

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yselty 100 mg comprimate filmate

Yselty 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Yselty 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține linzagolix 100 mg (sub formă de sare de colină).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 119,4 mg.

Yselty 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține linzagolix 200 mg (sub formă de sare de colină).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 238,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Yselty 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare galben pal, cu diametrul de 10 mm, marcate cu „100” pe o față și netede pe cealaltă față.

Yselty 200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate alungite, de culoare galben pal, cu dimensiunea de 19 mm pe 9 mm, marcate cu „200” pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Yselty este indicat la femeile adulte aflate la vârsta fertilă pentru:

- tratamentul simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine,

- tratamentul simptomatic al endometriozei la femeile cu antecedente de tratament medicamentos sau chirurgical pentru endometrioză (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu Yselyt trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul fibroamelor uterine și/sau endometriozei.

Doza recomandată de Yselyt este de:

Pentru fibroamele uterine:

- 100 mg sau, dacă este necesar, 200 mg o dată pe zi, în cazul unei terapii concomitente de substituție hormonală (TSH, estradiol 1 mg și acetat de noretisteronă 0,5 mg sub formă de comprimat, o dată pe zi), vezi pct. 5.1.
- 100 mg o dată pe zi la femeile pentru care nu se recomandă TSH sau care preferă să evite terapia hormonală (vezi pct. 5.1).
- 200 mg o dată pe zi pentru utilizarea pe termen scurt (< 6 luni) în situații clinice în care se dorește reducerea volumului uterin și al fibromului (vezi pct. 5.1). Mărimea fibromului poate crește când tratamentul este oprit. Din cauza riscului de scădere a densității minerale osoase (DMO) în cazul utilizării prelungite, doza de 200 mg fără TSH concomitentă nu trebuie prescrisă pentru o perioadă mai mare de 6 luni.

Pentru endometrioză:

- 200 mg o dată pe zi, în cazul unei terapii concomitente de substituție hormonală.

Sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului cu Yselyt.

Tratamentul cu Yselyt trebuie început, de preferință, în prima săptămână a ciclului menstrual și trebuie administrat continuu, o dată pe zi.

La pacientele cu factori de risc pentru osteoporoză sau pierdere de masă osoasă, se recomandă efectuarea unei scanări de absorptiometrie dublă cu raze X (DXA) înainte de începerea tratamentului cu Yselyt (vezi pct. 4.4).

Yselyt se poate administra fără întrerupere. Se recomandă efectuarea unei scanări DXA după 1 an de tratament pentru toate femeile, ulterior fiind necesară o monitorizare continuă a DMO (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil, iar apoi continuat a doua zi, la ora obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la femeile cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B în clasificarea Child-Pugh). Yselyt trebuie evitat la femeile cu insuficiență hepatică severă (clasa C în clasificarea Child-Pugh) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiența renală

Medicilor care prescriu acest medicament li se recomandă să efectueze monitorizare pentru depistarea reacțiilor adverse la femeile cu insuficiență renală ușoară (RFGe = 60-89 ml/min; vezi pct. 4.4 și 5.2),

deși nu este necesară ajustarea dozei. Administrarea Yselty trebuie evitată la femeile cu insuficiență renală moderată (RFG_e = 30-59 ml/min), cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizarea Yselty la fete și adolescente cu vârsta sub 18 ani pentru tratarea simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine.

Siguranța și eficacitatea Yselty la fete și adolescente cu vârsta sub 18 ani pentru tratarea endometriozei nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Administrare orală.

Yselty poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Doza de 200 mg poate fi administrată fie sub forma unui comprimat de 200 mg, fie prin administrarea unui comprimat de 100 mg de două ori.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină sau alăptare (vezi pct. 4.6)
- Osteoporoză cunoscută
- Sângerări genitale de etiologie necunoscută
- Contraindicațiile legate de TSH trebuie respectate dacă se administrează TSH concomitentă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Examinare/consultație medicală

Înainte de inițierea tratamentului cu Yselty sau de reintroducerea terapiei, trebuie făcut un istoric medical complet (inclusiv antecedente familiale). Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuată o examinare fizică, în funcție de contraindicații (vezi pct. 4.3) și de atenționările pentru utilizare (vezi pct. 4.4). În timpul tratamentului, trebuie efectuate controale periodice, în conformitate cu practica clinică standard.

Contracepția hormonală trebuie oprită înainte de inițierea tratamentului cu Yselty. Sarcina trebuie exclusă înainte de administrarea Yselty sau reintroducerea terapiei.

Densitatea minerală osoasă

La unele femei tratate cu Yselty, care aveau densitate minerală osoasă (DMO) normală la începutul tratamentului, s-a raportat o reducere de DMO, variind de la > 3 până la 8 %.

La pacientele cu antecedente de fractură determinată de un traumatism minor sau care prezintă alți factori de risc pentru osteoporoză sau pierdere de masă osoasă (cum ar fi consumul cronic de alcool și/sau de tutun, antecedente familiale preponderente de osteoporoză și greutate corporală scăzută), inclusiv cele cărora li se administrează medicamente care poate afecta DMO (de exemplu, corticosteroizi sistemici, anticonvulsive), înainte de inițierea tratamentului, trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile Yselty, . Se recomandă efectuarea unei scanări DXA înainte de începerea tratamentului cu Yselty la aceste paciente cu risc.

În plus, se recomandă o scanare DXA după 1 an de tratament pentru toate femeile, pentru a verifica dacă pacienta nu prezintă un grad nedorit de reducere a DMO. Ulterior, în funcție de doza prescrisă de Yselty, se recomandă o evaluare a DMO anual (Yselty 100 mg) sau la frecvența stabilită de medicul curant, în funcție de riscul individual al femeii și de evaluarea anterioară a DMO (Yselty 100 mg cu TSH concomitentă și Yselty 200 mg cu TSH concomitentă).

Dacă riscurile de scădere a DMO depășesc beneficiul potențial al tratamentului cu Yselty, tratamentul trebuie oprit.

Insuficiența hepatică

Trebuie evitată administrarea Yselty la femeile cu insuficiență hepatică severă (clasa C în clasificarea Child-Pugh). Nu este necesară ajustarea dozei la femeile cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B în clasificarea Child-Pugh), vezi pct. 4.2 și 5.2.

Insuficiența renală

Trebuie evitată administrarea Yselty la femeile cu insuficiență renală moderată (RFG_e = 30-59 ml/min), severă (RFG_e < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2). Medicilor care prescriu acest medicament li se recomandă să efectueze monitorizare pentru depistarea reacțiilor adverse la femeile cu insuficiență renală ușoară (RFG_e = 60-89 ml/min; vezi pct. 5.2), deși nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Tulburări cardiovasculare/prelungirea intervalului QT

Linzagolixul determină o prelungire minoră a intervalului QT, dar nu s-a demonstrat un risc relevant clinic de prelungire a intervalului QT sau risc de dezvoltare a torsadei vârfurilor (TdP) (vezi pct. 5.1). Se recomandă prudență la pacientele cu boală cardiovasculară cunoscută, cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT sau de hipokaliemie și în cazul utilizării concomitente cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT. De asemenea, se recomandă prudență la pacientele cu afecțiuni coexistente care duc la creșterea concentrațiilor plasmatice de linzagolix (vezi pct. 5.2).

Contracepția

Nu s-a demonstrat că linzagolixul administrat cu sau fără TSH concomitentă asigură contracepția. Femeile aflate la vârsta fertilă, care pot rămâne gravide, trebuie să folosească metode contraceptive non-hormonale eficiente în timpul tratamentului cu Yselty (vezi pct. 4.6).

Modificarea tiparului dereglărilor menstruației și reducerea capacității de recunoaștere a sarcinii

Femeile trebuie informate că tratamentul cu Yselty duce, de obicei, la o reducere semnificativă a pierderii de sânge menstrual și adesea duce la amenoree, ceea ce poate reduce capacitatea de recunoaștere în timp util a apariției unei sarcini. Trebuie efectuat un test de sarcină dacă este suspionată o sarcină, iar tratamentul trebuie oprit dacă se confirmă sarcina (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Enzimele hepatice

Au fost raportate creșteri asimptomatice tranzitorii ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). Paciente trebuie instruite să solicite imediat îngrijire medicală în cazul apariției unor simptome sau semne care pot indica afectarea hepatică, precum icterul. Tratamentul trebuie oprit în cazul apariției icterului. Valorile anormale ale testelor care indică afectare hepatică acută pot necesita oprirea tratamentului cu linzagolix, până când valorile analizelor hepatice revin la normal.

Femeile cu valori anormale ale parametrilor funcției hepatice (≥ 2 limita superioară a valorilor normale, LSVN) au fost excluse din studiile cu linzagolix. Prin urmare, la femeile cu antecedente

cunoscute de valori anormale ale parametrilor funcției hepatice, trebuie atins un nivel de referință al testelor funcției hepatice și trebuie efectuată o monitorizare regulată suplimentară. Aceste paciente trebuie tratate cu prudență.

Lipidemie

S-au observat creșteri ale lipidemiei în cazul tratamentului cu linzagolix (vezi pct. 5.1). Aceste creșteri nu au avut, în general, relevanță clinică. Cu toate acestea, la femeile cu profil lipidic crescut preexistent, se recomandă monitorizarea lipidemiei.

Tulburări de dispoziție

Tulburări de dispoziție, inclusiv depresie, modificări de dispoziție și labilitate emoțională au fost observate în timpul tratamentului cu antagoniștii ai GnRH, inclusiv cu linzagolix (vezi pct. 4.8). La femeile cu antecedente de depresie și/sau ideeație suicidară trebuie luate măsuri de prudență. Pacientele cu depresie cunoscută sau cu antecedente de depresie trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului. Tratamentul trebuie oprit dacă depresia re apare, în mod agravant.

Substraturi de CYP2C8

Administrarea Yselty trebuie evitată la paciențele care utilizează medicamente ce sunt substrat sensibil pentru CYP2C8, cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, paclitaxel, sorafenib și repaglinidă, vezi pct. 4.5). Se recomandă monitorizarea augmentării reacțiilor adverse asociate cu alte substraturi ale CYP2C8, atunci când se administrează concomitent cu Yselty.

