

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ysely 100 mg comprimidos revestidos por película

Ysely 200 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Ysely 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de linzagolix (como cloreto de colina).

#### *Excipiente(s) com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 119,4 mg de lactose.

### Ysely 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de linzagolix (como cloreto de colina).

#### *Excipiente(s) com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 238,8 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Ysely 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, amarelos-claros, de 10 mm de diâmetro, gravados com «100» numa das faces e lisos na outra face.

### Ysely 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, oblongos, amarelos-claros, de 19 mm por 9 mm, gravados com «200» numa das faces e lisos na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Ysely é indicado em mulheres adultas em idade reprodutiva para:

- tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos,
- tratamento sintomático de endometriose em mulheres com historial de tratamento médico ou cirúrgico anterior para a respetiva endometriose (ver secção 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

O tratamento com Yselty deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de miomas uterinos e/ou endometriose.

A dose recomendada de Yselty é:

*Para miomas uterinos:*

- 100 mg ou, se necessário, 200 mg uma vez por dia com terapêutica hormonal concomitante *add-back* (ABT, estradiol 1 mg e acetato de noretisterona 0,5 mg em comprimido, uma vez por dia), ver secção 5.1.
- 100 mg uma vez por dia para mulheres nas quais a ABT não é recomendada ou que preferem evitar a terapêutica hormonal (ver secção 5.1)
- 200 mg uma vez por dia para utilização a curto prazo (< 6 meses) em situações clínicas em que se pretende uma redução do volume uterino e dos miomas (ver secção 5.1). O tamanho dos miomas poderá aumentar quando o tratamento é interrompido. Devido ao risco de diminuição da densidade mineral óssea (DMO) com o uso prolongado, a dose de 200 mg sem terapêutica *add-back* concomitante não deve ser prescrita durante mais de 6 meses.

*Para endometriose:*

- 200 mg uma vez por dia com terapêutica hormonal de suporte concomitante

Tem de ser excluída a possibilidade de gravidez antes de iniciar o tratamento com Yselty.

Yselty deve ser iniciado preferencialmente na primeira semana do ciclo menstrual e tomado continuamente uma vez por dia.

Em doentes com fatores de risco para osteoporose ou perda óssea, recomenda-se a realização de uma avaliação de absorção com Raio X de energia dupla (DXA) antes de iniciar o tratamento com Yselty (ver secção 4.4).

A sua administração pode ser feita sem interrupção. Recomenda-se a realização de um exame de DXA após 1 ano de tratamento para todas as mulheres, existindo a necessidade de monitorização contínua da DMO a partir daí (ver secção 4.4).

### *Dose esquecida*

Em caso de esquecimento de uma dose, o tratamento tem de ser tomado o mais rapidamente possível e continuado no dia seguinte à hora habitual.

### *Populações especiais*

#### Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B). Yselty deve ser evitado em mulheres com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.4 e 5.2).

#### Compromisso renal

Recomenda-se que os médicos prescritores monitorizem as reações adversas em mulheres com compromisso renal ligeiro (TFGe = 60-89 ml/min; ver secções 4.4 e 5.2), embora não seja necessário um ajuste da dose. Yselty deve ser evitado em mulheres com compromisso renal moderado (TFGe = 30-59 ml/min), grave (TFGe < 30 ml/min) ou doença renal terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

#### População pediátrica

Não existe utilização relevante de Yselty em crianças com menos de 18 anos para a indicação de tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos.

A segurança e a eficácia de Yselyt em crianças com menos de 18 anos de idade para a indicação de tratamento de endometriose não foram estabelecidas.

#### Modo de administração

Via oral.

Yselyt pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

A dose de 200 mg pode ser tomada como um comprimido de 200 mg ou dois comprimidos de 100 mg.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Gravidez ou amamentação (ver secção 4.6)
- Osteoporose conhecida
- Hemorragia genital de etiologia desconhecida
- Devem ser respeitadas as contraindicações relacionadas à ABT com a administração concomitante de ABT

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Exame médico/Consulta

Antes de iniciar ou reiniciar Yselyt, tem de ser obtido um historial clínico completo (incluindo o historial familiar). Tem de ser medida a tensão arterial e efetuado um exame físico orientado pelas contraindicações (ver secção 4.3) e pelas advertências de utilização (ver secção 4.4). Durante o tratamento, têm de ser efetuados exames periódicos de acordo com a prática clínica corrente.

A eventual utilização de contraceptivos hormonais deve ser interrompida antes de iniciar Yselyt. Tem de confirmar-se a não existência de gravidez antes de administrar ou reiniciar a administração de Yselyt.

#### Densidade mineral óssea

Em algumas mulheres tratadas com Yselyt, que tinham densidade mineral óssea (DMO) normal no início do tratamento, foi comunicada uma perda de DMO que variou entre > 3 - 8 %.

Antes de iniciar o tratamento, devem ser considerados os benefícios e os riscos de Yselyt em doentes com historial de fratura causada por traumatismo ligeiro ou outros fatores de risco para osteoporose ou perda óssea (tais como o consumo crónico de álcool e/ou tabaco, um forte historial familiar de osteoporose e um baixo peso corporal), incluindo aqueles que tomam medicamentos que podem afetar a DMO (por exemplo, corticosteroides sistémicos, anticonvulsivantes). Recomenda-se a realização de um DXA antes de iniciar o tratamento com Yselyt nestes doentes de risco.

Além disso, recomenda-se um exame de DXA após 1 ano de tratamento para todas as mulheres para verificar se a doente não apresenta um grau indesejável de perda de DMO. Posteriormente, dependendo da dose prescrita de Yselyt, a avaliação da DMO é recomendada anualmente (Yselyt 100 mg) ou com uma frequência determinada pelo médico assistente com base no risco individual da mulher e na avaliação prévia da DMO (Yselyt 100 mg com administração concomitante de ABT e Yselyt 200 mg com administração concomitante de ABT).

Se os riscos de diminuição da DMO excederem o potencial benefício do tratamento com Yselyt, o tratamento deve ser interrompido.

### Compromisso hepático

Ysely deve ser evitado em mulheres com compromisso hepático grave (Child- Pugh C). Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B), ver secção 4.2. e 5.2.

### Compromisso renal

Ysely deve ser evitado em mulheres com compromisso renal moderado (TFGe = 30 – 59 ml/min), grave (TFGe < 30 ml/min) ou doença renal terminal (ver secção 4.2). Recomenda-se que os médicos prescritores monitorizem as reações adversas em mulheres com compromisso renal ligeiro (TFGe = 60-89 ml/min; ver secção 5.2), embora não seja necessário um ajuste da dose (ver secção 4.2).

### Doenças cardiovasculares/prolongamento do intervalo QT

Linzagolix aumenta marginalmente o intervalo QT, mas não mostrou qualquer evidência de risco clinicamente relevante de prolongamento do intervalo QT ou Torsade de Pointes (ver secção 5.1). Devem ser tomadas precauções em doentes com doença cardiovascular conhecida, historial familiar de prolongamento do intervalo QT ou hipocaliemia e na utilização concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Devem também ser tomadas precauções em doentes com doenças coexistentes que conduzam ao aumento dos níveis plasmáticos de linzagolix (ver secção 5.2).

### Contraceção

Linzagolix com ou sem administração concomitante de terapêutica *add-back* não demonstrou fornecer contraceção. As mulheres em risco de engravidar têm de utilizar um método contraceptivo não hormonal eficaz durante o tratamento com Ysely (ver secção 4.6).

### Alteração do ciclo menstrual e redução da capacidade de reconhecer a gravidez

As mulheres devem ser informadas de que o tratamento com Ysely conduz normalmente a uma redução significativa da perda de sangue menstrual e conduz frequentemente à amenorreia, o que pode reduzir a capacidade de reconhecer a ocorrência de uma gravidez em tempo oportuno. Em caso de suspeita de gravidez, devem ser realizados testes de gravidez e o tratamento deve ser interrompido se a gravidez for confirmada (ver secções 4.3 e 4.6).

### Enzimas hepáticas

Foram comunicadas elevações transitórias assintomáticas das enzimas hepáticas (ver secção 4.8). As doentes devem ser instruídas a procurar imediatamente assistência médica em caso de sintomas ou sinais que possam refletir lesões hepáticas, tais como icterícia. O tratamento deve ser interrompido em caso de desenvolvimento de icterícia. As alterações agudas nos testes hepáticos podem requerer a interrupção do tratamento com linzagolix até os testes hepáticos voltarem ao normal.

As mulheres com parâmetros de função hepática anormais ( $\geq 2$  limite superior do normal, LSN) foram excluídas dos estudos com linzagolix. Por conseguinte, em mulheres com historial hepático anormal conhecido, deve ser obtido um nível da linha de base de testes da função hepática e deve ser efetuada uma monitorização regular adicional. Estas doentes devem ser tratadas com precaução.

### Níveis lipídicos

Foram observados aumentos dos níveis lipídicos com o tratamento com linzagolix (ver secção 5.1). Estes aumentos não tiveram, em geral, relevância clínica. No entanto, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos em mulheres com perfis lipídicos elevados pré-existent.

### Perturbações do humor

Foram observadas perturbações do humor, incluindo depressão, alterações do humor e labilidade emocional, com o tratamento com antagonistas da GnRH incluindo linzagolix (ver secção 4.8). Deve ter-se precaução em mulheres com historial de depressão e/ou ideação suicida. Doentes com depressão conhecida ou historial de depressão devem ser cuidadosamente monitorizadas durante o tratamento. O tratamento deve ser interrompido em caso de recorrência grave da depressão.

