nelle pazienti che utilizzano medicinali che sono substrati sensibili del CYP2C8 e presentano un ristretto indice terapeutico (ad es. paclitaxel, sorafenib e repaglinide, vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di monitorare l'aumento delle reazioni avverse associate ad altri substrati del CYP2C8 in caso di somministrazione concomitante con Yselyt.

Avvertenze e precauzioni relative all'ABT

In caso di prescrizione concomitante di ABT, devono essere prese in considerazione tutte le avvertenze e le precauzioni pertinenti.

Lattosio

Le pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che sono substrati del CYP2C8

È stato dimostrato che linzagolix aumenta di meno di 2 volte l'esposizione media a repaglinide (un substrato sensibile del CYP2C8) in soggetti sani. A causa del rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche, deve essere evitata la somministrazione concomitante di Yselyt e di medicinali principalmente eliminati dal metabolismo del CYP2C8 e con un ristretto indice terapeutico come paclitaxel, sorafenib e repaglinide (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda ai medici che prescrivono Yselyt di monitorare gli aumenti delle reazioni avverse associate ad altri substrati del CYP2C8 in caso di somministrazione concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Non è stato dimostrato che linzagolix, con o senza ABT, abbia un effetto contraccettivo. Le donne in età fertile a rischio di gravidanza devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace durante il trattamento con Yselyt.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di linzagolix in donne in gravidanza o sono in numero limitato. Studi su animali hanno dimostrato che l'esposizione a linzagolix all'inizio della gravidanza può aumentare il rischio di interruzione precoce della stessa (vedere paragrafo 5.3). Sulla base degli effetti farmacologici, non si può escludere un effetto avverso sulla gravidanza.

Ysely è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento deve essere interrotto in caso di conferma della gravidanza.

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili dagli studi su animali hanno mostrato l'escrezione di linzagolix nel latte (per informazioni dettagliate, vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se linzagolix e/o i relativi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Ysely è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ysely non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ysely è stato studiato in 1 605 pazienti partecipanti a studi pivotal controllati per 6 mesi o più. Questi studi includevano pazienti con fibromi dell'utero, nonché pazienti con endometriosi con malattia di breve e lunga durata.

I dati di sicurezza descritti nel presente paragrafo riflettono l'esposizione a Ysely in quattro studi pivotal di fase 3. Le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici pivotal di fase 3 nella popolazione trattata per fibromi dell'utero sono state vampate di calore e cefalea, che sono state segnalate con maggiore frequenza a dosi più elevate e meno frequentemente quando l'ABT è stata assunta in concomitanza (indicate "con ABT"). Vampate di calore sono state segnalate rispettivamente nel 5,2%, 9,6%, 10,1% e 31% delle donne trattate con 100 mg con ABT, 200 mg con ABT, 100 mg e 200 mg. Analogamente, cefalea è stata segnalata più frequentemente a dosi più elevate ed è diminuita con ABT (1,4%, 2,4%, 4% e 6,2% rispettivamente per 100 mg con ABT, 200 mg con ABT, 100 mg e 200 mg).

Le reazioni avverse più comuni segnalate nella popolazione con endometriosi trattata alla dose raccomandata di 200 mg con ABT sono state vampate di calore (6,3 %) e cefalea (5,7 %).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a linzagolix sono riportate sulla base dei dati aggregati di due studi pivotal di fase 3 sui fibromi dell'utero (comprendenti 828 pazienti che hanno ricevuto linzagolix e 209 pazienti alle quali è stato somministrato placebo) e due studi pivotal di fase 3 sull'endometriosi (comprendenti 379 pazienti che hanno ricevuto linzagolix e 189 pazienti alle quali è stato somministrato il placebo) fino a 6 mesi. Queste reazioni sono riportate nella tabella 1 seguente.

Le reazioni avverse elencate nella tabella 1 sono classificate per categoria di frequenza e classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro

($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse da studi clinici pivotal

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg con ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg con ABT
Disturbi psichiatrici				
Comune	Disturbi dell'umore ^{a/*}	Disturbi dell'umore ^{a/*} Libido diminuita	Disturbi dell'umore ^{a/*} Libido diminuita	Disturbi dell'umore ^{a/*}
Non comune	Libido diminuita			Libido diminuita
Patologie del sistema nervoso				
Comune	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Cefalea
Patologie vascolari				
Molto comune	Vampata di calore		Vampata di calore	
Comune		Vampata di calore		Vampata di calore
Non comune	Ipertensione	Ipertensione	Ipertensione	Ipertensione
Patologie gastrointestinali				
Comune		Nausea/vomito Dolore addominale alto	Nausea/vomito Stipsi	Nausea/vomito
Non comune	Dolore addominale alto		Dolore addominale alto	Stipsi
Patologie epatobiliari				
Comune	Enzimi epatici elevati	Enzimi epatici elevati	Enzimi epatici elevati	Enzimi epatici elevati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Comune	Iperidrosi		Iperidrosi Sudorazioni notturne	
Non comune	Sudorazioni notturne			Sudorazioni notturne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Comune	Artralgia	Densità minerale ossea diminuita*	Artralgia Densità minerale ossea diminuita*	
Non comune	Densità minerale ossea diminuita*			Artralgia Densità minerale ossea diminuita*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
Comune	Emorragia vaginale ^{b/*} Dolore pelvico Variazione del ciclo mestruale ^{c/*}	Emorragia vaginale ^{b/*} Dolore pelvico	Emorragia vaginale ^{b/*} Dolore pelvico Secchezza vulvovaginale	Emorragia vaginale ^{b/*} Dolore pelvico Variazione del ciclo mestruale ^{c/*}
Non comune	Secchezza vulvovaginale	Secchezza vulvovaginale Variazione del ciclo mestruale ^{c/*}	Variazione del ciclo mestruale ^{c/*}	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Comune	Astenia			
Non comune			Astenia	Astenia

ABT: estradiolo 1 mg e noretisterone acetato 0,5 mg una compressa al giorno

*vedere i paragrafi 4.4 e/o 4.8, Descrizione di reazioni avverse selezionate, per ulteriori informazioni

^aI disturbi dell'umore segnalati comprendono sbalzi di umore, labilità affettiva, disturbo delle emozioni, irritabilità, umore alterato, ansia, attacco di panico, nervosismo, depressione, umore depresso

^bL'emorragia vaginale segnalata comprende emorragia vaginale, metrorragia, menorragia, menometrorragia ed emorragia uterina.

^cLa variazione del ciclo mestruale segnalata comprende mestruazione ritardata, mestruazione irregolare e amenorrea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi dell'umore

Le reazioni avverse più comuni relative ai disturbi dell'umore sono state sbalzi di umore, segnalati fino nel 2,5 % dei soggetti in tutti i gruppi trattati con linzagolix. Nello 0,6% dei soggetti trattati con linzagolix sono stati segnalati labilità affettiva e ansia. L'ansia è stata segnalata solo nei gruppi trattati con 200 mg con o senza ABT. Le segnalazioni di depressione e umore depresso sono state infrequenti. Non più di 2 soggetti in ciascuno dei gruppi trattati con linzagolix hanno segnalato depressione o umore depresso negli studi clinici di fase 2 o di fase 3. Per le raccomandazioni specifiche, fare riferimento al paragrafo 4.4.

Enzimi epatici elevati

Sono stati segnalati aumenti asintomatici dei livelli degli enzimi epatici, principalmente alanina e aspartato transaminasi (ALT e AST). La maggior parte degli aumenti è stata di basso grado con generalmente un ritorno a valori normali durante il proseguimento del trattamento. L'incidenza degli aumenti di ALT e/o AST nei gruppi trattati con linzagolix è stata inferiore al 3%. In circa l'1% dei soggetti i livelli di ALT/AST sono aumentati ad almeno tre volte l'ULN, con gli aumenti più elevati segnalati con linzagolix 200 mg o 200 mg con ABT. Non è stato osservato alcun aumento concomitante della bilirubina. Per le raccomandazioni specifiche, fare riferimento al paragrafo 4.4.

Variazioni della densità minerale ossea

Popolazione trattata per fibromi dell'utero:

L'effetto di linzagolix sulla BMD è stato valutato mediante DXA. Nei due studi clinici di fase 3 sono state osservate variazioni della BMD dipendenti dalla dose e dal tempo. La somministrazione concomitante di ABT ha attenuato la perdita di BMD.

Le variazioni della BMD sono state più pronunciate con la dose da 200 mg; dopo 6 mesi di trattamento, sono state osservate diminuzioni medie rispetto al basale di > 3 % e > 8 % della BMD lombare, rispettivamente nel 55 % e nel 4 % dei pazienti.