Atenționări și precauții relevante pentru TSH

Dacă se prescrie concomitent TSH, trebuie luate în considerare toate atenționările și precauțiile relevante pentru TSH.

Lactoză

Pacientelor cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să li se administreze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care sunt substrat pentru CYP2C8

S-a demonstrat că linzagolixul mărește expunerea medie la repaglinidă (un substrat sensibil pentru CYP2C8) la subiecții sănătoși de mai puțin de 2 ori. Din cauza riscului de creștere a concentrațiilor plasmatiche, trebuie evitată administrarea concomitentă a Yselty cu medicamente eliminate în principal prin metabolizarea de către CYP2C8 și cu indice terapeutic îngust, cum sunt paclitaxel, sorafenib și repaglinidă (vezi pct. 4.4). În cazul administrării concomitente cu Yselty, medicilor care prescriu acest medicament li se recomandă să efectueze monitorizare pentru depistarea augmentării reacțiilor adverse asociate cu alte substraturi de CYP2C8.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Nu s-a demonstrat că linzagolixul cu sau fără TSH asigură contracepția. Femeile aflate la vârsta fertilă cu risc de a rămâne gravide trebuie să folosească metode contraceptive non-hormonale eficiente în timpul tratamentului cu Ysely.

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea linzagolixului la femei gravide. Studiile la animale au arătat că expunerea la linzagolix la începutul sarcinii poate mări riscul de pierdere precoce a sarcinii (vezi pct. 5.3). Pe baza efectelor farmacologice, nu poate fi exclus un efect nociv asupra sarcinii.

Ysely este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Tratamentul trebuie oprit dacă sarcina este confirmată.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile provenite din studiile la animale au evidențiat excreția de linzagolix în lapte (pentru detalii, vezi 5.3).

Nu se cunoaște dacă linzagolix/metaboliții acestuia sunt excretați în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Ysely este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ysely nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ysely a fost studiat la 1605 paciente în studii pivot controlate timp de până la 6 luni sau mai mult. Aceste studii au inclus paciente cu fibrom uterin, precum și paciente cu endometrioză cu boală activă pe termen scurt și pe termen lung.

Datele de siguranță descrise la acest punct reflectă expunerea la Ysely în patru studii pivot de fază 3. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice pivot de fază 3 la populația tratată pentru fibrom uterin au fost bufeurile și cefaleea, care au fost raportate cu o frecvență mai mare la doze mai mari de medicament și mai puțin frecvent când medicamentul a fost administrat concomitent cu TSH (denumit în continuare „cu TSH”). Au fost raportate bufeuri la 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % și 31 % din femeile tratate cu 100 mg cu TSH, 200 mg cu TSH, 100 mg și, respectiv, 200 mg. În mod similar, cefaleea a fost raportată mai frecvent la doze mai mari și frecvența a scăzut în cazul administrării concomitente cu TSH (1,4 %, 2,4 %, 4 % și 6,2 % pentru 100 mg cu TSH, 200 mg cu TSH, 100 mg și, respectiv, 200 mg).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la populația tratată pentru endometrioză cu doza recomandată de 200 mg în asociere cu TSH au inclus bufeuri (6,3 %) și cefalee (5,7 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate cu linzagolix sunt raportate pe baza datelor centralizate din două studii pivot de fază 3 cu privire la indicația de fibroame uterine (incluzând 828 de paciente cărora li s-a administrat linzagolix și 209 paciente cărora li s-a administrat placebo) și două studii pivot de fază 3 cu privire la indicația de endometrioză (incluzând 379 de paciente cărora li s-a administrat linzagolix și 189 de paciente cărora li s-a administrat placebo) timp de maximum 6 luni. Acestea sunt prezentate în tabelul 1 de mai jos.

Reacțiile adverse enumerate în tabelul 1 sunt clasificate în funcție de categoria de frecvență și în funcție de clasa de aparate, organe și sisteme, conform MedDRA. În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament rezultate din studiile clinice pivot

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg cu TSH	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg cu TSH
Tulburări psihice				
Frecvente	Tulburări de dispoziție ^{a/*}	Tulburări de dispoziție ^{a/*} Scădere a libidoului	Tulburări de dispoziție ^{a/*} Scădere a libidoului	Tulburări de dispoziție ^{a/*}
Mai puțin frecvente	Scădere a libidoului			Scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos				
Frecvente	Cefalee	Cefalee	Cefalee	Cefalee
Tulburări vasculare				
Foarte frecvente	Bufeuri		Bufeuri	
Frecvente		Bufeuri		Bufeuri
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale				
Frecvente		Greață/vărsături Durere în etajul abdominal superior	Greață/vărsături Constipație	Greață/vărsături
Mai puțin frecvente	Durere în etajul abdominal superior		Durere în etajul abdominal superior	Constipație
Tulburări hepatobiliare				
Frecvente	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice*	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice*	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice*	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Frecvente	Hiperhidroză		Hiperhidroză Transpirație nocturnă	
Mai puțin frecvente	Transpirație nocturnă			Transpirație nocturnă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Frecvente	Artralgie	Scădere a densității minerale osoase*	Artralgie Scădere a densității minerale osoase*	

Mai puțin frecvente	Scădere a densității minerale osoase*			Artralgie Scădere a densității minerale osoase*
Tulburări ale aparatului genital și sânului				
Frecvente	Hemoragie vaginală ^{b/*} Durere pelvină Modificare a tiparului sângerărilor menstruale ^{c/*}	Hemoragie vaginală ^{b/*} Durere pelvină	Hemoragie vaginală ^{b/*} Durere pelvină Uscăciune vulvovaginală	Hemoragie vaginală ^{b/*} Durere pelvină Modificare a tiparului sângerărilor menstruale ^{c/*}
Mai puțin frecvente	Uscăciune vulvovaginală	Uscăciune vulvovaginală Modificare a tiparului sângerărilor menstruale ^{c/*}	Modificare a tiparului sângerărilor menstruale ^{c/*}	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Frecvente	Astenie			
Mai puțin frecvente			Astenie	Astenie

TSH: comprimat care conține estradiol 1 mg și acetat de noretisteronă 0,5 mg, o dată pe zi

*vezi pct. 4.4 și/sau 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate, pentru informații suplimentare

^aTulburările de dispoziție includ raportări de schimbări bruște de dispoziție, labilitate afectivă, tulburări emoționale, iritabilitate, modificări de dispoziție, anxietate, atac de panică, nervozitate, depresie, dispoziție depresivă

^bHemoragia vaginală include raportări privind hemoragii vaginale, metroragie, menoragie, menometroragie și hemoragie uterină

^c Modificarea tiparului sângerărilor menstruale include raportări de întârzieri ale menstruației, menstruație neregulată și amenoree

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări de dispoziție

Cele mai frecvente reacții adverse legate de tulburările de dispoziție au fost raportări de modificări de dispoziție, care au fost raportate la până la 2,5 % din subiecții din toate grupele cărora li s-a administrat o doză de linzagolix. Labilitatea afectivă și anxietatea au fost raportate la 0,6 % din subiecții tratați cu linzagolix. Anxietatea a fost raportată numai în grupele cărora li s-au administrat 200 mg cu sau fără TSH. Raportările de depresie și de stare depresivă au fost rare. Cel mult 2 subiecți din fiecare grupă căreia i s-a administrat tratamentul cu linzagolix a raportat depresie sau stare depresivă în studiile clinice de fază 2 sau fază 3. Pentru recomandări specifice, vezi pct. 4.4.

Valorile serice crescute ale enzimelor hepatice

Au fost raportate creșteri asimptomatice ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, în principal ale alanin-aminotransferazei și ale aspartat-aminotransferazei (ALAT și ASAT). Cele mai multe creșteri au fost de grad scăzut și, în general, au revenit la valori normale pe parcursul tratamentului. Incidența creșterilor valorilor serice ale ALAT și/sau ASAT în grupele cărora li s-a administrat linzagolix a fost sub 3 %. La aproximativ 1 % din subiecți, valorile serice ale ALAT/ASAT au crescut până la cel puțin de 3 ori LSVN, cele mai mari creșteri fiind raportate la tratamentul cu linzagolix 200 mg sau linzagolix 200 mg cu TSH. Nu s-a observat nicio creștere concomitentă a bilirubinemiei. Pentru recomandări specifice, vezi pct. 4.4.

Modificări ale densității minerale osoase

Populația tratată pentru fibrom uterin:

Efectul linzagolixului asupra DMO a fost evaluat cu ajutorul unei scanări DEXA. În cele două studii clinice de fază 3, s-au observat modificări ale DMO dependente de doză și de timp. Administrarea concomitentă de TSH a atenuat pierderea de DMO.

Modificările DMO au fost cele mai pronunțate la doza de 200 mg; după 6 luni de tratament, s-au observat scăderi medii față de valoarea de referință de > 3 % și > 8 % ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare la 55 % și, respectiv, 4 % dintre paciente.

După 12 luni de tratament cu linzagolix 100 mg, 100 mg cu TSH și 200 mg cu TSH, s-au observat scăderi medii față de valoarea de referință de > 3 % și > 8 % ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare la 38 % și 7 %, la 16 % și 0 % și, respectiv, la 27 % și 1 % dintre paciente.

Populația tratată pentru endometrioză:

După 6 luni de tratament cu doza recomandată de linzagolix 200 mg în asociere cu TSH, s-au observat scăderi medii față de valoarea de referință > 3 % și > 8 % ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare la 14 % și, respectiv, 0 % dintre paciente. După 12 luni de tratament cu linzagolix 200 mg în asociere cu TSH, s-au observat scăderi medii față de valoarea de referință > 3 % și > 8 % ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare la 27 % și, respectiv, 2 % dintre paciente (vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Procentul de paciente cu o modificare a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare față de valoarea de referință de > 3 % și > 8 % la 6 luni și la 12 luni de tratament în studiile PRIMROSE 1 și 2 și EDELWEISS 3 și 6

	PRIMROSE 1 și 2				EDELWEISS 3 și 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg cu TSH	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg cu TSH	Linzagolix 200 mg cu TSH
6 luni de tratament					
Procentul de subiecți (%) cu DMO MVi > 3 % / >8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 luni de tratament					
Procentul de subiecți (%) cu DMO MVi > 3 % / >8 %	38 / 7	16 / 0	-*	27 / 1	27 / 2

TSH: comprimat care conține estradiol 1 mg și acetat de noretisteron 0,5 mg, o dată pe zi, MVi: modificare față de valoarea inițială

* Administrarea de linzagolix 200 mg a fost studiată timp de până la 6 luni

La 6 luni după încheierea tratamentului, au fost observate creșteri ale DMO atât la populația cu fibrom uterin, cât și la cea cu endometrioză, indicând o recuperare parțială. Pentru recomandări specifice, vezi pct. 4.2 și 4.4. Pentru informații detaliate privind scăderea de DMO, vezi pct. 5.1.