### Substratos de CYP2C8

A utilização de Yselyt deve ser evitada em doentes que utilizam medicamentos que são substratos sensíveis ao CYP2C8 com um índice terapêutico estreito (por ex., paclitaxel, sorafenib e repaglinida, ver secção 4.5). Recomenda-se a monitorização do aumento de reações adversas associadas a outros substratos do CYP2C8 quando coadministrados com Yselyt.

### Advertências e precauções relevantes à ABT

Se for prescrita administração concomitante de ABT, devem ser consideradas todas as advertências e precauções relevantes para a mesma.

### Lactose

As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Medicamentos que são substratos de CYP2C8

O linzagolix demonstrou aumentar em menos de 2 vezes a exposição média à repaglinida (um substrato sensível ao CYP2C8) em indivíduos saudáveis. Devido ao risco de concentrações plasmáticas aumentadas, deve evitar-se a administração concomitante de Yselyt e medicamentos eliminados principalmente pelo metabolismo do CYP2C8 e com um índice terapêutico estreito tais como paclitaxel, sorafenib e repaglinida (ver secção 4.4). Recomenda-se que os médicos prescritores monitorizem o aumento de reações adversas associadas a outros substratos do CYP2C8, quando coadministrados com Yselyt.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação**

### Mulheres com potencial para engravidar

Linzagolix com ou sem ABT não demonstrou fornecer contraceção. As mulheres em idade fértil em risco de gravidez têm de utilizar métodos contraceptivos não hormonais eficazes durante o tratamento com Yselyt.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de linzagolix em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Estudos em animais demonstraram que a exposição ao linzagolix no início da gravidez pode aumentar o risco de perda precoce da gravidez (ver secção 5.3). Com base nos efeitos farmacológicos, não se pode excluir um efeito adverso na gravidez.

Ysely é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). O tratamento deve ser interrompido se a gravidez for confirmada.

#### Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de linzagolix no leite (para mais informações, ver 5.3).

Desconhece-se se o linzagolix ou os metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Ysely é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Ysely sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou descartáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Ysely foi estudado em 1605 doentes em ensaios principais controlados durante até 6 meses ou mais. Estes ensaios incluíram doentes com mioma uterino, bem como doentes com endometriose com doença de curta e longa duração.

Os dados de segurança descritos nesta secção refletem a exposição ao Ysely em quatro ensaios principais de fase 3. As reações adversas mais frequentes comunicadas nos estudos clínicos principais de fase 3 na população tratada para miomas uterinos foram afrontamentos e dores de cabeça, comunicadas com maior frequência em doses mais elevadas e com menor frequência quando a terapêutica *add-back* foi tomada concomitantemente (designado por «com ABT»). Foram notificados afrontamentos em 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % e 31 % das mulheres tratadas com 100 mg com ABT, 200 mg com ABT, 100 mg e 200 mg, respetivamente. Do mesmo modo, as dores de cabeça foram comunicadas mais frequentemente com doses mais elevadas e diminuíram com ABT (1,4 %, 2,4 %, 4 % e 6,2 % para 100 mg com ABT, 200 mg com ABT, 100 mg e 200 mg, respetivamente).

As reações adversas mais frequentes reportadas na população com endometriose tratada com a dose recomendada de 200 mg com ABT incluíram afrontamentos (6,3 %) e dores de cabeça (5,7 %).

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas associadas ao linzagolix são comunicadas com base em dados agrupados de dois estudos principais de fase 3 em miomas uterinos (incluindo 828 doentes que receberam linzagolix e 209 doentes que receberam placebo) e dois estudos principais de fase 3 em endometriose (incluindo 379 doentes que receberam linzagolix e 189 doentes que receberam placebo) até 6 meses. Estas encontram-se discriminadas na Tabela 1 abaixo.

As reações adversas listadas na Tabela 1 são classificadas por categoria de frequência e classe de sistemas de órgãos MedDRA. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas medicamentosas dos principais estudos clínicos**

	<b>Linzagolix 100 mg</b>	<b>Linzagolix 100 mg com ABT</b>	<b>Linzagolix 200 mg</b>	<b>Linzagolix 200 mg com ABT</b>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>				
Comuns	Perturbações do humor <sup>a/*</sup>	Perturbações do humor <sup>a/*</sup> Diminuição da libido	Perturbações do humor <sup>a/*</sup> Diminuição da libido	Perturbações do humor <sup>a/*</sup>
Pouco frequentes	Diminuição da libido			Diminuição da libido
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Comuns	Dores de cabeça	Dores de cabeça	Dores de cabeça	Dores de cabeça
<b>Vasculopatias</b>				
Muito frequentes	Afrontamentos		Afrontamentos	
Comuns		Afrontamentos		Afrontamentos
Pouco frequentes	Hipertensão	Hipertensão	Hipertensão	Hipertensão
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
Comuns		Náuseas, vômitos Dor abdominal superior	Náuseas, vômitos Obstipação	Náuseas, vômitos
Pouco frequentes	Dor abdominal superior		Dor abdominal superior	Obstipação
<b>Afeções do foro hepatobiliar</b>				
Comuns	Aumento das enzimas do fígado*	Aumento das enzimas do fígado*	Aumento das enzimas do fígado*	Aumento das enzimas do fígado*
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
Comuns	Hiperidrose		Hiperidrose Suores noturnos	
Pouco frequentes	Suores noturnos			Suores noturnos
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				
Comuns	Artralgia	Diminuição da densidade mineral óssea*	Artralgia Diminuição da densidade mineral óssea*	
Pouco frequentes	Diminuição da densidade mineral óssea*			Artralgia Diminuição da densidade mineral óssea*
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
Comuns	Hemorragia vaginal <sup>b/*</sup> Dor pélvica Alteração do ciclo menstrual <sup>c/*</sup>	Hemorragia vaginal <sup>b/*</sup> Dor pélvica	Hemorragia vaginal <sup>b/*</sup> Dor pélvica Secura vulvovaginal	Hemorragia vaginal <sup>b/*</sup> Dor pélvica Alteração do ciclo menstrual <sup>c/*</sup>
Pouco frequentes	Secura vulvovaginal	Secura vulvovaginal Alteração do ciclo menstrual <sup>c/*</sup>	Alteração do ciclo menstrual <sup>c/*</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
Comuns	Astenia			
Pouco frequentes			Astenia	Astenia

ABT: estradiol 1 mg e acetato de noretisterona 0,5 mg em comprimido, uma vez por dia

\*Ver secções 4.4 e/ou 4.8, descrição de reações adversas selecionadas, para mais informações

<sup>a</sup>As perturbações do humor incluem notificações de oscilações do humor, alteração da labilidade, perturbação psíquica, irritabilidade, alterações do humor, ansiedade, ataque de pânico, nervosismo, depressão, humor deprimido

<sup>b</sup>Hemorragia vaginal inclui notificações de hemorragia vaginal, metrorragia, menorragia, menometrorragia e hemorragia uterina

<sup>c</sup>A alteração do ciclo menstrual inclui notificações de atraso menstrual, menstruação irregular e amenorria



## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Perturbações do humor*

As reações adversas mais frequentes associadas às perturbações do humor foram notificações de oscilações do humor, que foram notificadas em até 2,5 % das participantes em todos os grupos de dose de linzagolix. Foram notificados efeitos na labilidade e ansiedade em 0,6 % das participantes tratadas com linzagolix. A ansiedade foi relatada apenas nos grupos de 200 mg com ou sem ABT. Os relatos de depressão e humor depressivo foram pouco frequentes. Não mais do que 2 participantes em cada um dos grupos de tratamento com linzagolix referiram depressão ou humor depressivo nos estudos clínicos de fase 2, ou fase 3. Para recomendações específicas, ver secção 4.4.

### *Aumento das enzimas hepáticas*

Foram comunicados aumentos assintomáticos dos níveis das enzimas hepáticas, principalmente alanina e aspartato aminotransferase (ALT e AST). A maioria dos aumentos foi de baixo grau e, geralmente, voltaram ao normal durante o tratamento continuado. A incidência de aumentos de ALT e/ou AST nos grupos com linzagolix foi inferior a 3 %. Em aproximadamente 1 % das participantes, os níveis de ALT/AST aumentaram para, pelo menos, 3 vezes o LSN, com os aumentos mais elevados registados com o linzagolix 200 mg ou 200 mg com ABT. Não foi observada elevação concomitante da bilirrubina. Para recomendações específicas, ver secção 4.4.

### *Alterações da densidade mineral óssea*

#### População tratada para miomas uterinos:

O efeito do linzagolix na DMO foi avaliado por meio de exame DXA. Nos dois estudos clínicos de fase 3, foram observadas alterações na DMO dependentes da dose e do tempo. Perda de DMO atenuada com administração concomitante de terapêutica *add-back*.

As alterações na DMO foram mais pronunciadas com a dose de 200 mg. Após 6 meses de tratamento, observaram-se reduções da média em relação à linha de base >3 % e >8 % na DMO da coluna lombar em 55 % e 4 % das doentes, respetivamente.

Após 12 meses de tratamento com linzagolix 100 mg, 100 mg com ABT e 200 mg com ABT, observaram-se reduções da média em relação à linha de base >3 % e >8 % na DMO da coluna lombar em 38 % e 7 %, 16 % e 0 %, e 27 % e 1 % das doentes, respetivamente.

#### População tratada para endometriose:

Após 6 meses de tratamento com a dose recomendada de linzagolix 200 mg com ABT, observaram-se reduções da média em relação à linha de base >3 % e >8 % na DMO da coluna lombar em 14 % e 0 % das doentes, respetivamente. Após 12 meses de tratamento com linzagolix 200 mg com ABT, observaram-se reduções da média em relação à linha de base >3 % e >8 % na DMO da coluna lombar em 27 % e 2 % das doentes, respetivamente (ver Tabela 2).

