

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ysely 100 mg filmom obalené tablety

Ysely 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ysely 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg linzagolixu (vo forme cholínovej soli).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 119,4 mg laktózy.

Ysely 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg linzagolixu (vo forme cholínovej soli).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 238,8 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ysely 100 mg filmom obalené tablety

Okrúhle, bledožlté, filmom obalené tablety s priemerom 10 mm, s vyrazeným označením „100“ na jednej strane a s hladkým povrchom na druhej strane.

Ysely 200 mg filmom obalené tablety

Podlhovasté, svetložlté, filmom obalené tablety s rozmermi 19 mm x 9 mm, s vyrazeným označením „200“ na jednej strane a s hladkým povrchom na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Ysely je u dospelých žien v reprodukčnom veku indikovaný na:

- liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice,
- symptomatickú liečbu endometriózy u žien s anamnézou predchádzajúcej lekárskej alebo chirurgickej liečby endometriózy (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečbu liekom Yselty má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou myómov maternice a/alebo endometriózy.

Odporúčaná dávka lieku Yselty je:

Pri myómoch maternice:

- 100 mg alebo v prípade potreby 200 mg jedenkrát denne so súbežnou hormonálnou add-back terapiou [add-back therapy (ABT), estradiol 1 mg a noretisterón-acetát 0,5 mg tableta jedenkrát denne], pozri časť 5.1,
- 100 mg jedenkrát denne pre ženy, u ktorých sa ABT neodporúča alebo ktoré sa radšej vyhýbajú hormonálnej liečbe (pozri časť 5.1),
- 200 mg jedenkrát denne na krátkodobé použitie (< 6 mesiacov) v klinických situáciách, keď je zníženie objemu maternice a myómov žiaduce (pozri časť 5.1). Po ukončení liečby sa môže veľkosť myómov zväčšiť. Vzhľadom na riziko zníženia hustoty minerálov v kostiach (bone mineral density, BMD) pri dlhodobom používaní sa dávka 200 mg nemá bez súbežnej ABT predpisovať na dlhšie ako šesť mesiacov.

Pri endometrióze:

- 200 mg jedenkrát denne so súbežnou hormonálnou add-back terapiou.

Pred začatím liečby liekom Yselty sa musí vylúčiť gravidita.

Liek Yselty sa má podľa možnosti začať podávať v prvom týždni menštruačného cyklu a má sa nepretržite užívať raz denne.

U pacientok s rizikovými faktormi pre osteoporózu alebo úbytkom kostnej hmoty sa odporúča pred začiatkom liečby liekom Yselty vyšetrenie pomocou snímok duálnej röntgenovej absorpciometrie (dual X-ray absorptiometry, DXA) (pozri časť 4.4).

Liek Yselty možno užívať bez prerušenia. Po jednom roku liečby sa odporúča vyšetrenie pomocou snímok DXA pre všetky ženy, a potom sa má pokračovať v monitorovaní BMD (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, liek sa musí užiť čo najskôr, a potom sa má liek ďalej užiť v nasledujúci deň v obvyklom čase.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U žien s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. Liek Yselty sa nemá používať u žien so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Predpisujúcim lekárom sa odporúča sledovať nežiaduce reakcie u žien s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 60 - 89 ml/min; pozri časti 4.4 a 5.2), aj keď úprava dávky nie je potrebná. Liek Yselty sa nemá používať u žien so stredne závažnou (eGFR = 30 - 59 ml/min), závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Ysely u detí mladších ako 18 rokov v indikácii liečby stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice nie je relevantné.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ysely u detí mladších ako 18 rokov v indikácii liečby endometriózy nebola stanovená.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Liek Ysely sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Dávka 200 mg sa môže užiť buď ako jedna 200 mg tableta alebo dvakrát ako 100 mg tableta.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita alebo laktácia (pozri časť 4.6)
- Známa osteoporóza
- Genitálne krvácanie neznámej etiológie
- Pri súbežnom podávaní ABT sa majú dodržiavať kontraindikácie súvisiace s ABT.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekárske vyšetrenie /konzultácia

Pred začatím alebo pokračovaním liečby liekom Ysely je nevyhnutné stanoviť kompletnú anamnézu (vrátane rodinnej anamnézy). Na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení pri používaní (pozri časť 4.4) sa musí zmerať krvný tlak a vykonať fyzické vyšetrenie. Počas liečby sa musia vykonávať pravidelné kontroly v súlade so štandardnou klinickou praxou.