Hemoragie vaginală

În timpul tratamentului cu linzagolix, s-a raportat hemoragie vaginală (inclusiv raportări de hemoragie vaginală, hemoragie uterină, metroragie, menoragie și menometroragie). În studiile cu privire la indicația de fibrom uterin cele mai frecvente reacții adverse au fost hemoragie vaginală, metroragie și menoragie, care s-au raportat la 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) și, respectiv, 5 (0,6 %) din subiecții tratați cu linzagolix. Hemoragia vaginală s-a raportat mai frecvent la subiecții din grupele cărora li s-au administrat 100 mg și 200 mg de linzagolix cu TSH (până la 2,4 %), comparativ cu grupele cărora nu li s-a administrat TSH (1 %). Metroragia a fost raportată la 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) și 4 (1,9 %) dintre subiecții din grupele cărora li s-au administrat 100 mg, 100 mg cu TSH, 200 mg și, respectiv,

200 mg cu TSH, iar menoragia a fost raportată la 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) și 1 (0,5 %) din subiecții din grupele cărora li s-au administrat 100 mg de linzagolix, 100 mg cu TSH, 200 mg și, respectiv, 200 mg cu TSH.

În studiile cu privire la indicația de endometrioză, profilul de siguranță a confirmat rezultatele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În caz de supradozaj, pacientele trebuie atent monitorizate și trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere.

În cazul femeilor cu scheme terapeutice cu administrare concomitentă a TSH, supradozajul cu estrogen și progestin poate cauza simptome hormonale, incluzând, dar fără a se limita la, greață, vărsături, sensibilitate la nivelul sânilor, dureri abdominale, somnolență, oboseală și sângerări de întrerupere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antagonist al hormonilor de eliberare a gonadotropinei, codul ATC: H01CC04.

Mecanism de acțiune

Linzagolixul este un antagonist selectiv non-peptidic al receptorului hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH), care inhibă semnalizarea endogenă de GnRH prin legarea competitivă de receptorii de GnRH din hipofiză, modulând astfel axa hipotalamo-hipofizo-gonadală.

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra hormonilor hipofizari și ovarieni

Administrarea de linzagolix duce la supresia dependentă de doză a hormonului luteinizant și a hormonului foliculostimulant, determinând scăderea concentrațiilor de estradiol și progesteron în sânge.

Populația tratată pentru fibrom uterin: În studiile de fază 3, s-a observat supresia completă a estradiolului seric (medie < 20 pg/ml) la tratamentul cu linzagolix 200 mg, de la 4 până la 24 de săptămâni. S-a observat supresia parțială la tratamentul cu linzagolix 100 mg, 100 mg în asociere cu TSH (în continuare denumit „cu TSH”) și 200 mg cu TSH, de la 4 până la 52 de săptămâni, cu valori mediane ale estradiolului seric între 20 și 60 pg/ml. Valorile de progesteron s-au menținut ≤ 3,1 ng/ml la 83 % din femeile cărora li s-a administrat linzagolix 200 mg timp de 24 de săptămâni și la 68 % din femeile cărora li s-a administrat linzagolix 100 mg timp de 52 de săptămâni, precum și la aproximativ 90 % din femeile cărora li s-a administrat linzagolix 100 mg cu TSH sau 200 mg cu TSH timp de 52 de săptămâni.

Populația tratată pentru endometrioză:

Valorile mediane ale estradiolului seric la subiecții cărora li s-a administrat doza de 200 mg în asociere cu THS au fost cuprinse între 20 și 60 pg/ml.

Electrofiziologie cardiacă

Un studiu cu privire la QTc aprofundat, încrucișat, randomizat, controlat cu placebo și substanțe active martor, deschis, cu doză unică a evaluat efectul linzagolixului asupra intervalului QTc. La 48 de femei sănătoase s-a administrat o doză de 200 mg de linzagolix (expunere țintă terapeutică), o doză de 700 mg de linzagolix (expunere țintă supraterapeutică), o doză de 400 mg de moxifloxacină (martor pozitiv) sau placebo, cu o eliminare corespunzătoare. A fost identificat un efect marginal asociat dozelor de linzagolix de 200 mg și 700 mg asupra prelungirii intervalului QT cu corecție pentru frecvența cardiacă, cu o medie maximă observată la 3 ore după administrarea dozei de 8,34 msec (90 % CI 6,44-10,23) și, respectiv, 9,92 msec (90 % CI 8,03-11,81). Pe baza amplitudinii prelungirii QTc, a modelării ulterioare a efectului concentrației și a subintervalului QT (JTpeakc), efectele observate nu sunt considerate relevante clinic. În studiul QT a fost estimată cea mai mare concentrație plasmatică anticipată la starea de echilibru doar la subiecți sănătoși, fără a fi luată în calcul creșterea expunerii la linzagolix nelegat din cauza tulburărilor existente (vezi pct. 5.2).

Modificări ale parametrilor lipidici

Valorile lipidemiei în condiții de repaus alimentar (HDL colesterol, LDL colesterol și colesterol total, precum și trigliceride) au fost evaluate odată la trei luni de la inițierea tratamentului cu linzagolix, până la 3 luni după tratament. Au existat creșteri ale valorilor LDL colesterolului, HDL colesterolului și trigliceridelor în toate grupurile de tratament cu linzagolix (de obicei, mai puțin de 15 % în cazul LDL și mai puțin de 20 % în cazul trigliceridelor) și, în general, au existat creșteri mai mari pentru schemele de tratament cu linzagolix ca monoterapie. Aceste creșteri au fost evidente începând cu săptămâna 12, iar parametrii lipidici s-au stabilizat, în general, după 52 de săptămâni de tratament. După oprirea tratamentului cu linzagolix, valorile lipidemiei au prezentat semne de revenire la valoarea de referință la 12 săptămâni după oprirea tratamentului, dar au rămas totuși ușor crescute față de valoarea de referință (vezi pct. 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Populația tratată pentru fibrom uterin:

Eficacitatea Yselty a fost evaluată în două studii de fază 3, randomizate, dublu-orb și controlate cu placebo, PRIMROSE 1 și PRIMROSE 2, care au inclus 511 și, respectiv, 501 femei. PRIMROSE 1 a fost efectuat în SUA, iar PRIMROSE 2 a fost efectuat în principal în Europa, aproximativ 10 % din subiecți fiind din SUA. În esență, studiile au avut un model reprodus cu 52 de săptămâni de tratament și 24 de săptămâni de urmărire post-tratament. Nu există date privind eficacitatea sau siguranța în timpul tratamentului pentru o perioadă mai mare de 52 de săptămâni.

Pacientele eligibile prezentau sângerări menstruale abundente (SMA: > 80 ml pierdere de sânge menstrual [PSM]/ciclu) și un uter miomatos cu cel puțin un fibrom ≥ 2 cm confirmat prin ecografie și fără niciun miom > 12 cm. PSM a fost măsurată prin metoda hematinei alcaline.

Vârsta medie a femeilor a fost de 42 de ani (între 20 și 58 de ani), iar indicele de masă corporală medie a fost de 29,9 kg/m² (între 16,8 și 58,6). Aproximativ 34,5 % din femei erau de rasă neagră, 63,5 % erau de rasă albă și 2 % erau de alte rase. Simptomele cel mai frecvent raportate, în plus față de SMA, au fost durere abdominală (67,9 % din femei), presiune abdominală (52,5 %), menstruație cu durată mai mare decât cea normală (50,4 %), durere în porțiunea inferioară a spatelui (50,2 %), frecvență urinară crescută (34,5 %) și durere în timpul actului sexual (27,7 %). Volumul uterin mediu a fost de 241 cm³ (între 32 și 2075 cm³), iar volumul mediu al fibromului a fost de 53 cm³ (între 0 și

1142 cm³). Aproape toate femeile (99,7 %) aveau cel puțin un fibrom de ≥ 2 cm lungime, iar 97,5 % se încadrau în clasificarea FIGO de la 1 la 6.

Subiecții au fost randomizați într-unul din cele 5 grupe de tratament: cu administrare de placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg cu TSH concomitent (estradiol 1 mg/acetat de noretisteronă 0,5 mg, denumit în continuare „cu TSH”) sau Yselty 200 mg cu TSH, toate administrate o dată pe zi. Subiecții randomizați într-una din grupele de tratament cu administrare de placebo sau Yselty 200 mg au fost trecuți la tratament cu Yselty 200 mg cu TSH după 24 de săptămâni, cu excepția studiului PRIMROSE 1, în care 50 % din subiecții la care s-a administrat placebo au continuat administrarea de placebo până la 52 de săptămâni.

Criteriul principal final de evaluare a eficacității a fost un răspuns, definit ca având o MBL ≤ 80 ml și o reducere de ≥ 50 % față de valoarea inițială în ultimele 28 de zile înainte de săptămâna 24.

Tratamentul cu Yselty cu sau fără TSH a avut ca rezultat un procent mai mare de femei cu MBL redusă în săptămâna 24, comparativ cu administrarea de placebo. Procentul de paciente care au răspuns la tratament a fost de 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % și 75,5 % cu Yselty 100 mg, 100 mg cu TSH, 200 mg și, respectiv, 200 mg cu TSH, în studiul PRIMROSE 1, și de 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % și, respectiv, 93,9 %, în studiul PRIMROSE 2 (tabelul 3). În săptămâna 52, procentul de paciente care au răspuns la tratament a fost de 57,4 %, 79,9 % și 87,9 % cu Yselty 100 mg, 100 mg cu TSH și, respectiv, 200 mg cu TSH, în studiul PRIMROSE 1, și de 53,2 %, 91,3 % și, respectiv, 91,6 %, în studiul PRIMROSE 2.