**Tabela 2: Proporção de doentes com alteração da DMO da coluna lombar em relação à linha de base >3 % e >8 % aos 6 meses e aos 12 meses de tratamento em PRIMROSE 1 e 2 e EDELWEISS 3 e 6**

	PRIMROSE 1 e 2				EDELWEISS 3 e 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg com ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg com ABT	Linzagolix 200 mg com ABT
<b>6 meses de tratamento</b>					
Percentagem de participantes (%) com DMO Cfb >3 %/>8 %	36/3	20/0	55/4	26/1	14/0
<b>12 meses de tratamento</b>					
Percentagem de participantes (%) com DMO Cfb >3 %/>8 %	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27/2

ABT: estradiol 1 mg e acetato de noretisterona 0,5 mg em comprimido, uma vez por dia, Cfb: alteração em relação à linha de base

\* Linzagolix 200 mg foi estudado até 6 meses

Aos 6 meses após o final do tratamento, foram observados aumentos da DMO em ambas as populações de miomas uterinos e endometriose, indicando recuperação parcial. Para recomendações específicas, ver secções 4.2 e 4.4. Para informação detalhada sobre a diminuição da DMO, ver secção 5.1.

#### *Hemorragia vaginal*

Foi comunicada hemorragia vaginal (incluindo notificações de hemorragia vaginal, hemorragia uterina, metrorragia, menorragia e menometrorragia) durante o tratamento com linzagolix. Nos estudos em miomas uterinos, as reações adversas mais frequentes foram hemorragia vaginal, metrorragia e menorragia, comunicadas em 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) e 5 (0,6 %) das participantes tratadas com linzagolix, respetivamente. Foi notificada hemorragia vaginal mais frequentemente em participantes no grupo de 100 mg e 200 mg de linzagolix com ABT (até 2,4 %) em comparação com os grupos sem ABT (1 %). Foi notificada metrorragia em 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) e 4 (1,9 %) das participantes nos grupos de 100 mg, 100 mg com ABT, 200 mg e 200 mg com ABT, respetivamente, sendo notificada menorragia para 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) e 1 (0,5 %) das participantes nos grupos de linzagolix 100 mg, 100 mg com ABT, 200 mg e 200 mg com ABT, respetivamente.

Nos estudos em endometriose, o perfil de segurança confirmou os resultados descritos acima.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Não foram notificados casos de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem, as doentes devem ser cuidadosamente monitorizadas e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Em mulheres a tomar regimes com administração concomitante de terapêutica *add-back*, a sobredosagem de estrogénios e progestagénios pode causar sintomas relacionados com hormonas, incluindo, entre outros, náuseas, vômitos, sensibilidade mamária, dor abdominal, sonolência, fadiga e hemorragia uterina de privação.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hormonas libertadoras de gonadotrofinas, código ATC: H01CC04.

#### Mecanismo de ação

O linzagolix é um antagonista seletivo não peptídico dos recetores da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) que inibe a sinalização endógena de GnRH através da ligação competitiva aos recetores de GnRH na hipófise, modulando assim o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Efeitos sobre as hormonas pituitárias e ovarianas*

A administração de linzagolix resulta numa supressão dose-dependente da hormona luteinizante e hormona folículo-estimulante, conduzindo à diminuição das concentrações sanguíneas de estradiol e progesterona.

##### População tratada para miomas uterinos:

Nos estudos de fase 3, foi observada supressão completa do estradiol sérico (mediana < 20 pg/ml) com linzagolix 200 mg de 4 a 24 semanas. Foi observada supressão parcial com linzagolix 100 mg, 100 mg com administração concomitante de terapêutica *add-back* (designada por «com ABT») e 200 mg com ABT de 4 a 52 semanas, com níveis séricos de estradiol medianos no intervalo de 20 a 60 pg/ml. Os níveis de progesterona foram mantidos  $\leq 3,1$  ng/ml em 83 % das mulheres que receberam linzagolix 200 mg durante 24 semanas e 68 % das mulheres que receberam linzagolix 100 mg durante 52 semanas, e cerca de 90 % das mulheres que receberam linzagolix 100 mg com ABT ou 200 mg com ABT durante 52 semanas.

##### População tratada para endometriose:

Os níveis séricos de estradiol medianos para participantes que receberam 200 mg com ABT concomitante encontraram-se no intervalo de 20 a 60 pg/ml.

##### *Eletrofisiologia cardíaca*

Um estudo aleatorizado, controlado por placebo e positivo, aberto, de dose única, cruzado e exaustivo do intervalo QTc avaliou o efeito do linzagolix no intervalo QTc. Quarenta e oito mulheres saudáveis receberam uma dose de 200 mg de linzagolix (exposição alvo terapêutica), uma dose de 700 mg de linzagolix (exposição alvo supraterapêutica), uma dose de 400 mg de moxifloxacina (controlo positivo) ou um placebo com um «washout» apropriado. Foi identificado um efeito marginal com doses de 200 mg e 700 mg de linzagolix no prolongamento do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca, com uma média máxima observada 3 horas após a dose de 8,34 mseg (IC 90 % 6,44 - 10,23) e 9,92 mseg (IC 90 % 8,03 - 11,81), respetivamente. Com base na magnitude do prolongamento do intervalo QTc, subsequente modelação do efeito de concentração e do subintervalo QT (JTpeakc), os efeitos observados não são considerados clinicamente relevantes. A concentração máxima esperada no estado estacionário no estudo QT foi estimada em participantes saudáveis, não tendo em conta os aumentos da exposição ao linzagolix não ligado devido a doenças existentes (ver secção 5.2).

##### *Alterações nos parâmetros lipídicos*

Os níveis lipídicos em jejum (HDL, LDL e colesterol total e triglicéridos) foram avaliados a cada três meses desde o início do tratamento com linzagolix até 3 meses após o tratamento. Houve aumentos do colesterol LDL, do colesterol HDL e dos triglicéridos em todos os braços de linzagolix (normalmente

menos de 15 % no caso de LDL e menos de 20 % no caso de triglicéridos) e, geralmente, os aumentos foram superiores para os regimes exclusivos de linzagolix. Estes aumentos foram evidentes a partir da semana 12 e os parâmetros lipídicos estabilizaram geralmente após 52 semanas de tratamento. Após a interrupção do linzagolix, os níveis lipídicos apresentaram sinais de regresso à linha de base às 12 semanas após a interrupção do tratamento, mas continuaram a manter-se ligeiramente elevados em relação à linha de base (ver secção 4.4).

### Eficácia e segurança clínicas

#### População tratada para miomas uterinos:

A eficácia de Ysely foi avaliada em dois estudos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, PRIMROSE 1 e PRIMROSE 2, que incluíram 511 e 501 mulheres, respetivamente. O PRIMROSE 1 foi realizado nos EUA e o PRIMROSE 2 foi realizado principalmente na Europa, com cerca de 10 % das participantes sendo provenientes dos EUA. Os estudos replicaram essencialmente o modelo com 52 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento após o tratamento. Não existem dados de eficácia ou segurança durante o tratamento para além das 52 semanas.

As doentes elegíveis apresentaram hemorragia menstrual intensa (HMI: > 80 ml de perda de sangue menstrual [PSM]/ciclo) e um útero miomatoso com, pelo menos, um mioma  $\geq 2$  cm confirmado por ultrassonografia e nenhum mioma > 12 cm. A HMI foi medida utilizando o método de hematina alcalina.

A idade média das mulheres foi de 42 anos (intervalo de 20 a 58) e o índice de massa corporal médio foi de 29,9 kg/m<sup>2</sup> (intervalo de 16,8 a 58,6). Aproximadamente 34,5 % das mulheres eram negras, 63,5 % brancas e 2 % de outras raças. Os sintomas mais relatados, além da HMI, foram dor abdominal (67,9 % das mulheres), pressão abdominal (52,5 %), menstruação com duração maior que o habitual (50,4 %), dor lombar (50,2 %), aumento da frequência urinária (34,5 %) e dor durante a relação sexual (27,7 %). O volume uterino médio foi de 241 cm<sup>3</sup> (intervalo de 32 a 2075 cm<sup>3</sup>) e o volume médio dos miomas foi de 53 cm<sup>3</sup> (intervalo de 0 a 1142 cm<sup>3</sup>). Quase todas as mulheres (99,7 %) tinham pelo menos um mioma com comprimento  $\geq 2$  cm e 97,5 % tinham classificação FIGO de 1 a 6.

As participantes foram aleatorizadas para um de 5 tratamentos: placebo, Ysely 100 mg, Ysely 200 mg, Ysely 100 mg com administração concomitante de terapêutica *add-back* (estradiol 1 mg/ acetato de noretisterona 0,5 mg, referido como «com ABT») ou Ysely 200 mg com ABT, todos tomados uma vez por dia. As participantes aleatorizadas para placebo ou Ysely 200 mg foram transferidas para Ysely 200 mg com ABT após 24 semanas, exceto no PRIMROSE 1, no qual 50 % das participantes que receberam placebo continuaram o placebo até às 52 semanas.

O parâmetro primário de eficácia foi uma resposta, definida como uma PSM  $\leq 80$  ml e uma redução  $\geq 50$  % em relação à linha de base ao longo dos últimos 28 dias antes da semana 24. O tratamento com Ysely com ou sem ABT resultou numa maior proporção de mulheres com PSM reduzida na semana 24 em comparação com o placebo. A percentagem de doentes que responderam ao tratamento foi de 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % e 75,5 % com Ysely 100 mg, 100 mg com ABT, 200 mg e 200 mg com ABT, respetivamente no grupo PRIMROSE 1 e de 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % e 93,9 % no grupo PRIMROSE 2 (Tabela 3). Na semana 52, a percentagem de doentes que responderam ao tratamento foi de 57,4 %, 79,9 % e 87,9 % com Ysely 100 mg, 100 mg com ABT e 200 mg com ABT, respetivamente, no grupo PRIMROSE 1 e 53,2 %, 91,3 % e 91,6 %, respetivamente, no grupo PRIMROSE 2.