Dopo 12 mesi di trattamento con linzagolix 100 mg, 100 mg con ABT e 200 mg con ABT, sono state osservate diminuzioni medie dal basale > 3 % e > 8 % nella BMD della colonna lombare, rispettivamente nel 38 %, 7 %, 16 %, 0 %, 27 % e 1 % dei pazienti.

Popolazione trattata per endometriosi:

Dopo 6 mesi di trattamento alla dose raccomandata di linzagolix 200 mg con ABT, sono state osservate diminuzioni medie rispetto al basale di > 3 % e > 8 % della BMD della colonna lombare nel 14 % e 0 % delle pazienti, rispettivamente. Dopo 12 mesi di trattamento con linzagolix 200 mg con ABT, diminuzioni medie rispetto al basale di > 3 % e > 8 % della BMD della colonna lombare sono state rilevate nel 27 % e 2 % delle pazienti, rispettivamente (vedere tabella 2).

Tabella 2. Percentuale di pazienti con variazione della BMD della colonna lombare rispetto al basale >3% e >8% a 6 mesi e a 12 mesi di trattamento in PRIMROSE 1 e 2 e EDELWEISS 3 e 6

	PRIMROSE 1 e 2				EDELWEISS 3 e 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg con ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg con ABT	Linzagolix 200 mg con ABT
6 mesi di trattamento					
Percentuale di soggetti (%) con CFB della BMD > 3 %/> 8 %	36/3	20/0	55/4	26/1	14/0
12 mesi di trattamento					
Percentuale di soggetti (%) con CFB della BMD > 3 %/> 8 %	38/7	16/0	*	27/1	27/2

ABT: estradiolo 1 mg e noretisterone acetato 0,5 mg una compressa al giorno, CFB: variazione dal basale

* Linzagolix 200 mg è stato studiato fino a 6 mesi

A 6 mesi dalla fine del trattamento, sia nella popolazione con fibromi dell'utero sia in quella con endometriosi sono stati osservati aumenti della BMD che indicano un recupero parziale. Per le raccomandazioni specifiche, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4. Per informazioni dettagliate sulla riduzione della BMD fare riferimento al paragrafo 5.1.

Emorragia vaginale

Durante il trattamento con linzagolix è stata segnalata emorragia vaginale (comprese emorragia vaginale, emorragia uterina, metrorragia, menorragia e menometrorragia). Negli studi sui fibromi dell'utero, le reazioni avverse più frequenti sono state emorragia vaginale, metrorragia e menorragia, segnalate rispettivamente in 13 (1,6%), 11 (1,3%) e 5 (0,6%) dei soggetti trattati con linzagolix. L'emorragia vaginale è stata segnalata più frequentemente nei soggetti dei gruppi trattati con 100 mg e 200 mg di linzagolix con ABT (fino al 2,4%) rispetto ai gruppi senza ABT (1%). Metrorragia è stata segnalata in 3 (1,5%), 3 (1,4%), 1 (0,5%) e 4 (1,9%) dei soggetti rispettivamente nei gruppi trattati con 100 mg, 100 mg con ABT, 200 mg e 200 mg con ABT, e menorragia è stata segnalata per 1 (0,5%), 1 (0,5%), 2 (1,0%) e 1 (0,5%) dei soggetti rispettivamente nei gruppi trattati con linzagolix 100 mg, 100 mg con ABT, 200 mg e 200 mg con ABT.

Negli studi sull'endometriosi, il profilo di sicurezza ha confermato i risultati sopra descritti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, le pazienti devono essere monitorate attentamente e la gestione deve essere sintomatica e di supporto.

Per le donne che assumono regimi di trattamento con ABT concomitante, il sovradosaggio di estrogeni e progestinici può causare sintomi correlati agli ormoni, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, nausea, vomito, dolorabilità mammaria, dolore addominale, sonnolenza, stanchezza e perdita di sangue da sospensione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, codice ATC: H01CC04.

Meccanismo d'azione

Linzagolix è un antagonista selettivo non peptidico del recettore dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che inibisce la segnalazione endogena del GnRH legandosi in modo competitivo ai recettori del GnRH nell'ipofisi, modulando in tal modo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Effetti farmacodinamici

Effetti sugli ormoni ipofisari e ovarici

La somministrazione di linzagolix determina una soppressione dose-dipendente dell'ormone luteinizzante e dell'ormone follicolo-stimolante, portando a una diminuzione delle concentrazioni ematiche di estradiolo e progesterone.

Popolazione trattata per fibromi dell'utero:

Negli studi di fase 3 è stata osservata la completa soppressione dell'estradiolo sierico (mediana < 20 pg/mL) con linzagolix 200 mg da 4 a 24 settimane. È stata osservata soppressione parziale con linzagolix 100 mg, 100 mg con ABT concomitante (indicata "con ABT") e 200 mg con ABT da 4 a 52 settimane, con livelli mediani di estradiolo sierico nell'intervallo da 20 a 60 pg/mL. I livelli di progesterone sono stati mantenuti $\leq 3,1$ ng/mL nell'83% delle donne trattate con linzagolix 200 mg per 24 settimane e nel 68% delle donne trattate con linzagolix 100 mg per 52 settimane, e in circa il 90% delle donne trattate con linzagolix 100 mg con ABT o 200 mg con ABT per 52 settimane.

Popolazione trattata per endometriosi:

I livelli sierici mediani di estradiolo nei soggetti trattati alla dose di 200 mg con ABT concomitante erano compresi nell'intervallo 20-60 pg/mL.

Elettrofisiologia cardiaca

Uno studio approfondito sul QTc randomizzato, controllato verso placebo e confronto positivo, in aperto, a dose singola, crossover ha valutato l'effetto di linzagolix sull'intervallo QTc. Quarantotto donne sane hanno ricevuto una dose di linzagolix da 200 mg (esposizione target terapeutica), una dose di linzagolix da 700 mg (esposizione target sovraterapeutica), una dose di moxifloxacin da 400 mg (controllo positivo) o placebo con un adeguato washout. È stato individuato un effetto marginale con le dosi di linzagolix 200 mg e 700 mg sul prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca, con una media massima osservata a 3 ore dalla dose di 8,34 msec (IC 90% 6,44 - 10,23) e 9,92 msec (IC 90% 8,03 - 11,81), rispettivamente. In base all'entità del prolungamento del QTc, alla successiva modellazione dell'effetto della concentrazione e al sottointervallo QT (JTpeakc), gli effetti osservati non sono considerati clinicamente rilevanti. La massima concentrazione attesa allo stato stazionario nello studio sul QT è stata stimata in soggetti sani, senza tenere conto degli aumenti dell'esposizione a linzagolix non legato dovuti a disturbi esistenti (vedere paragrafo 5.2).

Variazioni dei parametri lipidici

I livelli lipidici a digiuno (HDL, LDL, colesterolo totale e trigliceridi) sono stati valutati ogni tre mesi dall'inizio del trattamento con linzagolix fino a 3 mesi dopo il termine dello stesso. Si sono verificati aumenti del colesterolo LDL, del colesterolo HDL e dei trigliceridi in tutti i bracci trattati con linzagolix (tipicamente meno del 15% nel caso dell'LDL e meno del 20% nel caso dei trigliceridi) e, in generale, gli aumenti erano più elevati nei regimi a base di linzagolix da solo. Questi aumenti erano evidenti dalla settimana 12 e i parametri lipidici si erano generalmente stabilizzati dopo 52 settimane di trattamento. Dopo l'interruzione di linzagolix i livelli di lipidi hanno mostrato segni di ritorno al

basale entro 12 settimane dall'interruzione del trattamento, ma sono comunque rimasti leggermente elevati rispetto al basale (vedere paragrafo 4.4).

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione trattata per fibromi dell'utero:

L'efficacia di Ysely è stata valutata in due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, PRIMROSE 1 e PRIMROSE 2, comprendenti rispettivamente 511 e 501 donne. PRIMROSE 1 è stato condotto negli Stati Uniti e PRIMROSE 2 è stato condotto principalmente in Europa con circa il 10% di soggetti provenienti dagli Stati Uniti. Gli studi avevano essenzialmente un disegno replicato con 52 settimane di trattamento e 24 settimane di follow-up dopo il trattamento. Non vi sono dati sull'efficacia o sulla sicurezza durante il trattamento oltre le 52 settimane.

Le pazienti idonee presentavano un sanguinamento mestruale eccessivo (*heavy menstrual bleeding*, HMB: > 80 mL di perdita di sangue mestruale [*menstrual blood loss*, MBL]/ciclo) e un utero miomatoso con almeno un fibroma ≥ 2 cm confermato mediante ecografia e nessun mioma > 12 cm. La MBL è stata misurata con il metodo dell'ematina alcalina.