Tabelul 3: Paciente care au prezentat răspuns (femei cu pierdere redusă de sânge menstrual) la 24 de săptămâni

Studiu	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Tratament	Placebo	Yselty				Placebo	Yselty			
		100 mg	100 mg + TSH	200 mg	200 mg + TSH		100 mg	100 mg + HRT	200 mg	200 mg + TSH
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Procentul (ÎI 95 %) de paciente care au răspuns la tratament ^{1, 2}	35,0 (25,8, 45,0)	56,4 (45,8, 66,6)	66,4 (56,6, 75,2)	71,4 (61,8, 79,8)	75,5 (66,0, 83,5)	29,4 (20,8, 39,3)	56,7 (46,3, 66,7)	77,2 (67,8, 85,0)	77,7 (68,4, 85,3)	93,9 (87,1, 97,7)

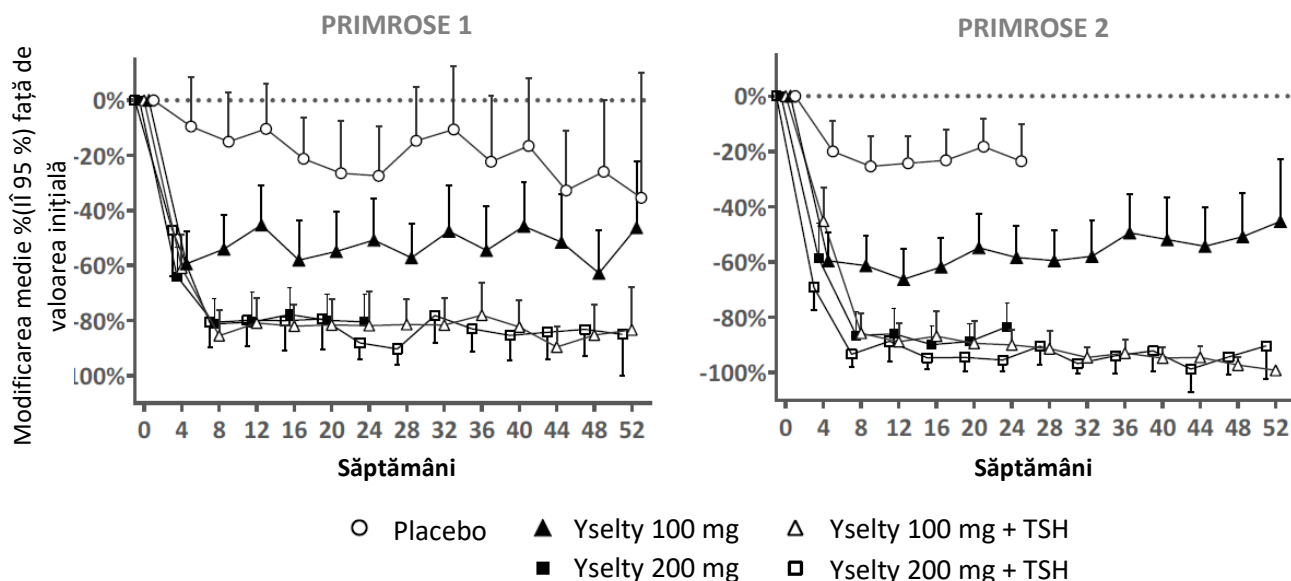
¹ Pacientele care au prezentat răspuns au fost femei cu ≤ 80 ml PSM și cu ≥ 50 % reducere față de valoarea inițială

² Clopper-Pearson ÎI 95 %. Valori $p \leq 0,003$ pentru riscul relativ față de placebo în urma unui test Cochran-Mantel-Haenszel având rasa ca factor de stratificare.

TSH: estradiol 1 mg/acetat de noretisteronă 0,5 mg

Reducerea procentuală medie a PSM în timp este prezentată în figura 1. Tratamentul cu Yselty 100 mg a ajuns la efectul maxim de reducere cu aproximativ 60 % a PSM în decurs de 4 săptămâni. Tratamentul cu Yselty 100 mg cu TSH sau 200 mg cu sau fără TSH a ajuns la un efect maxim de reducere a PSM cu aproximativ 80 până la 95 % în decurs de 8 săptămâni. Aceste reduceri s-au menținut până la 52 de săptămâni.

Figura 1: Valoarea procentuală medie a pierderii de sânge menstrual pentru fiecare perioadă de 28 de zile până la săptămâna 52



În ambele studii pivot de fază 3 s-au observat îmbunătățiri în ceea ce privește criteriile secundare după 24 de săptămâni la grupele cărora li s-a administrat doza de Ysely, comparativ cu cele cărora li s-a administrat placebo (tabelul 4), inclusiv un procent crescut de femei care au prezentat amenoree, scoruri scăzute ale durerii, valori mai mari ale hemoglobinei la pacientele anemice (< 12 g/dl la momentul inițial) și scoruri crescute privind calitatea vieții asociate stării de sănătate. Aceste ameliorări au fost mai pronunțate în grupurile de tratament cu Ysely 200 mg (cu sau fără TSH) și Ysely 100 mg cu TSH, comparativ cu grupul de tratament cu Ysely 100 mg.

Îmbunătățirea în ceea ce privește criteriile secundare observată la 24 de săptămâni s-a menținut, în general, după 52 de săptămâni la grupurile de tratament cărora li s-a administrat Ysely 100 mg cu și fără TSH și Ysely 200 mg cu TSH. Volumele uterine și volumele fibroamelor s-au redus semnificativ și constant după 24 de săptămâni numai în grupul în care s-a administrat Ysely 200 mg fără TSH. În studiile PRIMROSE 1 și, respectiv, PRIMROSE 2, volumele uterine s-au redus cu 31 % și 43 %, iar volumele fibroamelor s-au redus cu 43 % și 49 %. Volumele medii uterine și volumele medii ale fibroamelor au crescut către volumele inițiale când TSH a fost adăugat după 6 luni de tratament cu Ysely 200 mg fără TSH.

Tabelul 4: Criterii secundare finale la 24 de săptămâni

Studiu	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Tratament	Placebo	Yselyt				Placebo	Yselyt			
		100 mg	100 mg + TSH	200 mg	200 mg + TSH		100 mg	100 mg + TSH	200 mg	200 mg + TSH
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Procentul de femei cu amenoree (Î 95 %)¹	21,4 (13,9, 30,5)	38,3 (28,5, 48,9)	42,1 (32,6, 52,0)	60,0 (50,0, 69,4)	57,8 (47,7, 67,6)	11,8 (6,2, 19,6)	34,0 (24,7, 44,3)	63,4 (53,2, 72,7)	70,9 (61,1, 79,4)	80,6 (71,4, 87,9)
Modificarea medie a valorilor hemoglobinei față de valoarea inițială – g/dl (DS, n)²	0,30 (1,57, 45)	1,36 (1,82, 42)	1,87 (1,57, 52)	2,22 (1,58, 53)	2,00 (1,60, 50)	0,38 (1,69, 43)	1,36 (1,50, 49)	1,88 (1,58, 45)	2,10 (1,77, 46)	2,27 (1,43, 47)
Modificarea medie estimată față de valoarea inițială a scorului de durere (Î 95 %)³	-1,06 (-1,74, -0,37)	-2,70 (-3,38, -2,02)	-3,11 (-3,81, -2,41)	-3,85 (-4,47, -3,23)	-3,68 (-4,34, -3,01)	-0,44 (-1,14, 0,27)	-1,61 (-2,35, -0,88)	-1,91 (-2,64, -1,18)	-2,55 (-3,25, -1,84)	-2,27 (-3,00, -1,55)
Raportul mediu estimat față de valoarea inițială volumului uterin (Î 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)
Raportul mediu estimat față de valoarea inițială a volumului fibromului (Î 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)
Modificarea medie estimată față de valoarea inițială a scorului HRQL (Î 95 %)⁴	15,5 (9,4, 21,6)	26,1 (20,0, 32,2)	37,2 (31,0, 43,5)	35,5 (29,8, 41,1)	34,2 (28,3, 40,1)	10,3 (4,0, 16,6)	20,6 (14,1, 27,2)	22,9 (16,4, 29,5)	30,2 (23,9, 36,5)	30,7 (24,2, 37,1)

¹ Amenoreea a fost definită ca lipsă a sângelui menstrual, detectat prin metoda hematinei alcaline (fără a se include hemoragia intermenstruală sau PSM

< 1 până la 3 ml) timp de 35 de zile și până la sfârșitul tratamentului la 24 de săptămâni

² La femei cu anemie la momentul inițial (hemoglobină < 12 g/dl). n reprezintă numărul de femei pentru care nu lipsesc date la 24 de săptămâni

³ Durerea a fost evaluată pe o scară de evaluare numerică (NRS) de la 0 la 10.

⁴ Scorul pentru calitatea vieții asociate stării de sănătate (HRQL) face parte din chestionarul validat privind Simptomele Fibroamelor Uterine – Calitatea Vieții (UFS-QoL). Scorul este cuprins între 0 și 100, un scor mai mare indicând o mai bună calitate a vieții asociată stării de sănătate. Scorul inițial a fost de aproximativ 40.

TSH estradiol 1 mg/acetat de noretisteronă 0,5 mg; DS: deviație standard; Î interval de încredere

Densitatea minerală osoasă

DMO a fost evaluată utilizând scanarea DXA la momentul inițial, în timpul tratamentului (săptămânile 24 și 52) și la 6 luni după terminarea tratamentului (săptămâna 76). Subiecții cu risc semnificativ de osteoporoză, cu antecedent de osteoporoză sau cu alte boli osoase metabolice cunoscute au fost excluși din studiile PRIMROSE 1 și PRIMROSE 2.

Scăderile procentuale medii ale DMO observate la 24 și 52 de săptămâni au fost dependente de doză și de timp și au fost atenuate de TSH concomitentă (tabelul 5).

La 24 de săptămâni, modificarea de DMO a fost cea mai pronunțată la femeile care au prezentat supresia completă a estradiolului prin administrarea de Yselty 200 mg (-3,70 %). Această schemă terapeutică nu a fost continuată mai mult de 6 luni (vezi pct. 4.2). Modificările au fost mai puțin pronunțate la femeile cărora li s-au administrat și alte scheme de tratament: -1,99 % cu Yselty 100 mg, -0,96 % cu Yselty 100 mg cu TSH și -1,13 % cu Yselty 200 mg cu TSH.