**Tabela 3: Respondedoras (mulheres com perda de sangue menstrual reduzida) às 24 semanas**

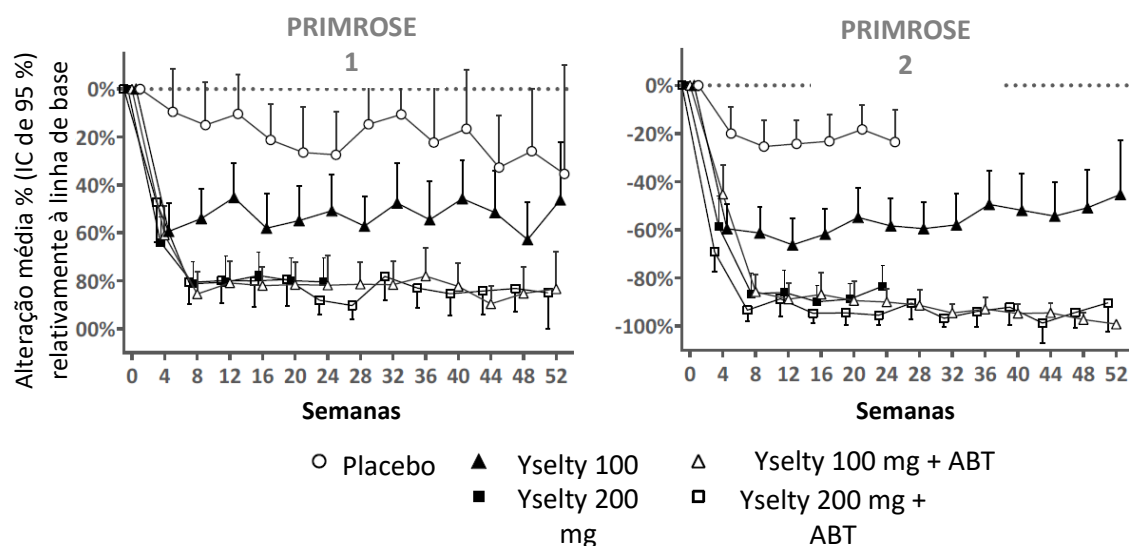
Estudo	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Ysely				Placebo	Ysely			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Percentagem (IC de 95 %) de respondedoras <sup>1, 2</sup>	35,0 (25,8, 45,0)	56,4 (45,8, 66,6)	66,4 (56,6, 75,2)	71,4 (61,8, 79,8)	75,5 (66,0, 83,5)	29,4 (20,8, 39,3)	56,7 (46,3, 66,7)	77,2 (67,8, 85,0)	77,7 (68,4, 85,3)	93,9 (87,1, 97,7)

<sup>1</sup> As respondedoras foram mulheres com PSM  $\leq 80$  ml e redução  $\geq 50\%$  em relação à linha de base.

<sup>2</sup> IC de 95 % com base no método Clopper-Pearson. Valores de  $p \leq 0,003$  para taxa de probabilidade para placebo de um teste Cochran-Mantel-Haenszel com raça como fator de estratificação.

ABT: estradiol 1 mg/acetato de noretisterona 0,5 mg

A redução percentual média da PSM ao longo do tempo é mostrada na Figura 1. O tratamento com Ysely 100 mg atingiu um efeito máximo de cerca de 60 % de redução na PSM em 4 semanas. O tratamento com Ysely 100 mg com ABT ou 200 mg com ou sem ABT, atingiu um efeito máximo de cerca de 80 a 95 % de redução na PSM em 8 semanas. Estas reduções mantiveram-se até às 52 semanas.

**Figura 1: Variação percentual média da perda de sangue menstrual para cada período de 28 dias até à semana 52**

Em ambos os estudos principais de fase 3, observaram-se melhorias nos parâmetros secundários de eficácia após 24 semanas nos grupos de dose de Ysely em comparação com o placebo (Tabela 4), incluindo uma maior proporção de mulheres que alcançaram amenorreia, menores pontuações de dor, maiores níveis de hemoglobina em doentes anémicas ( $< 12$  g/dl no início do estudo) e maiores pontuações de qualidade de vida relacionada com a saúde. Estas melhorias foram mais pronunciadas com Ysely 200 mg (com ou sem ABT) e Ysely 100 mg com ABT, em comparação com Ysely 100 mg.

As melhorias nos parâmetros secundários de eficácia às 24 semanas foram geralmente mantidas após 52 semanas nos grupos Ysely 100 mg com e sem ABT e Ysely 200 mg com ABT. Os volumes uterino e dos miomas diminuíram acentuadamente e consistentemente após 24 semanas, apenas no grupo Ysely 200 mg sem ABT. No PRIMROSE 1 e 2, respetivamente, os volumes uterinos foram reduzidos em 31 % e 43 %, e os volumes dos miomas, em 43 % e 49 %. Os volumes médios uterinos e dos miomas aumentaram para os volumes iniciais quando se adicionou ABT após 6 meses de tratamento com Ysely 200 mg sem ABT.

**Tabela 4: Parâmetros secundários de eficácia às 24 semanas**

Estudo	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
Porcentagem de mulheres com amenorreia (IC de 95 %) <sup>1</sup>	21,4 (13,9, 30,5)	38,3 (28,5, 48,9)	42,1 (32,6, 52,0)	60,0 (50,0, 69,4)	57,8 (47,7, 67,6)	11,8 (6,2, 19,6)	34,0 (24,7, 44,3)	63,4 (53,2, 72,7)	70,9 (61,1, 79,4)	80,6 (71,4, 87,9)
Alteração média da linha de base nos níveis de hemoglobina – g/dl (SD, n) <sup>2</sup>	0,30 (1,57, 45)	1,36 (1,82, 42)	1,87 (1,57, 52)	2,22 (1,58, 53)	2,00 (1,60, 50)	0,38 (1,69, 43)	1,36 (1,50, 49)	1,88 (1,58, 45)	2,10 (1,77, 46)	2,27 (1,43, 47)
Variação média estimada relativamente à linha de base na pontuação da dor (IC de 95 %) <sup>3</sup>	-1,06 (-1,74, -0,37)	-2,70 (-3,38, -2,02)	-3,11 (-3,81, -2,41)	-3,85 (-4,47, -3,23)	-3,68 (-4,34, -3,01)	-0,44 (-1,14, 0,27)	-1,61 (-2,35, -0,88)	-1,91 (-2,64, -1,18)	-2,55 (-3,25, -1,84)	-2,27 (-3,00, -1,55)
Proporção média estimada em relação à linha de base no volume uterino (IC de 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)
Proporção média estimada em relação à linha de base no volume dos miomas (IC de 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)
Alteração média estimada em relação à linha de base na QVRS (IC de 95 %) <sup>4</sup>	15,5 (9,4, 21,6)	26,1 (20,0, 32,2)	37,2 (31,0, 43,5)	35,5 (29,8, 41,1)	34,2 (28,3, 40,1)	10,3 (4,0, 16,6)	20,6 (14,1, 27,2)	22,9 (16,4, 29,5)	30,2 (23,9, 36,5)	30,7 (24,2, 37,1)

<sup>1</sup> A amenorreia foi definida como ausência de sangue menstrual detetada pelo método de hematina alcalina (sem incluir *spotting* ou PSM < 1 a 3 ml) durante 35 dias e até ao final do tratamento até 24 semanas

<sup>2</sup> Em mulheres com anemia na linha de base (hemoglobina < 12 g/dl). n representa o número de mulheres com dados não em falta às 24 semanas

<sup>3</sup> A dor foi avaliada através de uma escala de classificação numérica (NRS) de 0 a 10.

<sup>4</sup> A pontuação de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS) faz parte do questionário validado de sintomas de mioma uterino e qualidade de vida (UFS-QoL). A pontuação é de 0 a 100, sendo que uma pontuação mais alta indica uma melhor qualidade de vida relacionada com a saúde. A pontuação da linha de base era de cerca de 40 pontos.

ABT - estradiol 1 mg/acetato de noretisterona 0,5 mg; DP - desvio padrão; IC - intervalo de confiança

#### Densidade mineral óssea

A DMO foi avaliada utilizando DXA na linha de base, durante o tratamento (Semanas 24 e 52) e 6 meses após o final do tratamento (semana 76). As participantes com risco significativo de osteoporose, com historial de osteoporose ou osteoporose conhecida, ou outra doença óssea metabólica, foram excluídas dos ensaios PRIMROSE 1 e PRIMROSE 2.

As reduções médias percentuais da DMO observadas às 24 e 52 semanas foram dependentes da dose e do tempo e atenuadas pela administração concomitante de terapêutica *add-back* (Tabela 5).

Às 24 semanas, a alteração na DMO foi mais pronunciada em mulheres que tiveram supressão completa do estradiol com Yselty 200 mg (-3,70 %). Este regime não foi continuado durante mais de 6 meses (ver secção 4.2). As alterações foram menos pronunciadas nas mulheres que receberam outros regimes: -1,99 % com Yselty 100 mg, -0,96 % com Yselty 100 mg com ABT e -1,13 % com Yselty 200 mg com ABT.