L'età media delle donne era di 42 anni (intervallo da 20 a 58) e l'indice medio di massa corporea era di 29,9 kg/m² (intervallo da 16,8 a 58,6). Le donne erano approssimativamente per il 34,5% nere, per il 63,5% bianche e per il 2% di altre etnie. I sintomi riferiti più comunemente, oltre all'HMB, erano dolore addominale (67,9% delle donne), pressione addominale (52,5%), mestruazioni più lunghe del solito (50,4%), lombalgia (50,2%), aumento della frequenza urinaria (34,5%) e dolore durante i rapporti sessuali (27,7%). Il volume uterino mediano era di 241 cm³ (intervallo da 32 a 2 075 cm³) e il volume mediano del fibroma era di 53 cm³ (intervallo da 0 a 1 142 cm³). Quasi tutte le donne (99,7%) avevano almeno un fibroma di lunghezza ≥ 2 cm e il 97,5% presentava una classificazione FIGO da 1 a 6.

I soggetti sono stati randomizzati a uno dei 5 trattamenti: placebo, Ysely 100 mg, Ysely 200 mg, Ysely 100 mg con ABT concomitante (estradiolo 1 mg/noretisterone acetato 0,5 mg, indicato "con ABT") o Ysely 200 mg con ABT, tutti assunti una volta al giorno. I soggetti randomizzati a placebo o Ysely 200 mg sono passati a Ysely 200 mg con ABT dopo 24 settimane, tranne nel caso di PRIMROSE 1, in cui il 50% dei soggetti ai quali era stato somministrato placebo lo ha continuato fino a 52 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era una risposta definita come una MBL ≤ 80 mL e una riduzione ≥ 50 % rispetto al basale negli ultimi 28 giorni prima della settimana 24. Il trattamento con Ysely con o senza ABT ha determinato una percentuale più elevata di donne con MBL ridotta alla settimana 24 rispetto al placebo. La percentuale di risposta al trattamento è stata del 56,4%, 66,4%, 71,4% e 75,5% rispettivamente con Ysely 100 mg, 100 mg con ABT, 200 mg e 200 mg con ABT in PRIMROSE 1 e del 56,7%, 77,2%, 77,7% e 93,9% in PRIMROSE 2 (Tabella 3). Alla settimana 52, la percentuale di risposta al trattamento è stata del 57,4%, del 79,9% e dell'87,9% rispettivamente con Ysely 100 mg, 100 mg con ABT e 200 mg con ABT in PRIMROSE 1 e del 53,2%, nel 91,3% e 91,6% in PRIMROSE 2.

Tabella 3. Risposta al trattamento (donne con perdita di sangue mestruale ridotta) a 24 settimane

Studio	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Ysely				Placebo	Ysely			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Percentuale (IC 95 %) di risposta al trattamento ^{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)

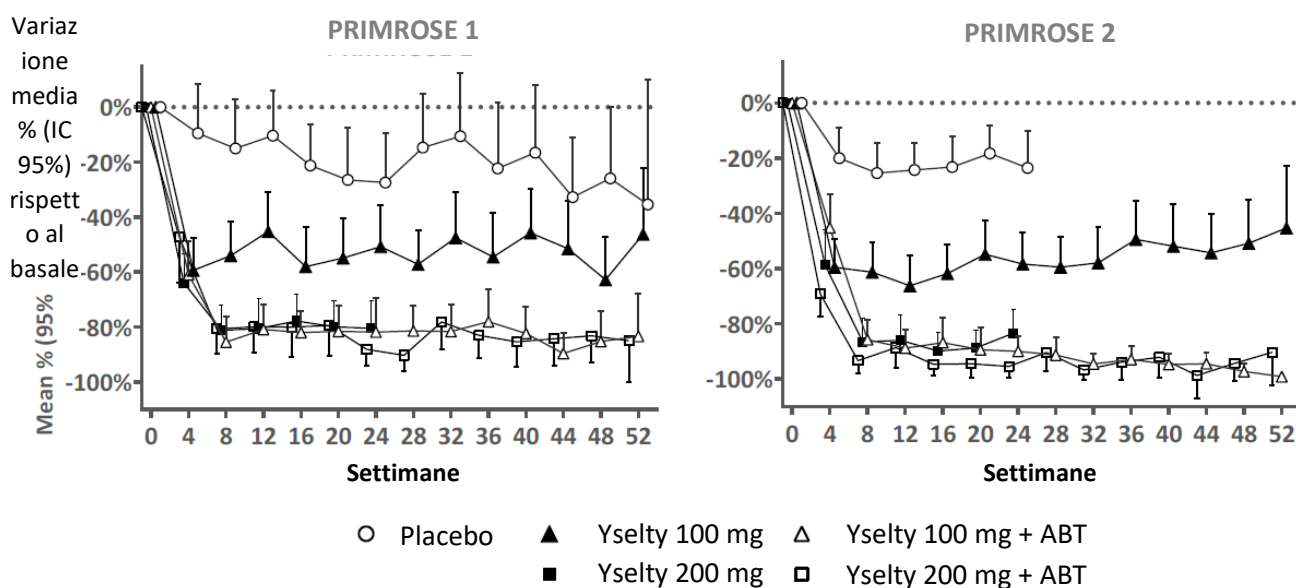
¹ Si è avuta risposta al trattamento in donne con ≤ 80 mL di MBL e $\geq 50\%$ di riduzione rispetto al basale

² IC al 95% di Clopper Pearson. Valori $p \leq 0,003$ per il rapporto delle probabilità rispetto al placebo derivanti da un test di Cochran-Mantel-Haenszel con l'etnia come fattore di stratificazione.

ABT: estradiolo 1 mg/noretisterone acetato 0,5 mg

La riduzione percentuale media della MBL nel tempo è mostrata nella figura 1. Il trattamento con Ysely 100 mg ha raggiunto un effetto massimo di circa il 60% di riduzione della MBL entro 4 settimane. Il trattamento con Ysely 100 mg con ABT o 200 mg con o senza ABT ha raggiunto un effetto massimo di circa l'80-95% di riduzione della MBL entro 8 settimane. Tali riduzioni sono state mantenute fino a 52 settimane.

Figura 1. Variazione percentuale media della perdita di sangue mestruale per ogni periodo di 28 giorni fino alla settimana 52



In entrambi gli studi pivotal di fase 3 sono stati osservati miglioramenti negli endpoint secondari dopo 24 settimane nei gruppi trattati con Ysely rispetto al placebo (tabella 4), tra cui un aumento della percentuale di donne che hanno raggiunto amenorrea, punteggi ridotti del dolore, livelli più elevati di emoglobina in pazienti anemiche (< 12 g/dL al basale) e punteggi più alti relativi alla qualità della vita correlata alla salute. Questi miglioramenti sono stati più pronunciati con Ysely 200 mg (con o senza ABT) e Ysely 100 mg con ABT rispetto a Ysely 100 mg.

I miglioramenti negli endpoint secondari a 24 settimane sono stati generalmente mantenuti dopo 52 settimane nei gruppi trattati con Ysely 100 mg con e senza ABT e Ysely 200 mg con ABT. Il

volume uterino e dei fibromi si è ridotto notevolmente e costantemente dopo 24 settimane solo nel gruppo trattato con Ysely 200 mg senza ABT. Negli studi PRIMROSE 1 e 2, rispettivamente, i volumi uterini si sono ridotti del 31% e del 43%, mentre i volumi dei fibromi si sono ridotti del 43% e del 49%. I volumi medi uterini e dei fibromi sono aumentati rispetto ai volumi al basale quando l'ABT è stata aggiunta dopo 6 mesi di trattamento con Ysely 200 mg senza ABT.