Pre začatím liečby liekom Ysely sa musí ukončiť užívanie hormonálnej antikoncepcie. Pred podaním alebo pokračovaním liečby liekom Ysely sa musí vylúčiť možnosť tehotenstva.

Hustota minerálov v kostiach

U niektorých žien liečených liekom Ysely, ktoré mali na začiatku liečby normálnu hustotu minerálov v kostiach (BMD), bolo hlásené zníženie BMD, ktoré sa pohybovalo v rozmedzí $> 3 - 8 \%$.

Pred začatím liečby sa majú zvážiť prínosy a riziká lieku Ysely u pacientok s nízkotraumatickou fraktúrou alebo inými rizikovými faktormi pre osteoporózu alebo úbytkom kostnej hmoty (ako je chronické užívanie alkoholu a/alebo tabaku, významná anamnéza osteoporózy a nízka telesná hmotnosť) v anamnéze, a tiež u pacientok užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť BMD (napr. systémové kortikosteroidy, antikonvulzíva). U týchto rizikových pacientok sa odporúča pred začatím liečby liekom Ysely vykonať vyšetrenie pomocou snímok DXA.

Vyšetrenie DXA sa po jednom roku liečby ďalej odporúča u všetkých žien, aby sa overilo, že pacientka nemá nežiaduci stupeň zníženia BMD. Následne sa v závislosti od predpísanej dávky lieku Ysely každý rok odporúča vykonať hodnotenie BMD (Ysely 100 mg) alebo s frekvenciou, ktorú určí ošetrojúci lekár na základe individuálneho rizika ženy a predchádzajúceho hodnotenia BMD (Ysely 100 mg so súbežnou ABT a Ysely 200 mg so súbežnou ABT).

Ak riziká zníženia BMD presiahnu potenciálny prínos liečby liekom Ysely, liečba sa má ukončiť.

Porucha funkcie pečene

Liek Ysely sa nemá používať u žien so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U žien s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky, pozri časti 4.2 a 5.2.

Porucha funkcie obličiek

Liek Ysely sa nemá používať u žien so stredne závažnou (eGFR = 30 – 59 ml/min), závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (pozri časť 4.2). Predpisujúcim lekárom sa odporúča sledovať výskyt nežiaducich reakcií u žien s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 60 - 89 ml/min; pozri časť 5.2), aj keď úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárne poruchy/predĺženie intervalu QT

Linzagolix len nepatrne predlžuje interval QT, nevyskytol sa však žiadny dôkaz klinicky významného rizika predĺženia intervalu QT ani torsade de pointes (pozri časť 5.1). Má sa postupovať opatrne u pacientok so známym kardiovaskulárnym ochorením, s predĺžením QT alebo hypokaliémiou v rodinnej anamnéze a pri súčasnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval. Má sa postupovať opatrne aj u pacientok so súčasne existujúcimi poruchami, ktoré vedú k zvýšeným plazmatickým hladinám linzagolixu (pozri časť 5.2).