La 52 de săptămâni, modificările procentuale medii față de valoarea inițială au indicat o rată redusă a reducerii DMO: -2,36 % cu Yselty 100 mg, -0,93 % cu Yselty 100 mg cu TSH și -1,61 % cu Yselty 200 mg cu TSH. Nivelul reducerii DMO induse de tratament la această populație, considerat semnificativ din punct de vedere clinic, nu este bine stabilit și va depinde de fiecare femeie în parte, dar, în general, reducerile DMO de aproximativ 3 % sau mai mult trebuie revizuite și monitorizate cu atenție. Este important să se ia în considerare DMO inițială, vârsta și profilul general de risc de osteoporoză la fiecare femeie în parte, atunci când se evaluează reducerea DMO la o anumită femeie, precum și raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului.

La 24 de săptămâni după încetarea tratamentului, majoritatea pacientelor au prezentat o recuperare totală sau parțială a DMO la nivelul coloanei lombare: 53 %, 52 % și 64 % pentru Yselty 100 mg, 100 mg cu TSH și, respectiv, 200 mg cu TSH, în studiul PRIMROSE 1, și 59 %, 80 % și 67 % pentru Yselty 100 mg, 100 mg cu TSH și 200 mg cu TSH, în studiul PRIMROSE 2.

Nu se cunoaște în prezent amploarea și rata reducerii DMO în cazul femeilor tratate pentru o perioadă mai mare de 12 luni.

Tabelul 5: Modificarea procentuală medie față de valoarea inițială (MVi) a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după 24 și 52 de săptămâni de tratament, în studiile PRIMROSE 1 și PRIMROSE 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+TSH	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+TSH
24 de săptămâni de tratament					
Număr de subiecți	130	121	122	138	127
Procent mediu Mvi	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
Î 95 %	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 de săptămâni de tratament					
Număr de subiecți	19	93	84	-	97
Procent mediu Mvi	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
Î 95 %	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Administrarea Yselty 200 mg a fost studiată pentru o perioadă de până la 6 luni.

** Placebo a fost utilizat timp de până la 12 luni în studiul PRIMROSE 1.

Populația tratată pentru fibrom uterin:

Eficacitatea Yselty a fost evaluată într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo, Edelweiss 3, care a inclus 484 de femei tratate timp de până la 6 luni. Dintre acestea, 356 de femei au continuat studiul de extensie Edelweiss 6 pentru încă 6 luni de tratament. O urmărire post-tratament fără utilizare de medicamente timp de 6 luni a evaluat persistența eficacității în cadrul tratamentului pe termen lung.

Acest studiu a fost efectuat în principal în Europa, cu aproximativ 10 % dintre subiecți provenind din SUA.

Pacientele eligibile au fost femei aflate în premenopauză, cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani (inclusiv), cu endometrioză pelviană confirmată chirurgical și cu dureri asociate endometriozei (DAE) moderate până la severe.

Femeile au avut o vârstă medie de 34,9 ani și un indice de masă corporală medie de 24,27 kg/m² (între 17,4 la 52,8). Aproximativ 98,6 % dintre femeile participante erau de rasă albă.

Timpu mediu (DS) de la stabilirea diagnosticului de endometrioză a fost de 5,20 (4,24) ani. Pe lângă durerea pelviană, simptomele cele mai frecvent raportate au fost dispareunia (88,0 %), dischezia (51,0 %) și disuria (26 %). La momentul inițial, 30 % dintre paciente prezentau adenomioză și 18,2 % noduli endometrioziți rectovaginali.

Majoritatea populației din studiul EDELWEISS 3 a raportat că a fost supusă intervențiilor chirurgicale/procedurilor anterioare pentru tratamentul endometriozei înainte de includerea în studiile EDELWEISS. Tratamentele medicale anterioare au constat în analgezice pentru durerea pelviană, inclusiv opioide. Cele mai frecvent raportate alte terapii medicamentoase pentru tratamentul endometriozei au inclus dienogest, contraceptive orale hormonale și agoniști ai GnRH.

Subiecții au fost randomizați pentru unul dintre cele 3 tratamente: placebo (N = 162), Ysely 75 mg (N = 160), Ysely 200 mg în asociere cu TSH (estradiol 1 mg/ acetat de norethisteronă 0,5 mg, denumit „cu TSH”) (N = 162), toate luate o dată pe zi. Subiecții care au început studiul de extensie pentru o perioadă suplimentară de 6 luni au urmat aceeași schemă de tratament pentru grupurile de 75 mg și 200 mg cu TSH, iar subiecții randomizați pentru placebo au fost re-randomizați 1/1 pentru Ysely 75 mg sau Ysely 200 mg cu TSH. Ulterior, toți subiecții au fost supuși unei perioade suplimentare de urmărire post-tratament fără utilizare de medicamente timp de 6 luni, pentru a evalua persistența eficacității în cadrul tratamentului pe termen lung.

Cele două criterii principale de evaluare a eficacității au fost reducerea semnificativă din punct de vedere clinic a dismenoreei (DYS) și a durerii pelviene non-menstruale (DPNM) în ultimele 28 de zile de tratament randomizat până la vizita din luna 3, împreună cu o utilizare stabilă sau redusă a analgezicelor. Acestea au fost definite ca o reducere de 1,10 sau mai mare față de durerea inițială pentru dismenoree și o reducere de 0,80 sau mai mare față de durerea inițială pentru durerea pelviană non-menstruală, ambele măsurate pe o scară de evaluare verbală (VSR) de la 0 (nicio durere) la 3 (durere severă), utilizând un jurnal electronic.

Tratamentul cu Ysely 200 mg cu TSH a demonstrat reduceri semnificative din punct de vedere statistic în ambele criterii principale de evaluare a DYS și DPNM, cu o utilizare stabilă sau redusă a analgezicelor (vezi tabelul 6).

Tabelul 6. Reducerea DYS și DPNM (VSR) la lunile 3, 6 și 12 - analiza respondenților (Edelweiss 3, FAS și Edelweiss 6, TEAS)

Studiu	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	3 luni		Luna		Luna 12
Tratament	Placebo	LGX 200 mg + TSH	Placebo	LGX 200 mg + TSH	LGX 200 mg + TSH
Nobs	159	156	115	122	111
Respondenți pentru DYS					
Procentul de respondenți	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR vs. placebo	-	8,80	-	12,98	-
ÎI 97,5 %	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Respondenți pentru DPNM*					
Procentul de respondenți	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR vs. placebo	-	2,01	-	2,13	-
ÎI 97,5 %	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

TSH = terapie de substituție hormonală; DYS = dismenoree; LGX = linzagolix; DPNM = dureri pelviene nonmenstruale; VSR = scară de evaluare verbală; Nobs = pacienți cu date observate la acest moment de timp; OR = Odds Ratio; ÎI = Interval de încredere.

*Reducere de 1,1 (resp. 0,8) pentru DYS (resp. DPNM) a scorului mediu al durerii pelviene în ultimele 28 de zile înainte de luna 3 sau înainte de întreruperea tratamentului și utilizarea stabilă sau redusă a analgezicelor pentru endometrioză în aceleași zile calendaristice.

Au fost observate reduceri semnificative din punct de vedere statistic ale următoarelor criterii secundare de evaluare la 6 luni în grupul LGX 200 mg + TSH, comparativ cu placebo: DYS (VSR), DPNM (VSR), dischezia (NRS), durerea pelviană generală, DPG (NRS) și capacitatea de a efectua activități zilnice măsurate utilizând dimensiunea durerii din EHP-30, vezi tabelul 7.

Tabelul 7. Rezumatul analizelor criteriilor secundare de evaluare la luna 6

Criterii de evaluare	Placebo (N = 162)	LGX 200 mg + TSH (N = 162)	
	CMMP (ÎI 95 %)	CMMP (ÎI 95 %)	Dif cu PBO (ÎI 97,5 %)
MVi în DYS (VSR)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
MVi în DPNM (VSR)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
MVi în dischezie (NRS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
MVi în DPG (NRS)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
MVi în dimensiunea de durere EHP-30	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

MVi = modificare față de valoarea inițială; DYS = dismenoree; DPNM = durere pelviană nonmenstruală; NRS = scară de evaluare numerică; DPG = durere pelviană generală; VSR = scară de evaluare verbală; EHP-30 = Endometriosis Health Profile-30; LGX = linzagolix; CMMP = cea mai mică medie pătratică
Scorurile au fost calculate ca medie a evaluărilor zilnice din ultimele 28 de zile înainte de luna 6 sau de înainte de întreruperea tratamentului.

Persistența eficacității a fost evaluată în grupul cu linzagolix 200 mg cu TSH, deoarece acești subiecți au continuat aceeași schemă terapeutică între luna 6 și luna 12.

Densitatea minerală osoasă

DMO a fost evaluată utilizând scanarea DXA la momentul inițial, în timpul tratamentului (lunile 6 și 12) și la 6 luni după terminarea tratamentului. Subiecții cu risc semnificativ de osteoporoză, cu antecedente de osteoporoză sau alte boli metabolice osoase cunoscute au fost excluși din aceste studii.

Pentru schema terapeutică recomandată linzagolix 200 mg cu TSH, modificarea procentuală medie a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare față de valoarea inițială la luna 6 a fost de - 0,79 %. Dintre subiecții cu evaluări DXA disponibile la momentul inițial și la luna 12, modificarea procentuală medie corespunzătoare acestei perioade a fost de -1,10 % (Tabelul 8).

Tabelul 8. Modificarea procentuală medie față de valoarea inițială (MVi) a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare la luna 6 și la luna 12

	EDELWEISS 3 și 6	
	Placebo N = 162	LGX 200 mg + TSH N = 162
6 luni de tratament		
Număr de subiecți	123	132
Procent mediu MVi	0,77	-0,79
ÎI 95 %	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 luni de tratament		
Numărul de subiecți	-	86
Procentul mediu MVi	-	-1,10
ÎI 95 %	-	-1,79; -0,41

LGX = linzagolix

MVi = modificare față de valoarea inițială

Efecte asupra endometriului

Au fost efectuate biopsii endometriale la un subgrup de paciente la momentul inițial, în săptămâna 24 și în săptămâna 52, ca parte a evaluării siguranței în ambele studii de fază 3. Rezultatele nu au indicat vreo problemă de siguranță.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de prezentare a rezultatelor studiilor efectuate cu Yselyt la toate subgrupele de fete și adolescente cărora li se administrează un tratament pentru endometrioza și leiomiom uterin (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg sau 200 mg, linzagolixul se absoarbe rapid, C_{max} apărând la aproximativ 2 ore după administrare. Linzagolixul prezintă o farmacocinetică liniară dependentă de doză și nu prezintă nicio acumulare relevantă la starea de echilibru.