Tabella 4. Endpoint secondari a 24 settimane

Studio	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Trattamento	Placebo	Ysely				Placebo	Ysely			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Percentuale di donne con amenorrea (IC 95%) ¹	21,4 (13,9, 30,5)	38,3 (28,5, 48,9)	42,1 (32,6, 52,0)	60,0 (50,0, 69,4)	57,8 (47,7, 67,6)	11,8 (6,2, 19,6)	34,0 (24,7, 44,3)	63,4 (53,2, 72,7)	70,9 (61,1, 79,4)	80,6 (71,4, 87,9)
Variazione media rispetto al basale dei livelli di emoglobina – g/dL (DS, 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)
Variazione media stimata rispetto al basale del punteggio del dolore (IC al 95%) ³	-1,06 (-1,74, -0,37)	-2,70 (-3,38, -2,02)	-3,11 (-3,81, -2,41)	-3,85 (-4,47, -3,23)	-3,68 (-4,34, -3,01)	-0,44 (-1,14, 0,27)	-1,61 (-2,35, -0,88)	-1,91 (-2,64, -1,18)	-2,55 (-3,25, -1,84)	-2,27 (-3,00, -1,55)
Rapporto medio stimato rispetto al basale del volume uterino (IC al 95%)	1,02 (0,91, 1,15)	0,83 (0,74, 0,94)	1,06 (0,94, 1,20)	0,69 (0,62, 0,77)	0,92 (0,82, 1,03)	1,04 (0,92, 1,17)	0,85 (0,75, 0,96)	0,88 (0,77, 0,99)	0,57 (0,50, 0,64)	0,80 (0,71, 0,91)
Rapporto medio stimato al basale del volume dei fibromi (IC al 95%)	0,95 (0,75, 1,19)	0,75 (0,60, 0,94)	0,98 (0,77, 1,24)	0,57 (0,46, 0,70)	0,88 (0,70, 1,09)	1,04 (0,84, 1,29)	0,85 (0,68, 1,06)	0,93 (0,75, 1,17)	0,51 (0,41, 0,63)	0,79 (0,63, 0,99)
Variazione media stimata rispetto al basale del punteggio HRQL (IC al 95%) ⁴	15,5 (9,4, 21,6)	26,1 (20,0, 32,2)	37,2 (31,0, 43,5)	35,5 (29,8, 41,1)	34,2 (28,3, 40,1)	10,3 (4,0, 16,6)	20,6 (14,1, 27,2)	22,9 (16,4, 29,5)	30,2 (23,9, 36,5)	30,7 (24,2, 37,1)

¹ L'amenorrea è stata definita come l'assenza di sangue mestruale rilevato con il metodo dell'ematina alcalina (esclusi spotting o MBL < 1-3 mL) per 35 giorni e fino alla fine del trattamento, per un massimo di 24 settimane.

² Nelle donne con anemia al basale (emoglobina < 12 g/dL). n rappresenta il numero di donne con dati non mancanti a 24 settimane

³ Il dolore è stato valutato sulla base di una scala di valutazione numerica da 0 a 10.

⁴ Il punteggio della qualità della vita correlata alla salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQL) fa parte del questionario convalidato sui sintomi dei fibromi dell'utero – qualità della vita. Il punteggio è compreso tra 0 e 100, in cui un punteggio più elevato indica una migliore qualità della vita correlata alla salute. Il punteggio al basale era di circa 40.

ABT estradiolo 1 mg/noretisterone acetato 0,5 mg; DS deviazione standard; IC intervallo di confidenza

Densità minerale ossea

La BMD è stata valutata utilizzando la DXA al basale, durante il trattamento (settimane 24 e 52) e 6 mesi dopo la fine del trattamento (settimana 76). I soggetti a rischio significativo di osteoporosi, con anamnesi o osteoporosi nota o altre malattie metaboliche delle ossa, sono stati esclusi dagli studi PRIMROSE 1 e PRIMROSE 2.

Le diminuzioni medie percentuali della BMD osservate a 24 e 52 settimane sono risultate dipendenti dalla dose e dal tempo e attenuate dall'ABT concomitante (tabella 5).

A 24 settimane la variazione della BMD era più pronunciata nelle donne che presentavano una completa soppressione dell'estradiolo con Yselty 200 mg (-3,70%). Questo regime non è stato continuato per più di 6 mesi (vedere paragrafo 4.2). Le variazioni sono state meno pronunciate nelle donne sottoposte ad altri regimi: -1,99% con Yselty 100 mg, -0,96% con Yselty 100 mg con ABT e -1,13% con Yselty 200 mg con ABT.

A 52 settimane le variazioni percentuali medie rispetto al basale hanno indicato un tasso ridotto di perdita di BMD: -2,36% con Yselty 100 mg, -0,93% con Yselty 100 mg con ABT e -1,61% con Yselty 200 mg con ABT.

Il livello di perdita di BMD indotta dal trattamento in questa popolazione considerata clinicamente significativa non è adeguatamente stabilito e dipende da ogni singola donna, ma in generale le perdite di BMD pari o superiori al 3 % circa dovrebbero essere riesaminate e monitorate attentamente. È importante prendere in considerazione la BMD di base, il profilo di rischio per l'età e l'osteoporosi generale di ogni donna al momento di valutarne la perdita di BMD e il rapporto rischi/benefici della prosecuzione del trattamento.

A 24 settimane dall'interruzione del trattamento la maggior parte delle pazienti ha presentato un recupero totale o parziale della BMD della colonna lombare: 53%, 52% e 64% rispettivamente per Yselty 100 mg, 100 mg con ABT e 200 mg con ABT in PRIMROSE 1 e 59%, 80% e 67% rispettivamente per Yselty 100 mg, 100 mg con ABT e 200 mg con ABT in PRIMROSE 2.

L'entità e la percentuale della perdita di BMD durante il trattamento di donne oltre i 12 mesi non sono attualmente note.

Tabella 5. Variazione percentuale media rispetto al basale (CfB) della BMD della colonna lombare dopo 24 e 52 settimane di trattamento in PRIMROSE 1 e 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24 settimane di trattamento					
Numero di soggetti	130	121	122	138	127
Percentuale media di CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
IC al 95%	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 settimane di trattamento					
Numero di soggetti	19	93	84	-	97
Percentuale media di CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
IC al 95%	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Yselty 200 mg è stato studiato fino a 6 mesi.

** Il placebo è stato usato fino a 12 mesi in PRIMROSE 1.

Popolazione trattata per endometriosi:

L'efficacia di Yselty è stata valutata in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, Edelweiss 3, che ha incluso 484 donne trattate per un massimo di 6 mesi. Di queste, 356 donne hanno proseguito nello studio di estensione Edelweiss 6 per ulteriori 6 mesi di trattamento. Un follow-up post-trattamento della durata di 6 mesi, senza farmaco, ha consentito di valutare la persistenza dell'efficacia con un trattamento a lungo termine.

Lo studio si è svolto principalmente in Europa, con il 10 % circa dei soggetti provenienti da centri statunitensi.

Le pazienti idonee erano donne non in menopausa, di età da 18 a 49 anni (compresi), con endometriosi pelvica confermata chirurgicamente e dolore associato all'endometriosi (*endometriosis associated pain*, EAP) da moderato a severo.

Le donne presentavano un'età media di 34,9 anni e un indice di massa corporea medio di 24,27 kg/m² (intervallo 17,4-52,8). Il 98,6 % circa delle donne partecipanti era di etnia caucasica.

Il tempo medio (DS) dalla diagnosi medica di endometriosi era 5,20 (4,24) anni. I sintomi più comunemente segnalati, oltre al dolore pelvico, erano dispareunia (88,0 %), dischezia (51,0 %) e disuria (26 %). Al basale, il 30 % delle pazienti presentava adenomiosi e il 18,2 % noduli endometriosici rettovaginali.

La maggior parte della popolazione in studio di EDELWEISS 3 riferiva di essersi sottoposta a precedenti interventi chirurgici/procedure per il trattamento dell'endometriosi prima dell'inclusione negli studi EDELWEISS. I trattamenti medici pregressi consistevano in analgesici per il dolore pelvico, compresi analgesici di tipo oppioide. Le altre terapie farmacologiche più frequentemente riferite per il trattamento dell'endometriosi includevano dienogest, contraccettivi ormonali orali e agonisti del GnRH.

I soggetti sono stati randomizzati a uno di 3 trattamenti: placebo (N = 162), Ysely 75 mg (N = 160), Ysely 200 mg con ABT concomitante (estradiolo 1 mg/noretisterone acetato 0,5 mg, indicato "con ABT") (N = 162), tutti con assunzione una volta al giorno. I soggetti avviati allo studio di estensione per ulteriori 6 mesi hanno proseguito con lo stesso regime di trattamento in caso di assegnazione ai gruppi 75 mg e 200 mg con ABT, mentre i soggetti randomizzati a placebo sono stati randomizzati nuovamente 1/1 a Ysely 75 mg o Ysely 200 mg con ABT. Successivamente, tutti i soggetti sono stati sottoposti a un periodo di follow-up post-trattamento di altri 6 mesi, senza farmaco, volto a valutare la persistenza dell'efficacia con un trattamento a lungo termine.

I due endpoint di efficacia coprimari erano la riduzione clinicamente significativa della dismenorrea (*dysmenorrhea*, DYS) e del dolore pelvico non mestruale (*non menstrual pelvic pain*, NMPP) negli ultimi 28 giorni di trattamento randomizzato fino alla visita del mese 3, insieme a una stabilizzazione o diminuzione dell'uso di analgesici. Tali endpoint erano definiti come una riduzione pari o superiore a 1,10 rispetto al dolore basale per la dismenorrea e una riduzione pari o superiore a 0,80 rispetto al dolore basale per il dolore pelvico non mestruale, entrambi misurati su una scala di valutazione verbale (*verbal rating scale*, VRS) da 0 (assenza di dolore) a 3 (dolore severo) utilizzando un diario elettronico.