Antikoncepcia

Nepreukázalo sa, že by linzagolix so súbežnou ABT alebo bez nej poskytoval antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku, u ktorých existuje riziko otehotnenia, musia počas liečby liekom Ysely používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Zmena vzorca menštruačného krvácania a znížená schopnosť rozpoznania tehotenstva

Ženy majú byť poučené o tom, že liečba liekom Ysely zvyčajne vedie k významnému zníženiu straty menštruačnej krvi a často vedie k amenorei, čo môže znížiť schopnosť včas rozpoznať vznik tehotenstva. V prípade podozrenia na tehotenstvo sa má vykonať tehotenský test a liečba sa má prerušiť, ak je gravidita potvrdená (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pečeňové enzýmy

Bolo hlásené asymptomatické prechodné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 4.8). Pacientky majú byť poučené o tom, aby v prípade príznakov alebo prejavov, ktoré môžu signalizovať poškodenie pečene, ako je žltáčka, okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Ak sa objaví žltáčka, liečba sa má prerušiť. Akútne abnormality pečeňových testov si môžu vyžadovať, aby sa liečba linzagolixom prerušila, kým sa výsledky pečeňových testov nevrátia do normálu.

Ženy s abnormálnymi parametrami funkcie pečene ($\geq 2 \times$ horná hranica normálu, upper limit of normal ULN) boli zo štúdií s linzagolixom vylúčené. U žien so známou abnormálnou anamnézou pečene sa má preto určiť východisková úroveň testov funkcie pečene a má sa vykonávať ďalšie pravidelné monitorovanie. Pri liečbe týchto pacientok sa má postupovať opatrne.

Hladiny lipidov

Pri liečbe linzagolixom sa pozorovalo zvýšenie hladín lipidov (pozri časť 5.1). Toto zvýšenie nebolo vo všeobecnosti klinicky významné. Avšak u žien s už existujúcimi zvýšenými lipidovými profilmi sa odporúča monitorovanie hladín lipidov.

Poruchy nálady

Pri liečbe antagonistami GnRH vrátane linzagolixu boli pozorované poruchy nálady vrátane depresie, zmien nálady a emocionálnej lability (pozri časť 4.8). U žien s depresiou a/alebo samovražednými myšlienkami v anamnéze sa má postupovať opatrne. Pacientky so známou depresiou alebo depresiou v anamnéze majú byť počas liečby dôkladne sledované. Ak depresia znova dosiahne závažný stupeň, liečba sa má prerušiť.

Substráty CYP2C8

Liek Ysely sa nemá používať u pacientok užívajúcich lieky so substrátom citlivým na CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom (napr. paklitaxel, sorafenib a repaglinid, pozri časť 4.5). Odporúča sa sledovať, či pri súbežnom podávaní s liekom Ysely nedochádza k zvýšeniu nežiaducich reakcií spojených s inými substrátmi CYP2C8.

Upozornenia a opatrenia týkajúce sa ABT

Ak sa súbežne predpisuje ABT, majú sa zväziť všetky upozornenia a opatrenia týkajúce sa ABT.

Laktóza

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C8

Preukázalo sa, že linzagolix u zdravých subjektov zvyšuje priemernú expozíciu repaglinidu (substrát citlivý na CYP2C8) menej ako dvojnásobne. Vzhľadom na riziko zvýšených plazmatických koncentrácií sa má predchádzať súbežnému podávaniu lieku Ysely a liekov, ktoré sa primárne vylučujú metabolizmom CYP2C8 a majú úzky terapeutický index, ako napr. paklitaxel, sorafenib a repaglinid (pozri časť 4.4). Predpisujúcim lekárom sa odporúča sledovať, či sa pri súbežnom podávaní s liekom Ysely nezvýšia nežiaduce reakcie spojené s inými substrátmi CYP2C8.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Nepreukázalo sa, že by linzagolix s ABT alebo bez nej poskytoval antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku, u ktorých existuje riziko otehotnenia, musia počas liečby liekom Ysely používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu.

Gravidita

O používaní linzagolixu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov.

Štúdie na zvieratách preukázali, že expozícia linzagolixu na začiatku gravidity môže zvýšiť riziko skorého zániku gravidity (pozri časť 5.3). Na základe farmakologických účinkov nemožno nežiaduce účinky na graviditu vylúčiť.

Podávanie lieku Ysely počas gravidity je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak sa gravidita potvrdí, liečba sa má prerušiť.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie linzagolixu do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3).