Administrarea de linzagolix (200 mg) împreună cu o masă bogată în grăsimi a părut să întârzie și să reducă ușor concentrațiile plasmatice maxime, în concordanță cu golirea întârziată a conținutului gastric după masa bogată în grăsimi, dar nu a avut niciun efect asupra gradului de expunere. Nu se consideră a avea relevanță clinică.

Distribuție

Linzagolixul se leagă în proporție mare (> 99 %) de proteinele plasmatice, în special de albumină, și nu sunt implicate eritrocitele. Volumele de distribuție (Vd/F) după 7 zile consecutive de administrare orală de linzagolix 100 mg sau 200 mg a fost de 11,067 l (CV: 20,4 %) și de 11,178 l (CV: 11,8 %).

Metabolizarea

Prin profilarea metabolică și identificarea linzagolixului, s-au cuantificat până la 7 metaboliți în plasmă, urină și materii fecale. Componenta predominantă din profilurile plasmatice la om a fost linzagolix nemodificat. În mod similar, linzagolixul a fost componenta predominantă în urină și una dintre componentele principale în materiile fecale. Toți metaboliții plasmatici au fost prezenți la valori de mai puțin de 10 % din expunerea totală asociată cu linzagolix.

Eliminare

După administrarea de doze repetate de linzagolix, $t_{1/2}$ pentru linzagolix a fost de aproximativ 15 ore. Linzagolixul a fost excretat în principal în urină și aproximativ o treime a fost eliminat prin materiile fecale. În urma administrării de doze repetate de linzagolix 100 mg și 200 mg, media geometrică a clearance-ului aparent al linzagolixului (Cl/F) a fost de 0,522 l/oră (CV: 20,1 %) și, respectiv, de 0,499 l/oră (CV: 15,2%).

Grupe speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică populațională sugerează că vârsta nu are un efect semnificativ asupra expunerii la linzagolix. Analiza a demonstrat că subiecții de rasă neagră au prezentat o scădere cu 22,5 % a Cl/F față de subiecții de rasă caucaziană; totuși, profilul de siguranță pentru linzagolix între subiecții de rasă neagră și cei de rasă caucaziană a fost similar.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, s-a constatat că greutatea influențează farmacocinetica linzagolixului. S-a estimat că Cl/F la paciențele cu greutatea de 52,7 kg (percentila 5) va fi cu aproximativ 19,2 % mai mic, iar la paciențele cu greutatea de 112 kg (percentila 95), cu aproximativ 42 % mai mare decât la paciențele cu greutatea de 70 kg. Totuși, analizele pe subgrupe ale datelor provenite din studiile pivot de fază 3 nu au indicat nicio diferență relevantă clinic în ceea ce privește siguranța și eficacitatea și nu se recomandă ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Un studiu clinic efectuat la subiecți de sex feminin cu insuficiență hepatică (ușoară: clasa A în clasificarea Child-Pugh, moderată: clasa B în clasificarea Child-Pugh și severă: clasa C în clasificarea Child-Pugh) nu a evidențiat niciun efect relevant asupra expunerii plasmatice totale la linzagolix după administrarea unei doze unice de 200 mg de linzagolix. Frația liberă de linzagolix nu a fost afectată de insuficiența hepatică ușoară și moderată; nu sunt necesare ajustări ale dozei de Yselyt la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (vezi pct. 4.2). Yselyt nu trebuie utilizat la femeile cu insuficiență hepatică severă (clasa C în clasificarea Child-Pugh) deoarece s-au înregistrat expuneri medii la linzagolix nelegat de 2-3 ori mai mari (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Un studiu clinic efectuat la subiecți de sex feminin cu insuficiență renală (insuficiență renală ușoară, moderată, severă și boală renală în stadiu terminal), la care rata de filtrare glomerulară (RFG) a fost evaluată folosind clearance-ul creatininei, nu a evidențiat niciun efect relevant asupra expunerii plasmatice totale la linzagolix după administrarea unei doze unice de 200 mg de linzagolix. Valorile C_{max} de linzagolix nelegat în plasmă, ASC_{0-t} și ASC_{0-inf} au crescut cu 30 %, 32 % și 33 % la femeile cu insuficiență renală ușoară, comparativ cu subiecții sănătoși cu funcție renală normală. Deoarece nu poate fi exclus un posibil motiv de îngrijorare privind siguranța în cazul utilizării pe termen lung,

medicilor care prescriu acest medicament li se recomandă să monitorizeze reacțiile adverse la femeile cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2). Yselty nu se administrează femeilor cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal deoarece s-au observat expuneri medii la linzagolix nelegat de aproximativ 1,5 mai mari (la insuficiență renală moderată) și de 2 ori mai mari (în caz de insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal) (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Din cauza mecanismului său de acțiune, linzagolixul a prevenit conceperea și a redus implantarea în studiile de fertilitate efectuate la șobolan și a dus la mortalitate embrio-fetală, la pierderea tuturor puilor sau la suprimarea sarcinii în studiile embrio-fetale efectuate la șobolani și iepuri.

Într-un studiu efectuat la șobolan, nu s-au observat efecte teratogene și nici efecte adverse asupra dezvoltării prenatale și postnatale.

Valorile de doze de linzagolix de 100 mg/kg și 3 mg/kg s-au dovedit a fi valorile la care nu au fost observate reacții adverse (NOAEL) pentru funcția de reproducere și pentru dezvoltarea embrio-fetală în principalele studii de embrio-dezvoltare efectuate la șobolan și, respectiv, iepure (valori echivalente cu de 5,9 ori și, respectiv, 0,004 ori doza maximă recomandată la om, calcul bazat pe ASC).

Alăptarea

S-a demonstrat că linzagolix se excretă în laptele șobolanilor. La 96 de ore după administrare, concentrația de radioactivitate a fost mai mică în lapte decât în plasmă (de 0,3 ori mai mică).

Mutagenitate

O baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo* nu a evidențiat nicio dovadă privind potențialul mutagen sau genotoxic relevant clinic al medicamentului.

Carcinogenitate

Proprietățile carcinogene ale linzagolixului au fost evaluate într-un studiu de carcinogenitate cu o durată de 26 de săptămâni efectuat la șoareci transgenici Tg RasH2. Nu au existat dovezi de carcinogenitate indusă de linzagolix până la cea mai mare doză de 500 mg/kg (echivalentul a de 13,2 ori doza maximă recomandată la om, calcul bazat pe ASC).

Într-un studiu cu durată de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolan, s-a observat o incidență crescută a adenocarcinomului endometrial uterin la grupele cărora li s-a administrat o doză medie (50 mg/kg) și doză mare (500 mg/kg) (echivalentul a de 6,8 și, respectiv, 9,6 ori doza maximă recomandată la om, calcul bazat pe ASC), iar o creștere marginală a frecvenței adenocarcinomului glandei mamare a fost observată numai la doza medie (50 mg/kg) (de 6,8 ori doza maximă recomandată la om, calcul bazat pe ASC). Relevanța clinică a acestor constatări rămâne necunoscută.

Rezultatele histopatologice non-carcinogene pentru ovare și uter (șoarece) sau ovare și glanda mamară la femele (șobolan) au fost considerate ca fiind legate de acțiunea farmacologică a linzagolix.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție

Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Copolimer grefat de alcool polivinilic și polietilenglicol (E1209)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/aluminiu care conține 14 comprimate filmate per blister.

Mărimea ambalajului: 28 de comprimate filmate (două blistere a câte 14 comprimate filmate) sau 84 de comprimate filmate (șase blistere a câte 14 comprimate filmate) per cutie de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton pentru comprimate filmate de 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yselty 100 mg comprimate filmate
linzagolix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linzagolix 100 mg (sub formă de sare de colină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de comprimate filmate
84 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1606/001 28 de comprimate filmate
EU/1/21/1606/003 84 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yselty 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister pentru comprimate filmate de 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yselty 100 mg comprimate
Linzagolix

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theramex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton pentru comprimate filmate 200 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yselty 200 mg comprimate filmate
linzagolix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linzagolix 200 mg (sub formă de sare de colină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de comprimate filmate
84 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1606/002 28 de comprimate filmate
EU/1/21/1606/004 84 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yselty 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister pentru comprimate filmate de 200 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yselty 200 mg comprimate
linzagolix

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theramex

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ysely 100 mg comprimate filmate linzagolix

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ysely și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ysely
3. Cum să luați Ysely
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ysely
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ysely și pentru ce se utilizează

Ysely conține substanța activă linzagolix. Se utilizează pentru tratarea

- simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine (cunoscute în mod obișnuit sub denumirea de mioame), care sunt tumori benigne ale uterului,
- simptome asociate endometriozei la femeile cu antecedente de tratament medicamentos sau chirurgical pentru endometrioză (endometrioza este o afecțiune însoțită adesea de durere, în care țesutul similar cu țesutul care acoperă în mod normal interiorul uterului, endometrul, crește în afara uterului).

Ysely se utilizează la femei adulte (cu vârsta peste 18 ani) aflate la vârsta fertilă. La unele femei, fibroamele uterine pot cauza sângerări menstruale („cicluri”) abundente și dureri pelviene (dureri sub buric). Ysely este utilizat în tratamentul fibroamelor pentru a opri sau reduce sângerarea și pentru a diminua durerea și disconfortul pelvian asociate fibroamelor uterine.

Femeile cu endometrioză pot prezenta dureri pelviene sau în partea inferioară a abdomenului, dureri în timpul menstruației și dureri în timpul actului sexual. Ysely este utilizat pentru tratamentul endometriozei pentru a reduce simptomele cauzate de țesutul dislocat al mucoasei uterine.