Il trattamento con Ysely 200 mg con ABT ha dimostrato di produrre riduzioni statisticamente significative in relazione a entrambi gli endpoint coprimari di DYS e NMPP con stabilizzazione o diminuzione dell'uso di analgesici (vedere tabella 6).

Tabella 6: Riduzione in termini di DYS e NMPP (VRS) ai mesi 3, 6 e 12 – Analisi della risposta (Edelweiss 3, serie di analisi completa [full analysis set, FAS] e Edelweiss 6, serie di analisi dell'estensione del trattamento [treatment extension analysis set, TEAS])

Studio	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	Mese 3		Mese 6		Mese 12
Trattamento	Placebo	LGX 200 mg + ABT	Placebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
N. oss.	159	156	115	122	111
Risposta per la DYS					
Percentuale di risposta	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR rispetto a placebo	-	8,80	-	12,98	-
IC 97,5 %	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Risposta per il NMPP*					
Percentuale di risposta	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR rispetto a placebo	-	2,01	-	2,13	-
IC 97,5 %	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = terapia aggiuntiva; DYS = dismenorrea; IC = intervallo di confidenza; LGX = linzagolix; NMPP = dolore pelvico non mestruale; N. oss. = pazienti con dati osservati in corrispondenza di questo punto temporale; OR = odds ratio; VRS = scala di valutazione verbale.

*Riduzione di 1,1 (risp. 0,8) per la DYS (risp. NMPP) nel punteggio medio del dolore pelvico negli ultimi 28 giorni prima del mese 3 o dell'interruzione del trattamento e stabilizzazione o diminuzione dell'uso di analgesici per l'endometriosi negli stessi giorni.

A 6 mesi, sono state osservate riduzioni statisticamente significative nel gruppo LGX 200 mg + ABT rispetto a placebo in relazione ai seguenti endpoint secondari: DYS (VRS), NMPP (VRS), dischezia (scala di valutazione numerica [numerical rating scale, NRS]), dolore pelvico complessivo (overall pelvic pain, OPP) (NRS) e capacità di svolgere le attività della vita quotidiana misurata utilizzando la dimensione del dolore del questionario *Endometriosis Health Profile-30* (EHP-30), vedere tabella 7.

Tabella 7: Riepilogo delle analisi degli endpoint secondari al mese 6

Endpoint	Placebo (N = 162)	LGX 200 mg + ABT (N = 162)	
	LSM (IC 95%)	LSM (IC 95%)	Diff. con PBO (IC 95%)
CfB della DYS (VRS)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
CfB del NMPP (VRS)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
CfB della dischezia (NRS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
CfB dell'OPP (NRS)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
CfB nella dimensione del dolore di EHP-30	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

CfB = variazione rispetto al basale; DYS = dismenorrea; EHP-30 = *Endometriosis Health Profile-30*; LGX = linzagolix; LSM = media dei minimi quadrati (*least square mean*); NMPP = dolore pelvico non mestruale; NRS = scala di valutazione numerica; OPP = dolore pelvico complessivo; VRS = scala di valutazione verbale. I punteggi sono stati calcolati come media delle valutazioni giornaliere negli ultimi 28 giorni prima del mese 6 o dell'interruzione del trattamento.

La persistenza dell'efficacia è stata valutata nel gruppo linzagolix 200 mg con ABT, in quanto questi soggetti hanno proseguito con lo stesso regime posologico tra il mese 6 e il mese 12.

Densità minerale ossea

La BMD è stata valutata mediante DXA al basale, durante il trattamento (mesi 6 e 12) e 6 mesi dopo la fine del trattamento. I soggetti a rischio significativo di osteoporosi o con osteoporosi o altra malattia metabolica dell'osso nota o anamnestica sono stati esclusi da questi studi.

Al mese 6, per il regime posologico raccomandato di linzagolix 200 mg con ABT, la variazione percentuale media rispetto al basale della BMD della colonna lombare è risultata pari a - 0,79 %. Nei soggetti con valutazioni DXA disponibili al basale e al mese 12, la variazione percentuale media relativa a questo periodo è stata di - 1,10 % (vedere tabella 8).

Tabella 8: Variazione rispetto al basale (CfB) percentuale media della BMD della colonna lombare al mese 6 e al mese 12

	EDELWEISS 3 e 6	
	Placebo N = 162	LGX 200 mg + ABT N = 162
6 mesi di trattamento		
Numero di soggetti	123	132
CfB percentuale media	0,77	-0,79
IC 95 %	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 mesi di trattamento		
Numero di soggetti	-	86
CfB percentuale media	-	-1,10
IC 95 %	-	-1,79; -0,41

CfB = variazione rispetto al basale

LGX = linzagolix

Effetti sull'endometrio

Sono state effettuate biopsie endometriali in un sottogruppo di pazienti al basale, alla settimana 24 e alla settimana 52, nell'ambito della valutazione della sicurezza negli studi di fase 3. I risultati non hanno sollevato preoccupazioni in merito alla sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Yselyt in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'endometriosi e del leiomioma dell'utero (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 100 mg o 200 mg, linzagolix viene assorbito rapidamente e la C_{max} si raggiunge all'incirca 2 ore dopo la somministrazione. Linzagolix mostra una farmacocinetica lineare e nessun accumulo rilevante allo stato stazionario.

La somministrazione di linzagolix (200 mg) con un pasto ad alto contenuto di grassi è risultata ritardare e ridurre leggermente le concentrazioni plasmatiche di picco, in linea con lo svuotamento gastrico ritardato dopo tale pasto, ma non ha avuto alcun effetto sull'entità dell'esposizione. Questo dato non è considerato di rilevanza clinica.

Distribuzione

Linzagolix era altamente legato (> 99%) alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, e non si è ripartito nei globuli rossi. Il volume di distribuzione (Vd/F) dopo 7 giorni consecutivi di somministrazione orale di linzagolix 100 mg o 200 mg era di 11,067 L (CV: 20,4%) e 11,178 L (CV: 11,8%), rispettivamente.

Biotrasformazione

Il profilo e l'identificazione dei metaboliti di linzagolix ha quantificato fino a 7 metaboliti nel plasma, nelle urine e nelle feci. Il componente predominante nei profili plasmatici umani era linzagolix immutato. Analogamente, linzagolix era il componente predominante nelle urine e uno dei componenti principali nelle feci. Tutti i metaboliti plasmatici erano presenti in quantità inferiori a 10% dell'esposizione totale correlata a linzagolix.

Eliminazione

A seguito di dosi multiple di linzagolix, linzagolix $t_{1/2}$ era di circa 15 ore. Linzagolix è stato escreto principalmente attraverso le urine e circa un terzo è stato eliminato attraverso le feci. In seguito alla somministrazione di dosi multiple di linzagolix 100 mg e 200 mg, la media geometrica della clearance apparente (CL/F) di linzagolix era di 0,522 L/h (CV: 20,1%) e 0,499 L/h (CV: 15,2%), rispettivamente.

Popolazioni speciali

L'analisi PK di popolazione suggerisce che l'età non ha un effetto significativo sull'esposizione a linzagolix. L'analisi ha mostrato che i soggetti neri presentavano una diminuzione del 22,5% di CL/F rispetto ai soggetti caucasici; tuttavia, il profilo di sicurezza di linzagolix tra soggetti neri e caucasici era simile.

Sulla base dell'analisi PK di popolazione, è stato riscontrato che il peso influenza la PK di linzagolix. Secondo le previsioni, la CL/F nei pazienti che pesano 52,7 kg (5° percentile) sarebbe inferiore di circa il 19,2% e nei pazienti che pesano 112 kg (95° percentile) sarebbe superiore di circa il 42% rispetto ai pazienti che pesano 70 kg. Tuttavia, le analisi di sottogruppi dei dati degli studi pivotal di fase 3 non hanno indicato differenze clinicamente rilevanti per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia, e non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Uno studio clinico condotto su soggetti di sesso femminile con compromissione epatica (lieve: Child-Pugh A, moderata: Child-Pugh B e severa: Child-Pugh C) non ha rivelato alcun effetto rilevante sull'esposizione plasmatica complessiva a linzagolix in seguito alla somministrazione di una singola dose di 200 mg. La frazione non legata di linzagolix non è stata influenzata da una compromissione epatica lieve e moderata; non sono necessari aggiustamenti della dose di Yselty nelle pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2). Yselty non deve essere usato in donne con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) in quanto sono state registrate esposizioni medie a linzagolix da 2 a 3 volte più elevate (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Uno studio clinico condotto su soggetti di sesso femminile con compromissione renale (lieve, moderata, severa e nefropatia allo stadio terminale), in cui la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è stata valutata usando la clearance della creatina, non ha rivelato alcun effetto rilevante sull'esposizione plasmatica totale a linzagolix in seguito alla somministrazione di una singola dose da 200 mg. La $C_{max,u}$, l' AUC_{u0-t} e l' AUC_{u0-inf} di linzagolix plasmatico non legato sono aumentate del 30%, del 32% e del 33% nelle donne con compromissione renale lieve rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale normale. Poiché non si può escludere un potenziale problema di sicurezza con l'uso a lungo termine, si raccomanda ai medici prescriventi di monitorare eventuali reazioni avverse nelle

donne con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2). Yselty non deve essere usato in donne con compromissione renale moderata o severa o con nefropatia allo stadio terminale, in quanto sono state osservate esposizioni medie a linzagolix non legato circa 1,5 volte (in compromissione renale moderata) e 2 volte (in compromissione renale severa ed ESRD) superiori (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

A causa del suo meccanismo d'azione, linzagolix ha prevenuto il concepimento e ridotto l'impianto negli studi sulla fertilità nei ratti e ha portato a mortalità embrio-fetale, perdita totale della prole o interruzione della gravidanza negli studi embrio-fetali nei ratti e nei conigli.