Nie je známe, či sa linzagolix/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov a dojčiat nemožno vylúčiť.

Podávanie lieku Ysely dojčiacim matkám je kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ysely nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Liek Ysely bol skúmaný v pivotných kontrolovaných klinických štúdiách po obdobie 6 mesiacov alebo dlhšie na 1 605 pacientkach. Tieto klinické štúdie zahŕňali pacientky s myómami maternice a pacientky s endometriózou s krátkodobou aj dlhodobou pretrvávajúcim ochorením.

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti zohľadňujú expozíciu lieku Ysely v štyroch pivotných klinických štúdiách fázy 3. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v pivotných klinických štúdiách fázy 3 v populácii s liečbou myómov maternice boli návaly tepla a bolesti hlavy, ktorých frekvencia bola pri vyšších dávkach väčšia a menej častá bola, keď sa súbežne užívala ABT (uvádzané ako „s ABT“). Návaly tepla boli hlásené u 5,2 %; 9,6 %; 10,1 % a 31 % žien liečených dávkami 100 mg s ABT, 200 mg s ABT, 100 mg a 200 mg, v uvedenom poradí. Podobne boli bolesti hlavy hlásené častejšie pri vyšších dávkach a pri podávaní ABT boli hlásené menej často (1,4 %; 2,4 %; 4 % a 6,2 % pri 100 mg s ABT, 200 mg s ABT, 100 mg a 200 mg, v uvedenom poradí).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v populácii s endometriózou liečenou odporúčanou dávkou 200 mg s ABT boli návaly tepla (6,3 %) a bolesti hlavy (5,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie spájané s linzagolixom sú uvedené na základe súhrnných údajov z dvoch pivotných štúdií fázy 3 na účastníčkach s myómami maternice (zahŕňajúcich 828 pacientok, ktoré dostávali linzagolix a 209 pacientok, ktoré dostávali placebo) a dvoch pivotných štúdií fázy 3 na pacientkach s endometriózou (zahŕňajúcich 379 pacientok, ktoré dostávali linzagolix a 189 pacientok, ktoré dostávali placebo) až počas šiestich mesiacov. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 1.

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 sú klasifikované podľa kategórie frekvencie a triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek z pivotných klinických štúdií

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg s ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg s ABT
Psychické poruchy				
Časté	poruchy nálady ^{a/*}	poruchy nálady ^{a/*} znížené libido	poruchy nálady ^{a/*} znížené libido	poruchy nálady ^{a/*}
Menej časté	znížené libido			znížené libido
Poruchy nervového systému				
Časté	bolesť hlavy	bolesť hlavy	bolesť hlavy	bolesť hlavy
Poruchy ciev				
Veľmi časté	návaly tepla		návaly tepla	
Časté		návaly tepla		návaly tepla
Menej časté	hypertenzia	hypertenzia	hypertenzia	hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Časté		nauzea/vracanie bolesť v hornej časti brucha	nauzea/vracanie zápcha	nauzea/vracanie
Menej časté	bolesť v hornej časti brucha		bolesť v hornej časti brucha	zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest				
Časté	zvýšené hladiny pečerých enzýmov	zvýšené hladiny pečerých enzýmov	zvýšené hladiny pečerých enzýmov	zvýšené hladiny pečerých enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Časté	hyperhidróza		hyperhidróza nočné potenie	
Menej časté	nočné potenie			nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Časté	bolesť kĺbov	znížená hustota minerálov v kostiach*	bolesť kĺbov znížená hustota minerálov v kostiach*	
Menej časté	hustota minerálov v kostiach*			bolesť kĺbov hustota minerálov v kostiach*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
Časté	vaginálne krvácanie ^{b/*} bolesť v panve zmena vzorca menštruačného krvácenia ^{c/*}	vaginálne krvácanie ^{b/*} bolesť v panve	vaginálne krvácanie ^{b/*} bolesť v panve vulvovaginálna suchosť	vaginálne krvácanie ^{b/*} bolesť v panve zmena vzorca menštruačného krvácenia ^{c/*}
Menej časté	vulvovaginálna suchosť	vulvovaginálna suchosť zmena vzorca menštruačného krvácenia ^{c/*}	zmena vzorca menštruačného krvácenia ^{c/*}	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Časté	asténia			
Menej časté			asténia	asténia

ABT – estradiol 1 mg a noretisterón-acetát 0,5 mg tableta raz denne

*Ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.4 a/alebo 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií.