Linzagolixul blochează acțiunea unui hormon, hormonul de eliberare a gonadotropinei, care ajută la reglarea eliberării hormonilor sexuali feminini - estradiol și progesteron. Acești hormoni declanșează menstruația la femei. Când sunt blocați, nivelurile hormonilor estrogen și progesteron care circulă în organism sunt reduse. Prin reducerea acestor niveluri, linzagolixul oprește sau reduce sângerarea menstruală și reduce durerea, disconfortul pelvin și alte simptome asociate cu fibroamele uterine și endometrioza.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ysely

Nu luați Ysely

Dacă aveți oricare dintre afecțiunile enumerate mai jos:

- dacă sunteți alergică la linzagolix sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați;
- dacă aveți osteoporoză (o afecțiune care fragilizează oasele);
- dacă aveți sângerări genitale de origine necunoscută.

Dacă luați Ysely în asociere cu terapia de substituție hormonală care conține estradiol și acetat de noretisteronă (cunoscută și ca terapie de substituție), urmați instrucțiunile de la punctul „Nu luați...” din prospectele pentru estradiol și acetat de noretisteronă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Ysely, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Înainte de a începe tratamentul cu Ysely, medicul va discuta cu dumneavoastră despre antecedentele dumneavoastră medicale și familiale și factorii de risc relevanți. De asemenea, medicul dumneavoastră va trebui să vă verifice tensiunea arterială și să se asigure că nu sunteți gravidă. De asemenea, s-ar putea să fie nevoie de o examinare fizică și de controale suplimentare înainte de a începe tratamentul, de exemplu o scanare care să măsoare cât de puternice sunt oasele dumneavoastră, care va fi specifică nevoilor dumneavoastră și/sau problemelor medicale.

Încetați să luați Ysely și solicitați asistență medicală de urgență dacă observați:

- semne de afectare a ficatului:
 - Îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter);
 - greață sau vărsături, febră, oboseală severă;
 - urină închisă la culoare, mâncărimi sau durere în etajul abdominal superior;
- dacă rămâneți gravidă.

Înainte să luați Ysely, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- Aveți o funcție redusă a ficatului sau rinichilor.
Ysely nu este recomandat la femeile cu o reducere severă sau moderată a funcției hepatice sau cu o reducere severă a funcției renale, deoarece concentrația de linzagolix în sânge poate deveni prea mare;
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge.
În timpul tratamentului cu Ysely, poate apărea o creștere temporară a valorilor enzimelor hepatice în sânge, fără simptome;
- probleme cu inima sau cu circulația sângelui, antecedente familiale de modificări ale activității electrice a inimii cunoscute sub denumirea de „prelungirea intervalului QT” sau dacă luați un medicament care modifică activitatea electrică a inimii;
- valori crescute ale grăsimilor în sânge (colesterol). Aceste valori trebuie monitorizate în timpul tratamentului, deoarece Ysely poate duce la creșteri suplimentare;
- ați suferit o fractură care nu a fost cauzată de un traumatism major sau dacă prezentați alte riscuri de pierdere a masei osoase sau de scădere a densității osoase. Ysely poate reduce densitatea minerală osoasă, astfel încât poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să verifice densitatea minerală osoasă în prealabil;
- ați avut anterior de depresie, schimbări de dispoziție, gânduri de sinucidere sau orice simptome depresive, întrucât acestea au fost raportate în asociere cu medicamentele care acționează la fel ca Ysely;

- dacă credeți că ați putea fi gravidă. De obicei, Yselty duce la reducerea semnificativă sau chiar oprirea sângerărilor menstruale în timpul tratamentului și timp de câteva săptămâni după tratament, ceea ce îngreunează recunoașterea unei sarcini. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Nu s-a demonstrat că Yselty asigură contracepția. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Yselty se poate utiliza împreună cu un alt comprimat care conține hormonii estradiol și acetat de noretisteronă (numită și terapie de substituție hormonală). Dacă vi s-a prescris, citiți atent prospectul comprimatului care conține acești hormoni, precum și acest prospect.

Copii și adolescenți

Yselty nu este recomandat pentru fete și adolescente cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Yselty împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv contraceptive hormonale.

În special, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- repaglinidă (un medicament utilizat pentru tratarea diabetului);
- paclitaxel, sorafenib (medicamente utilizate pentru tratarea cancerului).

Yselty nu este recomandat dacă utilizați unul dintre aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Yselty dacă sunteți gravidă sau alăptați, deoarece poate fi dăunător pentru copilul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă rămâneți gravidă, încetați să luați Yselty și adresați-vă medicului dumneavoastră. Deoarece Yselty reduce sau oprește menstruația, sarcina poate fi dificil de recunoscut. Efectuați un test de sarcină, dacă există posibilitatea să fiți gravidă.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive non-hormonale eficace atunci când iau Yselty.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yselty nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Yselty conține lactoză și sodiu

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Yselty

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Fibroame uterine:

Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită de Ysely pentru dumneavoastră. **Sunt posibile următoarele opțiuni de scheme de tratament:**

- Fie Ysely 100 mg (un comprimat), fie Ysely 200 mg (două comprimate de 100 mg), administrate o dată pe zi, împreună cu un alt comprimat o dată pe zi, care conține hormonii de estradiol și acetat de noretisteronă (numită și terapie de substituție). Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie această terapie de substituție, este important să o luați întotdeauna împreună cu comprimatele de Ysely, deoarece aceasta va contribui la reducerea reacțiilor adverse, inclusiv a riscului și amplitudinii reducerii densității minerale osoase.
- La femeile la care estradiolul și acetatul de noretisteronă nu sunt adecvate, Ysely se poate administra în monoterapie, cu o doză de un comprimat de 100 mg zilnic, adică fără estradiol și acetat de noretisteronă.
- Pentru o utilizare pe termen scurt (doar 6 luni maximum), se poate administra Ysely 200 mg zilnic (două comprimate de 100 mg) fără estradiol și acetat de noretisteronă pentru a trata simptomele asociate cu fibroamele mari sau cu uter mărit.

Endometrioză:

- Două comprimate de Ysely 100 mg administrate o dată pe zi, împreună cu un medicament care conține hormonii estrogen și progestogen (cunoscut și sub denumirea de terapie de substituție hormonală). Este important ca terapia de substituție hormonală să fie administrată împreună cu comprimatele Ysely, deoarece aceasta va contribui la reducerea reacțiilor adverse, inclusiv a riscului și a gradului de scădere a densității minerale osoase.

Luați doza recomandată **o dată pe zi**.

Începeți administrarea de Ysely de preferință în prima săptămână a ciclului menstrual, respectiv în săptămâna în care aveți sângerări.

Înghițiți comprimatul (comprimatele), cu un pahar cu apă, cu sau fără alimente.

Durata de utilizare

Medicul dumneavoastră va stabili cât timp trebuie să continuați tratamentul, în funcție de riscul de reducere a densității minerale osoase. Pentru fibroamele uterine doza de 200 mg (două comprimate de 100 mg) fără terapie de substituție nu trebuie prescrisă pentru o perioadă mai mare de 6 luni.

Medicul dumneavoastră vă va verifica densitatea minerală osoasă prin efectuarea unei scanări după primele 12 luni de tratament cu Ysely, pentru a vedea dacă tratamentul poate fi continuat. Dacă veți continua tratamentul cu Ysely mai mult de un an, medicul dumneavoastră va continua controlarea densității minerale osoase la intervale regulate.

Dacă luați mai mult Ysely decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că ați luat prea mult Ysely.

Nu s-au raportat efecte nocive grave ca urmare a administrării mai multor doze din acest medicament, în același timp. Dacă Ysely se utilizează în asociere cu terapia de substituție hormonală cu estradiol și acetat de noretisteronă, supradozajul cu hormoni poate provoca greață și vărsături, sensibilitate la nivelul sânilor, dureri de stomac, somnolență, oboseală și sângerare de întrerupere.

Dacă uitați să luați Ysely

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți, iar apoi reluați administrarea comprimatului în ziua următoare, ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Yselty

Dacă doriți să opriți administrarea de Yselty, adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va explica efectele opririi tratamentului și va discuta cu dumneavoastră despre alte posibilități.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- bufeuri

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- tulburări de dispoziție, cum ar fi schimbări bruște de dispoziție, labilitate afectivă (respectiv modificări emoționale rapide), anxietate, depresie, iritabilitate, tulburare emoțională
- sângerări uterine excesive, neregulate sau prelungite (sângerări uterine)
- uscăciune vaginală
- durere pelvină
- dureri de articulații
- durere de cap
- reducere a densității minerale osoase sau a rezistenței osoase
- valori mărite ale enzimelor hepatice în sânge
- greață, vărsături, dureri la nivelul stomacului
- constipație
- scădere a interesului față de sex (libido)
- slăbiciune
- transpirație excesivă
- transpirație nocturnă

Mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane)

- tensiune arterială mare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yselty

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yselty

- Substanța activă este linzagolix.
Un comprimat Yselty 100 mg conține 100 mg de linzagolix.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatelor: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză de joasă substituție, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Yselty conține lactoză și sodiu”.
Filmul comprimatului: Copolimer grefat de alcool polivinilic și polietilenglicol (E1209), talc (E553b), dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Yselty și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Yselty 100 mg sunt rotunde, cu diametrul de 10 mm, de culoare galben pal, marcate cu „100” pe o față și netede pe cealaltă față.

Yselty este disponibil într-o cutie de carton cu 2 sau 6 blistere conținând câte 14 comprimate filmate (comprimat) per blister.

Dimensiunile ambalajului: 28 sau 84 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Prospectul însoțitor: Informații pentru pacient

Yselty 200 mg comprimate filmate linzagolix

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yselty și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Yselty
3. Cum să luați Yselty
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yselty
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Yselty și pentru ce se utilizează

Yselty conține substanța activă linzagolix. Se utilizează pentru tratarea

- simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine (numite în mod obișnuit mioame), care sunt tumori necanceroase ale uterului,
- simptome asociate endometriozei la femeile cu antecedente de tratament medicamentos sau chirurgical pentru endometrioză (endometrioza este o afecțiune însoțită adesea de dureri în care țesutul similar cu țesutul care acoperă în mod normal interiorul uterului, endometrul, crește în afara uterului).