In uno studio sui ratti non sono stati osservati effetti teratogeni né effetti avversi sullo sviluppo pre- e postnatale.

È stato dimostrato che le dosi di 100 mg/kg e di 3 mg/kg di linzagolix rappresentano il dosaggio senza effetto avverso osservabile per la funzione riproduttiva e lo sviluppo embrio-fetale nei principali studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti rispettivamente su ratti e conigli (corrispondenti rispettivamente a 5,9 e 0,004 volte la dose massima raccomandata per l'uomo in base all'AUC).

Allattamento

È stato dimostrato che linzagolix è escreto nel latte dei ratti. Fino a 96 ore dopo la somministrazione la concentrazione di radioattività nel latte era inferiore a quella nel plasma (meno di 0,3 volte).

Mutagenicità

Una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo* non ha rivelato alcuna evidenza di potenziale mutageno o genotossico clinicamente rilevante del farmaco.

Cancerogenicità

Le proprietà cancerogene di linzagolix sono state valutate in uno studio di cancerogenicità di 26 settimane su topi transgenici Tg RasH2. Non vi è stata alcuna evidenza di cancerogenicità indotta da linzagolix fino alla dose massima di 500 mg/kg (corrispondente a 13,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base dell'AUC).

In uno studio di cancerogenicità di 2 anni condotto sui ratti è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenocarcinoma dell'endometrio uterino nei gruppi a medio (50 mg/kg) e ad alto dosaggio (500 mg/kg) (corrispondenti rispettivamente a 6,8 e 9,6 volte la dose massima raccomandata per l'uomo sulla base dell'AUC) e un aumento marginale della frequenza di adenocarcinoma della ghiandola mammaria è stato osservato solo a medio dosaggio (50 mg/kg) (6,8 volte la dose massima raccomandata per l'uomo sulla base dell'AUC). La rilevanza clinica di questi risultati rimane sconosciuta.

I risultati istopatologici non cancerogeni nell'ovaio e nell'utero (topo) o nell'ovaio e nella ghiandola mammaria femminile (ratto) sono stati considerati correlati all'azione farmacologica di linzagolix.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Rivestimento con film

Macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool) (E1209)

Talco (E553b)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-PVDC/alluminio contenente 14 compresse rivestite con film.

Confezione da 28 compresse rivestite con film (due blister da 14 compresse rivestite con film) o 84 compresse rivestite con film (sei blister da 14 compresse rivestite con film) per scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1606/001

EU/1/21/1606/002

EU/1/21/1606/003

EU/1/21/1606/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 Giugno 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di cartone per compresse rivestite con film da 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ysely 100 mg compresse rivestite con film
linzagolix

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di linzagolix (come sale di colina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1606/001 28 compresse rivestite con film
EU/1/21/1606/003 84 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yselty 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister per compresse rivestite con film da 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ysely 100 mg compresse
linzagolix

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di cartone per compresse rivestite con film da 200 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ysely 200 mg compresse rivestite con film
linzagolix

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di linzagolix (come sale di colina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1606/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/21/1606/004 84 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yselty 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister per compresse rivestite con film da 200 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ysely 200 mg compresse
linzagolix

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yselty 100 mg compresse rivestite con film linzagolix

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yselty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Yselty
3. Come prendere Yselty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yselty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Yselty e a cosa serve

Yselty contiene il principio attivo linzagolix. È usato per il trattamento

- dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi dell'utero (comunemente noti come miomi), che sono tumori non cancerosi dell'utero,
- dei sintomi associati all'endometriosi in donne con anamnesi di pregresso trattamento medico o chirurgico per endometriosi (l'endometriosi è un disturbo, spesso associato a dolore, in cui del tessuto simile al normale tessuto di rivestimento dell'interno dell'utero – l'endometrio – cresce al di fuori dell'utero).

Yselty è usato nelle donne adulte (di età superiore a 18 anni) in età fertile.

In alcune donne i fibromi dell'utero possono causare un abbondante sanguinamento mestruale (il "ciclo") e dolore pelvico (dolore al di sotto dell'ombelico). Yselty è usato per il trattamento dei fibromi allo scopo di arrestare o ridurre il sanguinamento e attenuare il dolore e il fastidio pelvico che si associano ai fibromi dell'utero.

Le donne con endometriosi possono presentare dolore pelvico o nella parte inferiore dell'addome, dolore con il ciclo mestruale e dolore durante il rapporto sessuale. Yselty è usato per il trattamento dell'endometriosi allo scopo di alleviare i sintomi dovuti al dislocamento del tessuto di rivestimento dell'utero.

Linzagolix blocca l'azione di un ormone (l'ormone di rilascio delle gonadotropine) che aiuta a regolare il rilascio degli ormoni sessuali femminili estradiolo e progesterone. Questi ormoni innescano il ciclo (le mestruazioni) nelle donne. Quando vengono bloccati, i livelli degli ormoni estrogeno e progesterone in circolazione nell'organismo vengono ridotti. Diminuendone i livelli, linzagolix interrompe o riduce il sanguinamento mestruale e riduce il dolore, il fastidio pelvico nonché altri sintomi associati ai fibromi dell'utero e all'endometriosi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Yselty

Non prenda Yselty

Se ha una delle affezioni elencate di seguito:

- se è allergica a linzagolix o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta allattando;
- se soffre di osteoporosi (un'affezione che rende fragili le ossa);
- se ha un sanguinamento genitale di origine sconosciuta.

Se sta assumendo Yselty in associazione a un'ulteriore terapia ormonale a base di estradiolo e noretisterone acetato (nota anche come terapia aggiuntiva), segua le istruzioni contenute nel paragrafo "Non prenda..." dei fogli illustrativi di estradiolo e di noretisterone acetato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Yselty.

Prima di iniziare il trattamento con Yselty il medico discuterà con lei l'anamnesi personale e familiare e i fattori di rischio rilevanti. Il medico dovrà inoltre controllare la pressione sanguigna e assicurarsi che non sia in stato di gravidanza. Potrebbe aver bisogno anche di un esame obiettivo e di ulteriori controlli prima di iniziare il trattamento, come una scansione per misurare quanto sono forti le sue ossa, che sarà specifica per le sue esigenze mediche e/o preoccupazioni.

Interrompa l'assunzione di Yselty e si rivolga al medico con urgenza se nota:

- segni di malattia del fegato:
 - ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero);
 - nausea o vomito, febbre, stanchezza grave;
 - urine scure, prurito o dolore alla parte superiore dell'addome;
- se inizia una gravidanza.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Yselty se:

- soffre di ridotta funzionalità del fegato o dei reni.
Yselty non è raccomandato nelle donne con funzionalità del fegato gravemente ridotta o con funzionalità renale moderatamente o gravemente ridotta, in quanto il livello di linzagolix nel sangue può diventare troppo elevato;
- ha un aumento dei livelli di enzimi epatici nel sangue.
Durante il trattamento con Yselty può verificarsi un aumento temporaneo, senza sintomi, dei livelli degli enzimi epatici nel sangue;
- ha problemi cardiaci o di circolazione sanguigna, un'anamnesi familiare di alterazioni dell'attività elettrica del cuore note come "prolungamento dell'intervallo QT" o sta assumendo un medicinale che modifica l'attività elettrica nel cuore;
- ha un aumento dei livelli di grassi nel sangue (colesterolo). Questi livelli devono essere monitorati durante il trattamento, in quanto Yselty può comportare ulteriori aumenti;
- ha subito una frattura non causata da un trauma importante o ha altri rischi di perdita minerale ossea o di riduzione della densità ossea. Yselty può ridurre la densità minerale ossea, per cui il medico potrebbe volerla controllare in via preventiva in questo caso;
- ha sofferto in passato di depressione, cambiamenti d'umore, pensieri suicidi o qualsiasi sintomo depressivo, in quanto tali sintomi sono stati segnalati con medicinali che agiscono allo stesso modo di Yselty;
- se pensa di essere in gravidanza. Yselty solitamente determina una riduzione significativa o può anche interrompere il sanguinamento mestruale (il "ciclo") durante il trattamento e per alcune settimane dopo, rendendo difficile riconoscere una gravidanza. Vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento".