^aPoruchy nálady zahŕňajú hlásenia o zmenách nálady, afektívnej labilitě, emočnej poruche, podráždenosti, zmenenej nálaďe, úzkosti, panických atakoch, nervozite, depresii, depresívnej nálaďe.

^bVaginálne krvácanie zahŕňa hlásenia vaginálneho krvácania, metrorágie, menorágie, menometrorágie a krvácania z maternice.

^cZmena vzorca menštruačného krvácania zahŕňa hlásenia oneskorenej menštruácie, nepravidelnej menštruácie a amenorey.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy nálady

Medzi najčastejšími nežiaducimi reakciami v rámci porúch nálady boli oznamované zmeny nálady, ktoré boli hlásené až u 2,5 % subjektov vo všetkých skupinách užívajúcich dávky linzagolixu.

Afektívna labilita a úzkosť boli hlásené u 0,6 % subjektov užívajúcich linzagolix. Úzkosť bola hlásená len v skupinách s 200 mg linzagolixu s ABT alebo bez ABT. Hlásenia o depresii a depresívnej nálaďe boli zriedkavé. V klinických štúdiách fázy 2 alebo fázy 3 nehlásili depresiu alebo depresívnu nálaďu viaceré ako dve účastníčky v každej z liečených skupín s linzagolixom. Konkrétne odporúčania sú uvedené v časti 4.4.

Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Bolo hlásené asymptomatické zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, najmä alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (ALT a AST). Väčšina zvýšení bola nízkeho stupňa a počas pokračujúcej liečby sa hodnoty zvyčajne vrátili na normálnu úroveň. Incidencia zvýšenia hladín ALT a/alebo AST v skupinách s linzagolixom bola nižšia ako 3 %. Približne u 1 % subjektov sa hladiny ALT/AST zvýšili najmenej na trojnásobok ULN, pričom najvyšší nárast bol hlásený pri užívaní linzagolixu v dávke 200 mg alebo linzagolixu 200 mg s ABT. Nebolo pozorované žiadne súbežné zvýšenie hladiny bilirubínu. Konkrétne odporúčania sú uvedené v časti 4.4.

Zmeny hustoty minerálov v kostiach

V liečenej populácii s myómami maternice:

Účinok linzagolixu na BMD sa posudzoval vyšetrením pomocou snímok DXA. V dvoch klinických štúdiách fázy 3 boli zaznamenané zmeny BMD závislé od dávky a času. Súbežné podávanie ABT zmiernilo zníženie BMD (pozri tabuľku 2).

Zmeny BMD boli najvýraznejšie pri dávke 200 mg; po šiestich mesiacoch liečby bol pozorovaný priemerný pokles v BMD drierkovej chrbtice oproti východiskovej hodnote > 3 % a > 8 % u 55 %, resp. 4 % pacientok.

Po 12 mesiacoch liečby linzagolixom bol pozorovaný priemerný pokles v BMD drierkovej chrbtice oproti východiskovej hodnote > 3 % a > 8 % u 38 %, resp. 7 % pri dávke 100 mg, 16 %, resp. 0 % pri dávke 100 mg s ABT a 27 %, resp. 1 % pri dávke 200 mg s ABT pacientok.