Yselty se utilizează la femeile adulte (de peste 18 ani) aflate la vârsta fertilă.

La unele femei, fibroamele uterine pot cauza sângerări menstruale („cicluri”) abundente și dureri pelviene (dureri sub buric). Yselty este utilizat în tratamentul fibroamelor pentru a opri sau reduce sângerarea și pentru a diminua durerea și disconfortul pelvian asociate fibroamelor uterine.

Femeile cu endometrioză pot prezenta dureri pelviene sau în partea inferioară a abdomenului, dureri în timpul menstruației și dureri în timpul actului sexual. Yselty este utilizat pentru tratamentul endometriozei pentru a reduce simptomele cauzate de țesutul dislocat al mucoasei uterine.

Linzagolixul blochează acțiunea unui hormon, hormonul eliberator de gonadotropină, care ajută la reglarea eliberării hormonilor sexuali feminini estradiol și progesteron. Acești hormoni declanșează menstruația la femei. Când sunt blocați, nivelurile hormonilor estrogen și progesteron care circulă în organism sunt reduse. Prin reducerea nivelurilor lor, linzagolixul oprește sau reduce sângerarea menstruală și reduce durerea, disconfortul pelvin și alte simptome asociate cu fibroamele uterine și endometrioza.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Yselty

Nu luați Yselty

Dacă suferiți de oricare dintre afecțiunile enumerate mai jos:

- dacă sunteți alergică la linzagolix sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați;
- dacă aveți osteoporoză (o afecțiune care fragilizează oasele);
- dacă aveți sângerări genitale de origine necunoscută.

Dacă luați Yselty în asociere cu terapia hormonală suplimentară cu estradiol și acetat de noretisteronă (numită și terapie de substituție), urmați instrucțiunile de la punctul „Nu luați...” din prospectele pentru estradiol și acetat de noretisteronă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Yselty, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Înainte de a începe tratamentul cu Yselty, medicul va discuta cu dumneavoastră antecedentele dumneavoastră medicale și familiale și factorii de risc relevanți. De asemenea, medicul dumneavoastră va trebui să vă verifice tensiunea arterială și să se asigure că nu sunteți gravidă. De asemenea, s-ar putea să fie nevoie de o examinare fizică și de controale suplimentare înainte de a începe tratamentul, de exemplu o scanare care să vă măsoare tăria oaselor, ceea ce va fi specific nevoilor și/sau motivelor dumneavoastră de îngrijorare.

Încetați să luați Yselty și solicitați asistență medicală de urgență dacă observați:

- semne de afecțiune hepatică:
 - îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter);
 - greață sau vărsături, febră, oboseală severă;
 - urină închisă la culoare, mâncărimi sau durere în etajul abdominal superior;
- dacă rămâneți gravidă.

Înainte să luați Yselty, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o funcție redusă a ficatului sau rinichilor.
Yselty nu este recomandat femeilor cu insuficiență hepatică severă sau cu insuficiență renală moderată sau severă deoarece concentrația de linzagolix din sânge poate crește prea mult;
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge.
În timpul tratamentului cu Yselty, poate apărea o creștere temporară a valorilor enzimelor hepatice în sânge, fără simptome;
- probleme cu inima sau cu circulația sângelui, antecedente familiale de modificări ale activității electrice a inimii numite „prelungirea intervalului QT” sau dacă luați un medicament care modifică activitatea electrică a inimii;
- valori crescute ale grăsimilor din sânge (colesterol). Aceste valori trebuie monitorizate în timpul tratamentului deoarece Yselty pot duce la creșteri suplimentare;
- ați avut o fractură care nu a fost cauzată de un traumatism major sau dacă aveți alte riscuri de demineralizare osoasă sau de scădere a densității osoase. Yselty poate reduce densitatea minerală osoasă, astfel încât medicul dumneavoastră poate dori să o verifice în prealabil în acest caz;
- ați suferit anterior de depresie, schimbări de dispoziție, gânduri de sinucidere sau orice simptome depresive, întrucât acestea au fost raportate în asociere cu medicamente care acționează la fel ca Yselty;
- dacă credeți că ați putea fi gravidă. De obicei, Yselty duce la reducerea semnificativă sau chiar oprirea sângerărilor menstruale în timpul tratamentului și timp de câteva săptămâni după tratament, ceea ce îngreunează recunoașterea unei sarcini. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Nu s-a demonstrat că Yselyt asigură contracepție. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Yselyt se poate utiliza împreună cu un alt comprimat care conține hormonii estradiol și acetat de noretisteronă (numită și terapie de substituție hormonală). Dacă vi s-a prescris, citiți cu atenție și prospectul comprimatului care conține acești hormoni, precum și acest prospect.

Copii și adolescenți

Yselyt nu este recomandat pentru copii și adolescenți sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Yselyt împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv contraceptive hormonale.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- repaglinidă (medicament utilizat pentru tratarea diabetului);
- paclitaxel, sorafenib (medicamente utilizate pentru tratarea cancerului).

Nu se recomandă Yselyt dacă utilizați unul dintre aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Yselyt dacă sunteți gravidă sau alăptați, deoarece poate fi dăunător pentru copilul dumneavoastră. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă rămâneți gravidă, încetați să luați Yselyt și adresați-vă medicului dumneavoastră. Deoarece Yselyt reduce sau oprește menstruația, sarcina poate fi dificil de recunoscut. Efectuați un test de sarcină dacă există posibilitatea să fiți gravidă.

Femeile care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive ne hormonale eficace atunci când iau Yselyt.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yselyt nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Yselyt conține lactoză și sodiu

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, ceea ce înseamnă că, de fapt, nu conține sodiu.

3. Cum să luați Yselyt

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Fibroame uterine:

Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită de Yselyt pentru dumneavoastră. **Pentru comprimatele de Yselyt 200 mg sunt posibile următoarele opțiuni de dozare:**

- Un comprimat de Yselyt 200 mg administrat o dată pe zi, împreună cu un alt comprimat o dată pe zi, care conține hormonii estradiol și acetat de noretisteronă (numită și terapie de substituție). Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie această terapie de substituție, este

important să o luați întotdeauna împreună cu comprimatele de Ysely, deoarece aceasta va contribui la reducerea reacțiilor adverse, inclusiv a riscului și amplitudinii pierderii de densitate minerală osoasă.

- Pentru o utilizare pe termen scurt (doar 6 luni maximum), se poate administra un comprimat de Ysely 200 mg o dată pe zi fără estradiol și acetat de noretisteronă pentru a trata simptomele asociate cu fibroamele mari sau cu uter mărit.

Trebuie menționat că, dacă este necesară o doză mai mică, se poate utiliza Ysely în doză de 100 mg.

Endometrioză:

- Un comprimat de Ysely 200 mg administrat o dată pe zi împreună cu un medicament care conține hormonii estrogen și progestogen (cunoscut și sub numele de terapie de adăugare). Este important ca terapia de substituție hormonală să fie administrată împreună cu comprimatul Ysely, deoarece aceasta va contribui la reducerea reacțiilor adverse, inclusiv a riscului și a gradului de scădere a densității minerale osoase.

Luați doza recomandată o dată pe zi.

Începeți să luați Ysely, de preferință în prima săptămână a ciclului menstrual, respectiv săptămâna în care aveți sângerări.

Înghițiți comprimatul, cu un pahar cu apă, cu sau fără alimente.

Durata de utilizare

Medicul dumneavoastră va stabili cât timp trebuie să continuați tratamentul, în funcție de riscul de pierdere de densitate minerală osoasă. Pentru fibroamele uterine doza de 200 mg fără terapie de substituție nu trebuie prescrisă pentru o perioadă mai mare de 6 luni.

Medicul dumneavoastră vă va verifica densitatea minerală osoasă prin efectuarea unei scanări după primele 12 luni de tratament cu Ysely pentru a vedea dacă tratamentul cu estradiol și acetat de noretisteronă poate continua. Dacă veți continua tratamentul cu Ysely mai mult de un an, medicul dumneavoastră vă va verifica în continuare la intervale regulate densitatea minerală osoasă.

Dacă luați mai mult Ysely decât trebuie

Anunțați-vă medicul dacă credeți că ați luat prea mult Ysely.

Nu s-au raportat efecte nocive grave ca urmare a administrării mai multor doze din acest medicament în același timp. Dacă Ysely se utilizează în asociere cu terapia de substituție hormonală cu estradiol și acetat de noretisteronă, supradozajul hormonilor poate provoca greață și vărsături, sensibilitate la nivelul sânilor, dureri de stomac, somnolență, oboseală și sângerare de întrerupere.

Dacă uitați să luați Ysely

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți, iar apoi reluați administrarea comprimatului în ziua următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Ysely

Dacă doriți să încetați să luați Ysely, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va explica efectele opririi tratamentului și va discuta cu dumneavoastră alte posibilități de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- bufeuri

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- tulburări de dispoziție, cum ar fi schimbări bruște de dispoziție, labilitate afectivă (respectiv schimbări rapide ale emoțiilor), anxietate, depresie, iritabilitate, tulburare emoțională
- sângerări uterine excesive, neregulate sau prelungite (sângerări uterine)
- uscăciune vaginală
- durere pelvină
- dureri de articulații
- cefalee
- reducerea densității minerale osoase sau a tăriei oaselor
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge
- greață, vărsături, dureri în regiunea stomacului
- constipație
- scăderea interesului față de sex (libido)
- slăbiciune
- transpirație excesivă
- transpirație nocturnă

Mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane)

- tensiune arterială mare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yselty

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yselty

- Substanța activă este linzagolix.
Un comprimat de Yselty 200 mg conține 200 mg linzagolix.

- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatelor: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză slab substituită, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Yselty conține lactoză și sodiu”.
Filmul comprimatului: copolimer grefat de alcool polivinilic și polietilenglicol (E1209), talc (E553b), dioxid de titan (E171) și oxizi și hidroxizi de fier (E172).

Cum arată Yselty și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Yselty 200 mg sunt alungite (19×9 mm), de culoare galben pal, inscripționate cu „200” pe o față și neinscripționate pe cealaltă.

Yselty este furnizat într-o cutie de carton cu 2 sau 6 blistere care conțin 14 comprimate filmate (comprimat) per blister.

Dimensiunile ambalajului: 28 sau 84 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>