Ysely non ha dimostrato di avere un effetto contraccettivo. Vedere il paragrafo “Gravidanza e allattamento”.

Ysely può essere usato in associazione a un'altra compressa contenente gli ormoni estradiolo e noretisterone acetato (nota anche come terapia ormonale aggiuntiva). Se le è stata prescritta, legga attentamente sia il foglio illustrativo della compressa contenente questi ormoni sia questo foglio.

Bambini e adolescenti

Ysely non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Ysely

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi contraccettivi ormonali.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- repaglinide (un medicinale usato per il trattamento del diabete);
- paclitaxel, sorafenib (medicinali usati per il trattamento del cancro).

Ysely non è raccomandato se sta usando uno di questi medicinali.

Gravidanza e allattamento

Non usi Ysely durante la gravidanza o l'allattamento poiché potrebbe danneggiare il bambino. Se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Se inizia una gravidanza, interrompa l'assunzione di Ysely e contatti il medico. Poiché Ysely riduce o interrompe il ciclo mestruale, potrebbe essere difficile riconoscere una gravidanza. Esegua un test di gravidanza se c'è la possibilità che lei sia in gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo non ormonale efficace durante l'assunzione di Ysely.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ysely non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Ysely contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Ysely

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Fibromi dell'utero:

Il medico stabilirà la dose di Ysely giusta per lei. **Sono possibili le seguenti opzioni di dosaggio:**

- Ysely 100 mg (una compressa) o Ysely 200 mg (due compresse da 100 mg), da assumere una volta al giorno insieme a un'altra compressa una volta al giorno contenente gli ormoni estradiolo e noretisterone acetato (nota anche come terapia aggiuntiva). Se il suo medico prescrive tale terapia aggiuntiva, è importante abbinarla sempre a Ysely in compresse dal

momento che contribuisce a ridurre gli effetti indesiderati, compresi il rischio e l'entità della perdita di densità minerale ossea;

- nelle donne per le quali l'estradiolo e il noretisterone acetato non sono idonei, Yselty può essere assunto alla dose di una compressa da 100 mg al giorno da sola, vale a dire senza estradiolo e noretisterone acetato;
- per l'uso a breve termine (non oltre 6 mesi), può essere somministrato Yselty 200 mg al giorno (due compresse da 100 mg) senza estradiolo e noretisterone acetato per il trattamento dei sintomi associati a un fibroma o un utero di grandi dimensioni.

Endometriosi:

- Due compresse di Yselty 100 mg assunte una volta al giorno insieme a un medicinale contenente gli ormoni estrogeno e progestinico (nota anche come terapia aggiuntiva). È importante assumere la terapia aggiuntiva insieme alle compresse di Yselty in quanto contribuisce a ridurre gli effetti indesiderati, compresi il rischio e l'entità della perdita di densità minerale ossea.

Prenda la dose raccomandata **una volta al giorno**.

Inizi a prendere Yselty preferibilmente nella prima settimana del ciclo mestruale, che è la settimana in cui ha il sanguinamento.

Deglutisca la compressa o le compresse con un bicchiere d'acqua, con o senza cibo.

Durata del trattamento

Il medico stabilirà per quanto tempo continuare il trattamento, in base al rischio di perdita di densità minerale ossea. Per i fibromi dell'utero, la dose da 200 mg (due compresse da 100 mg) senza terapia aggiuntiva deve essere prescritta per un periodo non superiore a 6 mesi.

Il medico controllerà la densità minerale ossea organizzando una scansione dopo i primi 12 mesi di trattamento con Yselty per vedere se è possibile proseguirlo. Se continua il trattamento con Yselty per più di un anno, il medico continuerà a controllare la densità minerale ossea a intervalli regolari.

Se prende più Yselty di quanto deve

Informi il medico se pensa di avere preso una quantità eccessiva di Yselty.

Non sono stati segnalati gravi effetti dannosi in seguito all'assunzione contemporanea di diverse dosi di questo medicinale. Se Yselty è usato in associazione alla terapia ormonale aggiuntiva costituita da estradiolo e noretisterone acetato, il sovradosaggio degli ormoni può causare nausea e vomito, dolorabilità mammaria, dolore allo stomaco, sonnolenza, stanchezza e sanguinamento da sospensione.

Se dimentica di prendere Yselty

Se salta una dose, la prenda non appena se ne ricorda e poi riprenda l'assunzione della compressa il giorno successivo come di consueto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Yselty

Se desidera interrompere l'assunzione di Yselty, si rivolga prima al medico. Il medico le spiegherà gli effetti dell'interruzione del trattamento e discuterà con lei altre possibilità.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

Molto comune (può interessare più di una 1 persona su 10):

- vampata di calore

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- disturbi dell'umore, come sbalzi d'umore, labilità affettiva (ossia rapidi cambiamenti delle emozioni), ansia, depressione, irritabilità, disturbi emotivi;
- sanguinamento eccessivo, irregolare o prolungato dall'utero (sanguinamento uterino)
- secchezza vaginale
- dolore pelvico
- dolore articolare
- cefalea
- riduzione della densità minerale ossea o della resistenza ossea
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue
- nausea, vomito, dolore nella regione dello stomaco
- stitichezza
- diminuzione dell'interesse per il sesso (libido)
- debolezza
- aumento della sudorazione
- sudorazioni notturne

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- pressione del sangue elevata

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yselty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola di cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Yselty

- Il principio attivo è linzagolix.
Una compressa di Yselty 100 mg contiene 100 mg di linzagolix.
- Gli altri componenti sono:
nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica e magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 "Yselty contiene lattosio e sodio";
rivestimento con film: macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool) (E1209), talco (E553b), titanio biossido (E171) e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Ysely e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Ysely 100 mg hanno una forma rotonda del diametro di 10 mm, sono di colore giallo chiaro, hanno "100" inciso su un lato e sono lisce sull'altro lato.

Ysely è fornito in una scatola di cartone contenente 2 o 6 blister da 14 compresse rivestite con film (compresse) ciascuno.

Confezioni: 28 o 84 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yselty 200 mg compresse rivestite con film linzagolix

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yselty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Yselty
3. Come prendere Yselty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yselty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Yselty e a cosa serve

Yselty contiene il principio attivo linzagolix. È usato per il trattamento

- dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi dell'utero (comunemente noti come miomi), che sono tumori non cancerosi dell'utero,
- dei sintomi associati all'endometriosi in donne con anamnesi di pregresso trattamento medico o chirurgico per endometriosi (l'endometriosi è un disturbo, spesso associato a dolore, in cui del tessuto simile al normale tessuto di rivestimento dell'interno dell'utero – l'endometrio – cresce al di fuori dell'utero).

Yselty è usato nelle donne adulte (di età superiore a 18 anni) in età fertile.

In alcune donne i fibromi dell'utero possono causare un abbondante sanguinamento mestruale (il "ciclo") e dolore pelvico (dolore al di sotto dell'ombelico). Yselty è usato per il trattamento dei fibromi allo scopo di arrestare o ridurre il sanguinamento e attenuare il dolore e il fastidio pelvico che si associano ai fibromi dell'utero.

Le donne con endometriosi possono presentare dolore pelvico o nella parte inferiore dell'addome, dolore con il ciclo mestruale e dolore durante il rapporto sessuale. Yselty è usato per il trattamento dell'endometriosi allo scopo di alleviare i sintomi dovuti al dislocamento del tessuto di rivestimento dell'utero.

Linzagolix blocca l'azione di un ormone (l'ormone di rilascio delle gonadotropine) che aiuta a regolare il rilascio degli ormoni sessuali femminili estradiolo e progesterone. Questi ormoni innescano il ciclo (le mestruazioni) nelle donne. Quando vengono bloccati, i livelli degli ormoni estrogeno e progesterone in circolazione nell'organismo vengono ridotti. Diminuendone i livelli, linzagolix interrompe o riduce il sanguinamento mestruale e riduce il dolore, il fastidio pelvico nonché altri sintomi associati ai fibromi dell'utero e all'endometriosi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Yselty

Non prenda Yselty

Se ha una delle affezioni elencate di seguito:

- se è allergica a linzagolix o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta allattando;
- se soffre di osteoporosi (un'affezione che rende fragili le ossa);
- se ha un sanguinamento genitale di origine sconosciuta.