Liečená populácia s endometriózou:

Po 6 mesiacoch liečby linzagolixom v odporúčanej dávke 200 mg s ABT bol pozorovaný priemerný pokles v BMD drierkovej chrbtice oproti východiskovej hodnote > 3 % a > 8 % u 14 %, resp. 0 % pacientok. Po 12 mesiacoch liečby linzagolixom v dávke 200 mg s ABT bol pozorovaný priemerný pokles v BMD drierkovej chrbtice oproti východiskovej hodnote > 3 % a > 8 % u 27 %, resp. 2 % pacientok (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Podiel pacientok so zmenou BMD driekovej chrbtice oproti východiskovej hodnote o > 3 % a > 8 % po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch liečby v štúdiách PRIMROSE 1 a 2 a EDELWEISS 3 a 6

	PRIMROSE 1 a 2				EDELWEISS 3 a 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg s ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg s ABT	Linzagolix 200 mg s ABT
6 mesiacov liečby					
Percento subjektov (%) s BMD CfB > 3 % / > 8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 mesiacov liečby					
Percento subjektov (%) s BMD CfB > 3 % / > 8 %	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 20

ABT – estradiol 1 mg a noretisterón-acetát 0,5 mg tableta raz denne, CfB – zmena oproti východiskovej hodnote (change from baseline)

* Podávanie linzagolixu 200 mg sa skúmalo najviac 6 mesiacov.

Šesť mesiacov po ukončení liečby bolo v liečených populáciách s myómami maternice aj s endometriózou zaznamenané zvýšenie BMD, čo poukazuje na čiastočnú obnovu. Konkrétne odporúčania sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4. Podrobné informácie o znížení BMD sú uvedené v časti 5.1.

Vaginálne krvácanie

Počas liečby linzagolixom bolo hlásené vaginálne krvácanie (zahŕňajúce hlásenia vaginálneho krvácania, krvácania z maternice, metrorágie, menorágie a menometrorágie). V štúdiách na pacientkách s myómami maternice boli najčastejšími nežiaducimi reakciami vaginálne krvácanie, metrorágia a menorágia, ktoré boli hlásené u 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) a 5 (0,6 %) subjektov liečených linzagolixom, v uvedenom poradí. Vaginálne krvácanie bolo hlásené častejšie u subjektov v skupinách s dávkami linzagolixu 100 mg a 200 mg s ABT (do 2,4 %) v porovnaní so skupinami bez ABT (1 %). Metrorágia bola hlásená u 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) a 4 (1,9 %) subjektov v skupinách s dávkami 100 mg, 100 mg s ABT, 200 mg a 200 mg s ABT, v uvedenom poradí, a menorágia bola hlásená u 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) a 1 (0,5 %) subjektov v skupinách s dávkami linzagolixu 100 mg, 100 mg s ABT, 200 mg a 200 mg s ABT, v uvedenom poradí.

V štúdiách profilu bezpečnosti na účastníkach s endometriózou sa potvrdili vyššie uvedené zistenia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania.

V prípade predávkovania sa pacientky majú pozorne sledovať a má sa im poskytnúť symptomatická a podporná liečba.

U žien, ktoré užívajú liečebné režimy so súbežnou ABT, môže predávkovanie estrogénom a progestínom spôsobiť príznaky súvisiace s hormónmi, okrem iného nevoľnosť, vracanie, citlivosť prsníkov, bolesť brucha, ospalosť, únavu a krvácanie z vysadenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty hormónov uvoľňujúcich gonadotropín, ATC kód: H01CC04.

Mechanizmus účinku

Linzagolix je selektívny nepeptidový antagonista receptora pre hormón uvoľňujúci gonadotropín (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), ktorý inhibuje endogénnu signalizáciu GnRH tak, že sa kompetitívne viaže na receptory GnRH v hypofýze, čím moduluje os hypotalamus – hypofýza – gonády (hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG axis), .

Farmakodynamické účinky

Účinky na hypofýzu a ovariálne hormóny

Podávanie linzagolixu vedie k supresii luteinizačného hormónu a hormónu stimulujúceho folikuly, ktorá je závislá od dávky, čo vedie k zníženiu koncentrácií estradiolu a progesterónu v krvi.