Às 52 semanas, as alterações percentuais médias relativamente aos valores basais indicaram uma taxa reduzida de perda de DMO: -2,36 % com Yselty 100 mg, -0,93 % com Yselty 100 mg com ABT e -1,61 % com Yselty 200 mg com ABT. O nível de tratamento que induziu uma perda de DMO considerada clinicamente significativa nesta população não está bem estabelecido e dependerá de cada mulher individual, mas em geral as perdas de DMO de cerca de 3 % ou mais devem ser analisadas e acompanhadas cuidadosamente. É importante considerar a DMO de linha de base, a idade e o perfil de risco geral de osteoporose da mulher ao avaliar a perda de DMO e a relação benefício-risco de continuar o tratamento.

Às 24 semanas após a interrupção do tratamento, a maioria das doentes teve recuperação total ou parcial da DMO da coluna lombar: 53 %, 52 % e 64 % para Yselty 100 mg, 100 mg com ABT e 200 mg com ABT, respetivamente no grupo PRIMROSE 1 e 59 %, 80 % e 67 % para Yselty 100 mg, 100 mg com ABT e 200 mg com ABT no grupo PRIMROSE 2.

A extensão e a taxa de perda de DMO no tratamento de mulheres com mais de 12 meses são atualmente desconhecidas.

**Tabela 5: Alteração percentual média em relação à linha de base (CfB) na DMO da coluna lombar após 24 e 52 semanas de tratamento no PRIMROSE 1 e 2**

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
<b>24 semanas de tratamento</b>					
Número de participantes	130	121	122	138	127
Percentagem média de CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
IC de 95 %	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
<b>52 semanas de tratamento</b>					
Número de participantes	19	93	84	-	97
Percentagem média de CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
IC de 95 %	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

\* Yselty de 200 mg foi estudado até 6 meses.

\*\* Foi utilizado placebo até 12 meses no PRIMROSE 1.

#### População tratada para endometriose:

A eficácia de Yselty foi avaliada num estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, Edelweiss 3, que incluiu 484 mulheres tratadas durante até 6 meses. Entre estas, 356 mulheres continuaram para o estudo de extensão Edelweiss 6 durante um período de tratamento adicional de 6 meses. Um seguimento pós-tratamento sem medicamentos de 6 meses avaliou a persistência da eficácia sob tratamento a longo prazo.

Este estudo foi realizado primariamente na Europa e cerca de 10 % dos participantes eram dos EUA.

As doentes elegíveis consistiram em mulheres pré-menopáusicas, com idade entre os 18 e os 49 (inclusive) com endometriose pélvica confirmada cirurgicamente e dor associada a endometriose (DAE) moderada a grave.

As mulheres tinham uma idade média de 34,9 anos e o índice de massa corporal médio era de 24,27 kg/m<sup>2</sup> (intervalo entre 17,4 e 52,8). Aproximadamente 98,6 % das mulheres participantes eram caucasianas.

O tempo médio (DP) desde o diagnóstico médico de endometriose era de 5,20 (4,24) anos. Os sintomas reportados com mais frequência, além de dor pélvica, foram dispareunia (88,0 %), disquesia (51,0 %) e disúria (26 %). Na linha de base, 30 % das doentes apresentavam adenomiose e 18,2 % nódulos endometrióticos retovaginais.

A maioria da população do estudo EDELWEISS 3 notificou ter sido submetida a procedimentos/cirurgias prévios para o tratamento da endometriose antes da inclusão nos estudos EDELWEISS. Os tratamentos médicos prévios consistiram em analgésicos para a dor pélvica, incluindo opioides. As restantes farmacoterapias notificadas com mais frequência para o tratamento da endometriose incluíram dienogest, contraceptivos hormonais orais e agonistas da GnRH.

As participantes foram aleatorizadas para um de 3 tratamentos: placebo (N=162), Ysely 75 mg (N=160), Ysely 200 mg com ABT (estradiol 1 mg/acetato de noretisterona 0,5 mg, referido como “com ABT”) concomitante (N=162), todas tomadas uma vez por dia. As participantes que iniciaram o estudo de extensão referente a 6 meses adicionais permaneceram no mesmo regime de tratamento no que diz respeito aos grupos de 75 mg e 200 mg com ABT, mas as participantes aleatorizadas para o placebo foram realeatorizadas numa proporção 1/1 para Ysely 75 mg ou Ysely 200 mg com ABT. Subsequentemente, todas as participantes foram submetidas a um período de seguimento pós-tratamento adicional de 6 meses sem medicamentos para avaliar a persistência da eficácia sob tratamento a longo prazo.

Os dois parâmetros de avaliação da eficácia coprimários foram a redução clinicamente significativa da dismenorreia (DIS) e da dor pélvica não menstrual (DPNM) ao longo dos últimos 28 dias de tratamento aleatorizado até à consulta do Mês 3, juntamente com uma utilização estável ou reduzida de analgésicos. Estas foram definidas como uma redução de 1,10 ou mais, desde a linha de base, para a dismenorreia e uma redução de 0,80 ou mais, desde a linha de base, para a dor pélvica não menstrual, ambas medidas numa escala de classificação verbal (ECV) entre 0 (sem dor) e 3 (dor intensa) recorrendo a um diário eletrónico.

O tratamento com Ysely 200 mg com ABT demonstrou reduções estatisticamente significativas em ambos os parâmetros de avaliação coprimários de DIS e DPNM com uma utilização estável ou reduzida de analgésicos (ver Tabela 6).



**Tabela 6: Redução da DIS e da DPNM (ECV) aos Meses 3, 6 e 12 — análise de doentes com resposta (Edelweiss 3, CAC e Edelweiss 6, CATE)**

Estudo	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	Mês 3		Mês 6		Mês 12
Tratamento	Placebo	LGX 200 mg + ABT	Placebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
N.º obs.	159	156	115	122	111
Doentes com resposta para DIS					
Percentagem de doentes com resposta	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
RP vs. placebo	-	8,80	-	12,98	-
IC de 97,5 %	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Doentes com resposta para NMPP*					
Percentagem de doentes com resposta	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
RP vs. placebo	-	2,01	-	2,13	-
IC de 97,5 %	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = terapêutica *add-back*; DIS = dismenorrea; LGX = linzagolix; DPNM = dor pélvica não menstrual; ECV = escala de classificação verbal; IC = intervalo de confiança; N.º obs. = doentes com dados observados neste ponto temporal; RP = razão de possibilidades.

\*Redução de 1,1 para DIS e redução de 0,8 para DPNM na pontuação da dor pélvica média nos últimos 28 dias até ao Mês 3 ou descontinuação, e utilização estável ou reduzida de analgésicos para a endometriose durante os mesmos dias.

Foram observadas reduções estatisticamente significativas nos seguintes parâmetros de avaliação secundários aos 6 meses no grupo de LGX 200 mg + ABT em comparação com placebo: DIS (ECV), DPNM (ECV), disquesia (escala de classificação numérica, ECN), dor pélvica global (DPG) (ECN) e capacidade para realizar atividades diárias medida utilizando a dimensão da dor do questionário EHP-30, ver Tabela 7.

**Tabela 7: Resumo das análises dos parâmetros de avaliação secundários ao Mês 6**

Parâmetros de avaliação	Placebo (N=162)	LGX 200 mg + ABT (N=162)	
	MMQ (IC de 95 %)	MMQ (IC de 95 %)	Diferença em relação ao PBO (IC de 97,5 %)
AdLB na DIS (ECV)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
AdLB na DPNM (ECV)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
AdLB na disquesia (ECN)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
AdLB na DPG (ECN)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
AdLB na dimensão da dor do questionário EHP-30	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

AdLB = alteração desde a linha de base; DIS = dismenorrea; DPNM = dor pélvica não menstrual; DPG = dor pélvica global; ECN = escala de classificação numérica; ECV = escala de classificação verbal; EHP-30 = questionário de 30 itens do perfil de saúde referente a endometriose (Endometriosis Health Profile-30); LGX = linzagolix; MMQ = média dos mínimos quadrados;

As pontuações foram calculadas como a média das avaliações diárias nos últimos 28 dias antes do Mês 6 ou da descontinuação.

A persistência da eficácia foi avaliada no grupo de linzagolix 200 mg com ABT, uma vez que estas participantes continuaram no mesmo regime posológico entre o Mês 6 e o Mês 12.

*Densidade mineral óssea*

A DMO foi avaliada utilizando imagiologia por DXA na linha de base, durante o tratamento (Meses 6 e 12) e 6 meses depois do fim do tratamento. As participantes com risco significativo de osteoporose, com historial ou conhecimento de osteoporose ou outra doença óssea metabólica foram excluídas destes ensaios.

Para o regime posológico recomendado de linzagolix 200 mg com ABT, a alteração percentual média na DMO da coluna vertebral, desde a linha de base, no Mês 6 foi de -0,79 %. Das participantes com dados de DXA disponíveis na linha de base e no Mês 12, a alteração percentual média correspondente a este período foi de -1,10 % (Tabela 8).

**Tabela 8: Alteração percentual média na DMO da coluna vertebral, desde a linha de base (AdLB), no Mês 6 e no Mês 12**

	EDELWEISS 3 e 6	
	Placebo N=162	LGX 200 mg + ABT N=162
<b>6 meses de tratamento</b>		
Número de participantes	123	132
AdLB percentual média	0,77	-0,79
IC de 95 %	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
<b>12 meses de tratamento</b>		
Número de participantes	-	86
AdLB percentual média	-	-1,10
IC de 95 %	-	-1,79; -0,41

LGX = linzagolix

AdLB = alteração desde a linha de base

#### *Efeitos sobre o endométrio*

Foram realizadas biópsias do endométrio num subgrupo de doentes no início do estudo, na semana 24 e na semana 52, como parte da avaliação de segurança nos estudos de fase 3. Os resultados não levantaram quaisquer preocupações de segurança.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Yselyt em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da endometriose e do mioma uterino (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral de uma dose única de 100 mg ou 200 mg, o linzagolix é rapidamente absorvido, ocorrendo a  $C_{máx.}$  aproximadamente 2 horas após a administração. O linzagolix mostra uma farmacocinética linear da dose e nenhuma acumulação relevante no estado estacionário.