Se sta assumendo Yselty in associazione a un'ulteriore terapia ormonale a base di estradiolo e noretisterone acetato (nota anche come terapia aggiuntiva), segua le istruzioni contenute nel paragrafo "Non prenda..." dei fogli illustrativi di estradiolo e di noretisterone acetato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Yselty.

Prima di iniziare il trattamento con Yselty il medico discuterà con lei l'anamnesi personale e familiare e i fattori di rischio rilevanti. Il medico dovrà inoltre controllare la pressione sanguigna e assicurarsi che non sia in stato di gravidanza. Potrebbe aver bisogno anche di un esame obiettivo e di ulteriori controlli prima di iniziare il trattamento, come una scansione per misurare quanto sono forti le sue ossa, che sarà specifica per le sue esigenze mediche e/o preoccupazioni.

Interrompa l'assunzione di Yselty e si rivolga al medico con urgenza se nota:

- segni di malattia del fegato:
 - ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero);
 - nausea o vomito, febbre, stanchezza grave;
 - urine scure, prurito o dolore alla parte superiore dell'addome;
- se inizia una gravidanza.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Yselty se:

- soffre di ridotta funzionalità del fegato o dei reni.
Yselty non è raccomandato nelle donne con funzionalità del fegato gravemente ridotta o con funzionalità renale moderatamente o gravemente ridotta, in quanto il livello di linzagolix nel sangue può diventare troppo elevato;
- ha un aumento dei livelli di enzimi epatici nel sangue.
Durante il trattamento con Yselty può verificarsi un aumento temporaneo, senza sintomi, dei livelli degli enzimi epatici nel sangue;
- ha problemi cardiaci o di circolazione sanguigna, un'anamnesi familiare di alterazioni dell'attività elettrica del cuore note come "prolungamento dell'intervallo QT" o sta assumendo un medicinale che modifica l'attività elettrica nel cuore;
- ha un aumento dei livelli di grassi nel sangue (colesterolo). Questi livelli devono essere monitorati durante il trattamento, in quanto Yselty può comportare ulteriori aumenti;
- ha subito una frattura non causata da un trauma importante o ha altri rischi di perdita minerale ossea o di riduzione della densità ossea. Yselty può ridurre la densità minerale ossea, per cui il medico potrebbe volerla controllare in via preventiva in questo caso.
- ha sofferto in passato di depressione, cambiamenti d'umore, pensieri suicidi o qualsiasi sintomo depressivo, in quanto tali sintomi sono stati segnalati con medicinali che agiscono allo stesso modo di Yselty;
- se pensa di essere in gravidanza. Yselty solitamente determina una riduzione significativa o può anche interrompere il sanguinamento mestruale (il "ciclo") durante il trattamento e per alcune settimane dopo, rendendo difficile riconoscere una gravidanza. Vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento".

Ysely non ha dimostrato di avere un effetto contraccettivo. Vedere il paragrafo “Gravidanza e allattamento”.

Ysely può essere usato in associazione a un'altra compressa contenente gli ormoni estradiolo e noretisterone acetato (nota anche come terapia ormonale aggiuntiva). Se le è stata prescritta, legga attentamente sia il foglio illustrativo della compressa contenente questi ormoni sia questo foglio.

Bambini e adolescenti

Ysely non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Ysely

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi contraccettivi ormonali.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- repaglinide (un medicinale usato per il trattamento del diabete);
- paclitaxel, sorafenib (medicinali usati per il trattamento del cancro).

Ysely non è raccomandato se sta usando uno di questi medicinali.

Gravidanza e allattamento

Non usi Ysely durante la gravidanza o l'allattamento poiché potrebbe danneggiare il bambino. Se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Se inizia una gravidanza, interrompa l'assunzione di Ysely e contatti il medico. Poiché Ysely riduce o interrompe il ciclo mestruale, potrebbe essere difficile riconoscere una gravidanza. Esegua un test di gravidanza se c'è la possibilità che lei sia in gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo non ormonale efficace durante l'assunzione di Ysely.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ysely non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Ysely contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Ysely

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Fibromi dell'utero:

Il medico stabilirà la dose di Ysely giusta per lei. **Sono possibili le seguenti opzioni di dosaggio per Ysely 200 mg compresse:**

- una compressa da 200 mg di Ysely da assumere una volta al giorno insieme a un'altra compressa una volta al giorno contenente gli ormoni estradiolo e noretisterone acetato (nota anche come terapia aggiuntiva). Se il suo medico prescrive tale terapia aggiuntiva, è

importante abbinarla sempre a Yselty in compresse dal momento che contribuisce a ridurre gli effetti indesiderati, compresi il rischio e l'entità della perdita di densità minerale ossea;

- per l'uso a breve termine (solo fino a 6 mesi), può essere somministrata una compressa di Yselty 200 mg una volta al giorno senza estradiolo e noretisterone acetato per il trattamento dei sintomi associati a un fibroma o un utero di grandi dimensioni.

Va osservato che, se è necessario un dosaggio inferiore di Yselty, può essere utilizzata una dose da 100 mg.

Endometriosi:

- Una compressa di Yselty 200 mg assunta una volta al giorno insieme a un medicinale contenente gli ormoni estrogeno e progestinico (nota anche come terapia aggiuntiva). È importante assumere la terapia aggiuntiva insieme alla compressa di Yselty in quanto contribuisce a ridurre gli effetti indesiderati, compresi il rischio e l'entità della perdita di densità minerale ossea.

Prenda la dose raccomandata **una volta al giorno**.

Inizi a prendere Yselty preferibilmente nella prima settimana del ciclo mestruale, che è la settimana in cui ha il sanguinamento.

Deglutisca la compressa con un bicchiere d'acqua, con o senza cibo.

Durata del trattamento

Il medico stabilirà per quanto tempo continuare il trattamento, in base al rischio di perdita di densità minerale ossea. Per i fibromi dell'utero, la dose di 200 mg senza terapia aggiuntiva deve essere prescritta per un periodo non superiore a 6 mesi.

Il medico controllerà la densità minerale ossea organizzando una scansione dopo i primi 12 mesi di trattamento con Yselty per vedere se è possibile proseguirlo con estradiolo e noretisterone acetato. Se continua il trattamento con Yselty per più di un anno, il medico continuerà a controllare la densità minerale ossea a intervalli regolari.

Se prende più Yselty di quanto deve

Informi il medico se pensa di avere preso una quantità eccessiva di Yselty.

Non sono stati segnalati gravi effetti dannosi in seguito all'assunzione contemporanea di diverse dosi di questo medicinale. Se Yselty è usato in associazione alla terapia ormonale aggiuntiva costituita da estradiolo e noretisterone acetato, il sovradosaggio degli ormoni può causare nausea e vomito, dolorabilità mammaria, dolore allo stomaco, sonnolenza, stanchezza e sanguinamento da sospensione.

Se dimentica di prendere Yselty

Se salta una dose, la prenda non appena se ne ricorda e poi riprenda l'assunzione della compressa il giorno successivo come di consueto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Yselty

Se desidera interrompere l'assunzione di Yselty, si rivolga prima al medico. Il medico le spiegherà gli effetti dell'interruzione del trattamento e discuterà con lei altre possibilità.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

Molto comune (può interessare più di una 1 persona su 10):

- vampata di calore

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- disturbi dell'umore, come sbalzi d'umore, labilità affettiva (ossia rapidi cambiamenti delle emozioni), ansia, depressione, irritabilità, disturbi emotivi;
- sanguinamento eccessivo, irregolare o prolungato dall'utero (sanguinamento uterino)
- secchezza vaginale
- dolore pelvico
- dolore articolare
- cefalea
- riduzione della densità minerale ossea o della resistenza ossea
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue
- nausea, vomito, dolore nella regione dello stomaco
- stitichezza
- diminuzione dell'interesse per il sesso (libido)
- debolezza
- aumento della sudorazione
- sudorazioni notturne

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- pressione del sangue elevata

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yselty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola di cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Yselty

- Il principio attivo è linzagolix.
Una compressa di Yselty 200 mg contiene 200 mg di linzagolix.
- Gli altri componenti sono:
nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica e magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 "Yselty contiene lattosio e sodio";
rivestimento con film: macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool) (E1209), talco (E553b), titanio biossido (E171) e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Yselty e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Yselty da 200 mg sono oblunghe (19 × 9 mm), di colore giallo pallido, hanno "200" inciso su un lato e sono lisce sull'altro lato.

Yselty è fornito in una scatola di cartone contenente 2 o 6 blister da 14 compresse rivestite con film (compresse) ciascuno.

Confezioni: 28 o 84 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.