A administração de linzagolix (200 mg) com uma refeição rica em gorduras pareceu atrasar e diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas máximas, consistente com um esvaziamento gástrico retardado após a refeição rica em gorduras, mas não teve qualquer efeito na extensão da exposição. Não é considerado clinicamente significativo.

## Distribuição

O linzagolix ligou-se fortemente (> 99 %) às proteínas plasmáticas, em particular à albumina, e não se distribuiu nos glóbulos vermelhos. O volume de distribuição (Vd/F) após 7 dias consecutivos de administração oral de linzagolix 100 mg ou 200 mg foi de 11,067 l (CV: 20,4 %) e 11,178 L (CV: 11,8 %), respetivamente.

## Biotransformação

Perfil metabólico e identificação de linzagolix quantificados até 7 metabolitos no plasma, urina e fezes. O componente predominante nos perfis plasmáticos humanos foi o linzagolix inalterado. Do mesmo modo, o linzagolix foi o componente predominante na urina e um dos principais componentes nas fezes. Todos os metabolitos plasmáticos estavam presentes em menos de 10 % da exposição total relacionada com o linzagolix.

## Eliminação

Após doses múltiplas de linzagolix, a  $t_{1/2}$  do linzagolix foi de aproximadamente 15 horas. O linzagolix foi excretado principalmente na urina e aproximadamente um terço foi eliminado através das fezes. Após a administração de doses múltiplas de linzagolix 100 mg e 200 mg, a média geométrica aparente da depuração (CL/F) do linzagolix foi de 0,522 l/h (CV: 20,1 %) e 0,499 L/h (CV: 15,2 %), respetivamente.

## Populações especiais

A análise farmacocinética da população sugere que a idade não tem um efeito significativo na exposição ao linzagolix. A análise mostrou que as participantes de raça negra tiveram uma redução de 22,5 % na CL/F em relação às participantes caucasianas; no entanto, o perfil de segurança do linzagolix entre as participantes de raça negra e caucasiana foi semelhante.

Com base na análise farmacocinética da população, verificou-se que o peso influencia a farmacocinética do linzagolix. Prevvia-se que a CL/F nas doentes que pesavam 52,7 kg (percentil 5) fosse cerca de 19,2 % inferior, e nas doentes que pesavam 112 kg (percentil 95), fosse cerca de 42 % superior à das doentes que pesavam 70 kg. No entanto, as análises de subgrupos dos dados dos estudos principais de fase 3 não indicaram quaisquer diferenças clinicamente relevantes no que respeita à segurança e eficácia, não sendo recomendado qualquer ajuste posológico.

### *Compromisso hepático*

Um estudo clínico realizado em mulheres com compromisso hepático (ligeiro: Child- Pugh A, moderado: Child-Pugh B e grave: Child-Pugh C) não revelou qualquer efeito relevante na exposição plasmática total ao linzagolix após a administração de uma dose única de 200 mg de linzagolix. A fração não ligada de linzagolix não foi afetada por compromisso hepático ligeiro e moderado; não são necessários ajustes de dose com Yselty em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (ver secção 4.2). Yselty não deve ser utilizado em mulheres com compromisso hepático grave (Child-Pugh C), uma vez que foram registadas exposições médias 2 a 3 vezes superiores ao linzagolix não ligado (ver secção 4.4).

### *Compromisso renal*

Um estudo clínico realizado em mulheres com compromisso renal (doença renal ligeira, moderada, grave e de-estádio final), no qual a taxa de filtração glomerular (TFG) foi avaliada utilizando a depuração da creatina, não revelou qualquer efeito relevante na exposição plasmática total ao linzagolix após a administração de uma dose única de 200 mg de linzagolix. A  $C_{máx.}$ ,  $AUC_{u0-t}$  e  $AUC_{u0-inf}$  do linzagolix plasmático não ligado aumentaram 30 %, 32 % e 33 % em mulheres com compromisso renal ligeiro, em comparação com as participantes saudáveis com função renal normal. Uma vez que não se pode excluir uma potencial preocupação de segurança com a utilização a longo prazo, recomenda-se que os médicos prescritores monitorizem as reações adversas em mulheres com compromisso renal ligeiro

(ver secção 4.4). No entanto, não é necessário ajuste da dose (ver secção 4.2). Ysely não deve ser utilizado em mulheres com compromisso renal moderado ou grave ou doença renal terminal, uma vez que foram observadas exposições médias de linzagolix não ligado aproximadamente 1,5 vezes superiores (no compromisso renal moderado) e 2 vezes superiores (no compromisso renal grave e ESRD) (ver secção 4.4).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### *Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento*

Devido ao seu mecanismo de ação, o linzagolix preveniu a concepção e reduziu a implantação em estudos de fertilidade em ratos e resultou em mortalidade embriofetal, perda total de ninhadas ou abolição da gravidez em estudos embriofetais em ratos e coelhos.

Num estudo realizado em ratos, não foram observados efeitos teratogénicos nem efeitos adversos no desenvolvimento pré e pós-natal.

Os níveis posológicos de 100 mg/kg e 3 mg/kg de linzagolix demonstraram ser o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para a função reprodutora e o desenvolvimento embriofetal nos principais estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos, respetivamente (correspondendo, respetivamente, a 5,9 e 0,004 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos com base na AUC).

#### *Amamentação*

O linzagolix demonstrou ser excretado no leite de ratos. Até 96 h após a administração, a concentração de radioatividade foi mais baixa no leite do que no plasma (menos de 0,3 vezes).

#### *Mutagenicidade*

Uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo* não revelou qualquer evidência de potencial mutagénico ou genotóxico clinicamente relevante do fármaco.

#### *Carcinogenicidade*

As propriedades carcinogénicas do linzagolix foram avaliadas num estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em ratinhos transgénicos Tg RasH2. Não houve evidência de carcinogenicidade induzida pelo linzagolix até à dose mais elevada de 500 mg/kg (correspondente a 13,2 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos com base na AUC).

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos realizado em ratos, observou-se um aumento da incidência de adenocarcinoma do endométrio uterino nos grupos de dose média (50 mg/kg) e dose alta (500 mg/kg) (correspondendo, respetivamente, a 6,8 e 9,6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano com base na AUC) e um aumento marginal da frequência de adenocarcinoma da glândula mamária apenas na dose média (50 mg/kg) (6,8 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano com base na AUC). A relevância clínica destes resultados permanece desconhecida.

Os resultados histopatológicos não carcinogénicos no ovário e no útero (ratinho) ou no ovário e na glândula mamária feminina (rato) foram considerados como estando relacionados com a ação farmacológica do linzagolix.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Hidroxipropilcelulose pouco substituída  
Hidroxipropilcelulose

Croscarmellose sódica  
Estearato de magnésio

#### Revestimento por película

Copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietilenoglicol (E1209)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem blister de PVC-PVDC/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película por blister.

Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película (duas embalagens blister de 14 comprimidos revestidos por película) ou 84 comprimidos revestidos por película (seis embalagens blister de 14 comprimidos revestidos por película) por caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de cartão para comprimidos revestidos por película de 100 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ysely 100 mg comprimidos revestidos por película  
linzagolix

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 100 mg de linzagolix (como cloreto de colina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Antes de usar, leia o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1606/001 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/21/1606/003 84 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Yselty 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Embalagem blister para 100 mg comprimidos revestidos por película**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ysely 100 mg, comprimidos  
linzagolix

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Theramex

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de cartão para comprimidos revestidos por película de 200 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ysely 200 mg comprimidos revestidos por película  
linzagolix

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 200 mg de linzagolix (como cloreto de colina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Antes de usar, leia o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1606/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/21/1606/004 84 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Yselty 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Embalagem blister para comprimidos de 200 mg revestidos por película**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Yselty 200 mg, comprimidos  
linzagolix

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Theramex

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Ysely 100 mg comprimidos revestidos por película** linzagolix

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, ver o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Ysely e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ysely
3. Como tomar Ysely
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ysely
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ysely e para que é utilizado**

Ysely contém a substância ativa linzagolix. É utilizado no tratamento de

- sintomas moderados a graves de fibromas uterinos (geralmente conhecidos como miomas), que são tumores não cancerígenos do útero.
- sintomas associados a endometriose em mulheres com historial de tratamento médico ou cirúrgico prévio para a respetiva endometriose (a endometriose é uma doença frequentemente dolorosa na qual tecido similar ao tecido que normalmente reveste o interior do útero — o endométrio — cresce fora do útero).

É utilizado em mulheres adultas (com mais de 18 anos de idade) em idade fértil.

Em algumas mulheres, os miomas uterinos podem causar hemorragia menstrual intensa (o seu «período») e dor pélvica (dor abaixo do umbigo). Ysely é utilizado no tratamento dos seus miomas para parar ou reduzir o sangramento e diminuir a dor e o desconforto pélvico associados aos miomas uterinos.

As mulheres com endometriose podem apresentar dor pélvica ou na parte inferior do abdómen, dor com os períodos menstruais e dor com as relações sexuais. Ysely é utilizado no tratamento da endometriose para diminuir os sintomas devido ao tecido deslocado do revestimento do útero.

O linzagolix bloqueia a ação de uma hormona, a hormona libertadora de gonadotrofinas, que ajuda a regular a libertação das hormonas sexuais femininas, estradiol e progesterona. Estas hormonas desencadeiam o período da mulher (menstruação). Quando bloqueadas, os níveis das hormonas estrogénio e progesterona que circulam no organismo são reduzidos. Ao diminuir os seus níveis, o linzagolix interrompe ou reduz a hemorragia menstrual e diminui a dor, o desconforto pélvico e outros sintomas associados aos miomas uterinos e à endometriose.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Ysely

### Não tome Ysely

Se tem alguma das condições enumeradas a seguir:

- se tem alergia ao linzagolix ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está grávida, ou pensa estar grávida, ou se está a amamentar;
- se sofre de osteoporose (uma doença que fragiliza os ossos);
- se tem qualquer hemorragia genital de origem desconhecida.

Se estiver a tomar Ysely juntamente com terapêutica hormonal adicional de estradiol e acetato de noretisterona (também conhecida como terapêutica *add-back*), siga as instruções na secção «Não tome...» dos folhetos informativos de estradiol e acetato de noretisterona.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ysely.

Antes de iniciar o tratamento com Ysely, o seu médico discutirá consigo o seu historial médico, familiar e os fatores de risco relevantes. O seu médico também terá de verificar a sua tensão arterial e certificar-se de que não está grávida. Poderá também necessitar de um exame físico e de exames adicionais antes de iniciar o tratamento, tais como um exame para medir a resistência dos seus ossos, que será específico em função das suas necessidades e/ou preocupações médicas.

Pare de tomar Ysely e procure assistência médica urgente se notar:

- sinais de doença hepática:
  - amarelecimento da pele ou do branco dos olhos (icterícia).
  - náuseas ou vômitos, febre, cansaço grave.
  - urina escura, prurido ou dor abdominal superior.
- se engravidar.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ysely se:

- tiver função reduzida do fígado ou rins.  
Não se recomenda a utilização de Ysely em mulheres com compromisso hepático grave ou compromisso renal moderado, ou grave, uma vez que os níveis sanguíneos de linzagolix podem tornar-se demasiado elevados.
- níveis aumentados de enzimas hepáticas no sangue.  
Podem ocorrer níveis temporariamente aumentados de enzimas hepáticas no sangue sem sintomas durante o tratamento com Ysely.
- problemas cardíacos ou de circulação sanguínea, historial familiar de alterações na atividade elétrica do coração conhecidas como «prolongamento do intervalo QT» ou está a tomar um medicamento que altera a atividade elétrica no coração.
- aumento dos níveis de gordura no sangue (colesterol). Estes níveis devem ser monitorizados durante o tratamento, uma vez que Ysely pode levar a aumentos adicionais.
- teve uma fratura que não foi causada por um trauma grave, ou outros riscos de perda de minerais ósseos, ou densidade óssea reduzida. Ysely pode diminuir a densidade mineral óssea, pelo que o seu médico poderá querer verificá-la antecipadamente neste caso.
- anteriormente sofria de depressão, alterações de humor, pensamentos sobre suicídio ou quaisquer sintomas depressivos, tal como foram notificados com medicamentos que funcionam da mesma forma que Ysely.
- se pensa que pode estar grávida. Ysely leva geralmente a uma redução significativa ou pode mesmo parar a hemorragia menstrual (o seu «período») durante o tratamento e durante algumas semanas depois, o que dificulta o reconhecimento da gravidez. Ver secção «Gravidez e amamentação».

Ysely não demonstrou fornecer contraceção. Ver secção «Gravidez e amamentação».

Yselty pode ser utilizado em conjunto com outro comprimido que contenha as hormonas estradiol e acetato de noretisterona (também conhecidas como terapêutica hormonal *add-back*). Se lhe for receitado, leia atentamente o folheto do comprimido que contém estas hormonas, bem como este folheto.

### **Crianças e adolescentes**

Yselty não é recomendado para crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, já que o medicamento não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Yselty**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo métodos contraceptivos hormonais.

Informe particularmente o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- repaglinida (um medicamento utilizado no tratamento da diabetes)
- paclitaxel, sorafenib (medicamentos utilizados para tratar o cancro)

Yselty não é recomendado se estiver a utilizar um destes medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Não utilize Yselty se estiver grávida ou a amamentar, pois pode prejudicar o seu bebé. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se engravidar, pare de tomar Yselty e consulte o seu médico. Como Yselty reduz ou interrompe os seus períodos, pode ser difícil reconhecer a gravidez. Realize um teste de gravidez se houver qualquer possibilidade de estar grávida.

As mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceptivo não hormonal eficaz quando tomarem Yselty.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Yselty sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

### **Yselty contém lactose e sódio**

Se o seu médico lhe tiver dito que é intolerante a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **3. Como tomar Yselty**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Miomas uterinos:

O seu médico determinará qual a dose certa de Yselty para si. **São possíveis as seguintes opções de dosagem:**

- Yselty 100 mg (um comprimido) ou Yselty 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), tomados uma vez por dia em conjunto com outro comprimido uma vez por dia contendo as hormonas estradiol e acetato de noretisterona (também conhecido como terapêutica *add-back*). Se o seu médico receitar esta terapêutica *add-back*, é importante que a tome sempre com os comprimidos de Yselty, uma vez que tal ajudará a reduzir os efeitos indesejáveis, incluindo o risco e a extensão da perda de densidade mineral óssea.

- Nas mulheres para as quais o estradiol e o acetato de noretisterona não são adequados, Yselyt pode ser tomado numa dose de um comprimido de 100 mg por dia em monoterapia, ou seja, sem estradiol e acetato de noretisterona.
- Para uso de curta duração (apenas até 6 meses), pode ser administrado Yselyt 200 mg diariamente (dois comprimidos de 100 mg) sem estradiol e acetato de noretisterona para tratar sintomas associados ao tamanho grande dos miomas ou do útero.

#### Endometriose:

- Dois comprimidos de 100 mg de Yselyt tomados uma vez por dia juntamente com uma medicação que contém as hormonas estrogénio e progestagénio (também chamada de terapêutica *add-back*). É importante que a terapêutica *add-back* seja tomada com os seus comprimidos de Yselyt, pois isso ajudará a reduzir os efeitos secundários incluindo o risco e a extensão da perda de densidade mineral óssea.

Tome a dose recomendada **uma vez por dia**.

Comece a tomar Yselyt preferencialmente na primeira semana do seu ciclo menstrual, que é a semana em que tem hemorragia.

Engula o(s) comprimido(s) com um copo de água, com ou sem alimentos.

#### **Duração da utilização**

O seu médico determinará durante quanto tempo deverá continuar o tratamento, com base no risco de perda de densidade mineral óssea. Para os miomas uterinos, a dose de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) sem terapêutica *add-back* deve ser prescrita por um período não superior a 6 meses.

O seu médico irá verificar a sua densidade mineral óssea através da marcação de um exame após os primeiros 12 meses de tratamento com Yselyt, a fim de verificar se o tratamento pode continuar. Se continuar o tratamento com Yselyt por mais de um ano, o seu médico continuará a verificar a sua densidade mineral óssea em intervalos regulares.

#### **Se tomar mais Yselyt do que deveria**

Fale com o seu médico se pensa ter tomado demasiado Yselyt.

Não houve relatos de efeitos nocivos graves com a toma simultânea de várias doses deste medicamento. Se Yselyt for utilizado com terapêutica hormonal adicional de estradiol e acetato de noretisterona, a sobredosagem das hormonas pode causar náuseas e vômitos, sensibilidade mamária, dor de estômago, sonolência, fadiga e hemorragia de privação.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Yselyt**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar e depois tome o comprimido no dia seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Yselyt**

Se quiser parar de tomar Yselyt, fale primeiro com o seu médico. O seu médico irá explicar-lhe os efeitos da interrupção do tratamento e discutir consigo outras possibilidades.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- afrontamentos

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- perturbações do humor, tais como oscilações do humor, alteração da labilidade (ou seja, alterações rápidas das emoções), ansiedade, depressão, irritabilidade, perturbações psíquicas
- hemorragia uterina excessiva, irregular ou prolongada (hemorragia uterina)
- secreção vaginal
- dor pélvica
- dor nas articulações
- dor de cabeça
- redução da densidade mineral óssea ou da resistência óssea
- aumento dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas
- náuseas (sensação de enjoo), vômitos, dor na região do estômago
- obstipação
- diminuição do desejo sexual (libido)
- fraqueza
- aumento da transpiração
- suores noturnos

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- tensão arterial alta

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de comunicação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Ysely

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem blister e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Ysely

- A substância ativa é o linzagolix.  
Um comprimido de Ysely 100 mg contém 100 mg de linzagolix.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose pouco substituída, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica e estearato de magnésio. Ver secção 2 «Contém lactose e sódio».  
Revestimento por película: copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietilenoglicol (E1209), talco (E553b), dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Ysely e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de 100 mg são redondos, de 10 mm de diâmetro, amarelos-claros, gravados com «100» numa face e lisos na outra.

Ysely é fornecido numa caixa de cartão com duas ou seis embalagens blister contendo 14 comprimidos revestidos por película (comprimido) por blister.

Apresentações: 28 ou 84 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Ysely 200 mg comprimidos revestidos por película** linzagolix

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, ver o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Ysely e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ysely
3. Como tomar Ysely
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ysely
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ysely e para que é utilizado**

Ysely contém a substância ativa linzagolix. É utilizado no tratamento de

- sintomas moderados a graves de fibromas uterinos (geralmente conhecidos como miomas), que são tumores não cancerígenos do útero.
- sintomas associados a endometriose em mulheres com historial de tratamento médico ou cirúrgico prévio para a respetiva endometriose (a endometriose é uma doença frequentemente dolorosa na qual tecido similar ao tecido que normalmente reveste o interior do útero — o endométrio — cresce fora do útero).

É utilizado em mulheres adultas (com mais de 18 anos de idade) em idade fértil.

Em algumas mulheres, os miomas uterinos podem causar hemorragia menstrual intensa (o seu «período») e dor pélvica (dor abaixo do umbigo). Ysely é utilizado no tratamento dos seus miomas para parar ou reduzir o sangramento e diminuir a dor e o desconforto pélvico associados aos miomas uterinos.

As mulheres com endometriose podem apresentar dor pélvica ou na parte inferior do abdómen, dor com os períodos menstruais e dor com as relações sexuais. Ysely é utilizado no tratamento da endometriose para diminuir os sintomas devido ao tecido deslocado do revestimento do útero.

O linzagolix bloqueia a ação de uma hormona, a hormona libertadora de gonadotrofinas, que ajuda a regular a libertação das hormonas sexuais femininas, estradiol e progesterona. Estas hormonas desencadeiam o período da mulher (menstruação). Quando bloqueadas, os níveis das hormonas estrogénio e progesterona que circulam no organismo são reduzidos. Ao diminuir os seus níveis, o linzagolix interrompe ou reduz a hemorragia menstrual e diminui a dor, o desconforto pélvico e outros sintomas associados aos miomas uterinos e à endometriose.



## 2. O que precisa de saber antes de tomar Ysely

### Não tome Ysely

Se tem alguma das condições enumeradas a seguir:

- se tem alergia ao linzagolix ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está grávida, ou pensa estar grávida, ou se está a amamentar;
- se sofre de osteoporose (uma doença que fragiliza os ossos);
- se tem qualquer hemorragia genital de origem desconhecida.

Se estiver a tomar Ysely juntamente com terapêutica hormonal adicional de estradiol e acetato de noretisterona (também conhecida como terapêutica *add-back*), siga as instruções na secção «Não tome...» dos folhetos informativos de estradiol e acetato de noretisterona.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ysely.

Antes de iniciar o tratamento com Ysely, o seu médico discutirá consigo o seu historial médico, familiar e os fatores de risco relevantes. O seu médico também terá de verificar a sua tensão arterial e certificar-se de que não está grávida. Poderá também necessitar de um exame físico e de exames adicionais antes de iniciar o tratamento, tais como um exame para medir a resistência dos seus ossos, que será específico em função das suas necessidades e/ou preocupações médicas.

Pare de tomar Ysely e procure assistência médica urgente se notar:

- sinais de doença hepática:
  - amarelecimento da pele ou do branco dos olhos (icterícia).
  - náuseas ou vômitos, febre, cansaço grave.
  - urina escura, prurido ou dor abdominal superior.
- se engravidar.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ysely se:

- tiver função reduzida do fígado ou rins.  
Não se recomenda a utilização de Ysely em mulheres com compromisso hepático grave ou compromisso renal moderado, ou grave, uma vez que os níveis sanguíneos de linzagolix podem tornar-se demasiado elevados.
- níveis aumentados de enzimas hepáticas no sangue.  
Podem ocorrer níveis temporariamente aumentados de enzimas hepáticas no sangue sem sintomas durante o tratamento com Ysely.
- problemas cardíacos ou de circulação sanguínea, historial familiar de alterações na atividade elétrica do coração conhecidas como «prolongamento do intervalo QT» ou está a tomar um medicamento que altera a atividade elétrica no coração.
- aumento dos níveis de gordura no sangue (colesterol). Estes níveis devem ser monitorizados durante o tratamento, uma vez que Ysely pode levar a aumentos adicionais.
- teve uma fratura que não foi causada por um trauma grave, ou outros riscos de perda de minerais ósseos, ou densidade óssea reduzida. Ysely pode diminuir a densidade mineral óssea, pelo que o seu médico poderá querer verificá-la antecipadamente neste caso.
- anteriormente sofria de depressão, alterações de humor, pensamentos sobre suicídio ou quaisquer sintomas depressivos, tal como foram notificados com medicamentos que funcionam da mesma forma que Ysely.
- se pensa que pode estar grávida. Ysely leva geralmente a uma redução significativa ou pode mesmo parar a hemorragia menstrual (o seu «período») durante o tratamento e durante algumas semanas depois, o que dificulta o reconhecimento da gravidez. Ver secção «Gravidez e amamentação».

Ysely não demonstrou fornecer contraceção. Ver secção «Gravidez e amamentação».

Yselty pode ser utilizado em conjunto com outro comprimido que contenha as hormonas estradiol e acetato de noretisterona (também conhecidas como terapêutica hormonal *add-back*). Se lhe for receitado, leia atentamente o folheto do comprimido que contém estas hormonas, bem como este folheto.

### **Crianças e adolescentes**

Yselty não é recomendado para crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, já que o medicamento não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Yselty**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo métodos contraceptivos hormonais.

Informe particularmente o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- repaglinida (um medicamento utilizado no tratamento da diabetes)
- paclitaxel, sorafenib (medicamentos utilizados para tratar o cancro)

Yselty não é recomendado se estiver a utilizar um destes medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Não utilize Yselty se estiver grávida ou a amamentar, pois pode prejudicar o seu bebé. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se engravidar, pare de tomar Yselty e consulte o seu médico. Como Yselty reduz ou interrompe os seus períodos, pode ser difícil reconhecer a gravidez. Realize um teste de gravidez se houver qualquer possibilidade de estar grávida.

As mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceptivo não hormonal eficaz quando tomarem Yselty.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Yselty sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

### **Yselty contém lactose e sódio**

Se o seu médico lhe tiver dito que é intolerante a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **3. Como tomar Yselty**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Miomas uterinos:

O seu médico determinará qual a dose certa de Yselty para si. **São possíveis as seguintes opções de dose para os comprimidos Yselty 200 mg:**

- Um comprimido Yselty 200 mg tomado uma vez por dia com outro comprimido uma vez por dia contendo as hormonas estradiol e acetato de noretisterona (também conhecido como terapêutica *add-back*). Se o seu médico receitar esta terapêutica *add-back*, é importante que a tome sempre com os comprimidos Yselty, uma vez que tal ajudará a reduzir os efeitos indesejáveis, incluindo o risco e a extensão da perda de densidade mineral óssea.

- Para uso de curta duração (apenas até 6 meses), pode ser administrado um comprimido Ysely 200 mg uma vez por dia sem estradiol e acetato de noretisterona para tratar sintomas associados ao tamanho grande dos miomas ou do útero.

Note-se que é possível utilizar uma dose de Ysely 100 mg se for necessária uma dose menor.

#### Endometriose:

- Um comprimido de 200 mg de Ysely tomado uma vez por dia juntamente com uma medicação que contém as hormonas estrogénio e progestagénio (também chamada de terapêutica *add-back*). É importante que a terapêutica *add-back* seja tomada com o seu comprimido de Ysely, pois isso ajudará a reduzir os efeitos secundários incluindo o risco e a extensão da perda de densidade mineral óssea.

Tome a dose recomendada **uma vez por dia**.

Comece a tomar Ysely preferencialmente na primeira semana do seu ciclo menstrual, que é a semana em que tem hemorragia.

Engula o comprimido com um copo de água, com ou sem alimentos.

#### **Duração da utilização**

O seu médico determinará durante quanto tempo deverá continuar o tratamento, com base no risco de perda de densidade mineral óssea. Para os miomas uterinos, a dose de 200 mg sem terapêutica *add-back* deve ser prescrita por um período não superior a 6 meses.

O seu médico irá verificar a sua densidade mineral óssea através da marcação de um exame após os primeiros 12 meses de tratamento com Ysely, a fim de verificar se o tratamento com estradiol e acetato de noretisterona pode continuar. Se continuar o tratamento com Ysely por mais de um ano, o seu médico continuará a verificar a sua densidade mineral óssea em intervalos regulares.

#### **Se tomar mais Ysely do que deveria**

Fale com o seu médico se pensa ter tomado demasiado Ysely.

Não houve relatos de efeitos nocivos graves com a toma simultânea de várias doses deste medicamento. Se Ysely for utilizado com terapêutica hormonal adicional de estradiol e acetato de noretisterona, a sobredosagem das hormonas pode causar náuseas e vômitos, sensibilidade mamária, dor de estômago, sonolência, fadiga e hemorragia de privação.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ysely**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar e depois tome o comprimido no dia seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Ysely**

Se quiser parar de tomar Ysely, fale primeiro com o seu médico. O seu médico irá explicar-lhe os efeitos da interrupção do tratamento e discutir consigo outras possibilidades.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- afrontamentos

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- perturbações do humor, tais como oscilações do humor, alteração da labilidade (ou seja, alterações rápidas das emoções), ansiedade, depressão, irritabilidade, perturbações psíquicas
- hemorragia uterina excessiva, irregular ou prolongada (hemorragia uterina)
- secreção vaginal
- dor pélvica
- dor nas articulações
- dores de cabeça
- redução da densidade mineral óssea ou da resistência óssea
- aumento dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas
- náuseas (sensação de enjoo), vômitos, dor na região do estômago
- obstipação
- diminuição do desejo sexual (libido)
- fraqueza
- aumento da transpiração
- suores noturnos

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- tensão arterial alta

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de comunicação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Yselyt**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem blister e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****Qual a composição de Yselyt**

- A substância ativa é o linzagolix.  
Um comprimido Yselyt de 200 mg contém 200 mg de linzagolix.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose pouco substituída, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica e estearato de magnésio. Ver secção 2 «Contém lactose e sódio».  
Revestimento por película: copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietilenoglicol (E1209), talco (E553b), dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).

**Qual o aspeto de Yselyt e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg são oblongos (19 × 9 mm), amarelos-claros, gravados com «200» numa das faces e lisos na outra face.

Ysely é fornecido numa caixa de cartão com duas ou seis embalagens blister contendo 14 comprimidos revestidos por película (comprimido) por blister.

Apresentações: 28 ou 84 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>