Liečená populácia s myómami maternice:

V štúdiách fázy 3 sa pri dávke 200 mg linzagolixu od 4 do 24 týždňov pozorovala úplná supresia estradiolu v sére (medián < 20 pg/ml). Čiastočná supresia sa od 4 do 52 týždňov pozorovala pri dávkach linzagolixu 100 mg, 100 mg so súbežnou ABT (označované ako „s ABT“) a 200 mg s ABT, s mediánom hladiny estradiolu v sére v rozsahu 20 až 60 pg/ml. Hladiny progesterónu sa zachovali na úrovni $\leq 3,1$ ng/ml u 83 % žien užívajúcich linzagolix 200 mg počas 24 týždňov a 68 % žien užívajúcich linzagolix 100 mg počas 52 týždňov a približne 90 % žien užívajúcich linzagolix 100 mg s ABT alebo 200 mg s ABT počas 52 týždňov.

Liečená populácia s endometriózou:

Medián hladiny estradiolu v sére u účastníčok dostávajúcich dávku 200 mg súbežne s ABT bol v rozpätí od 20 do 60 pg/ml.

Elektrofyziológia srdca

V jednej randomizovanej, placebom a pozitívne kontrolovanej, otvorenej, prekríženej QTc štúdii s jedinou dávkou sa hodnotil účinok linzagolixu na QTc interval. Štyridsaťosem zdravých žien dostalo 200 mg dávku linzagolixu (terapeutická cieľová expozícia), 700 mg dávku linzagolixu (supraterapeutická cieľová expozícia), 400 mg dávku moxifloxacínu (pozitívna kontrola) alebo placebo s vhodným vymývaním (washout). Pri dávkach linzagolixu 200 mg a 700 mg sa zistil nevýznamný účinok na predĺženie intervalu QT korigovaného vzhľadom na srdcovú frekvenciu s maximálnym pozorovaným priemerom 3 hodiny po podaní dávky 8,34 ms (90 % CI 6,44 – 10,23) a 9,92 ms (90 % CI 8,03 – 11,81), v uvedenom poradí. Na základe rozsahu predĺženia intervalu QTc, modelovania následného účinku koncentrácie a podintervalu QT (JTpeakc) sa pozorované účinky nepovažujú za klinicky významné. Najvyššia predpokladaná koncentrácia v ustálenom stave v štúdii QT bola odhadnutá u zdravých subjektov bez prihliadnutia na zvýšenie expozície neviazanému linzagolixu v dôsledku existujúcich porúch (pozri časť 5.2).

Zmeny lipidových parametrov

Hladiny lipidov (HDL, LDL a celkového cholesterolu a triglyceridov) nalačno sa hodnotili každé tri mesiace od začiatku liečby linzagolixom až do troch mesiacov po liečbe. Vo všetkých skupinách s linzagolixom došlo k zvýšeniu hladiny LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridov (v prípade LDL to bolo zvyčajne o menej ako 15 % a v prípade triglyceridov o menej ako 20 %) a toto zvýšenie bolo zvyčajne vyššie v prípade režimov s linzagolixom samotným. Zvýšenia boli zrejmé od 12. týždňa a lipidové parametre sa vo všeobecnosti stabilizovali po 52 týždňoch liečby. Po zastavení liečby linzagolixom vykazovali hladiny lipidov známky návratu k východiskovej hodnote do 12 týždňov po

zastavení liečby, ale aj tak zostali v porovnaní s východiskovou hodnotou mierne zvýšené (pozri časť 4.4).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečená populácia s myómami maternice:

Účinnosť lieku Yselty sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3, PRIMROSE 1 s 511 ženami a PRIMROSE 2 s 501 ženami. Štúdia PRIMROSE 1 sa uskutočnila v USA a štúdia PRIMROSE 2 sa uskutočnila predovšetkým v Európe, pričom asi 10 % subjektov bolo z USA. Štúdie mali v podstate rovnaký dizajn: liečba trvala 52 týždňov a sledovanie po liečbe 24 týždňov. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti ani bezpečnosti liečby dlhšej ako 52 týždňov.

Spôsobilé pacientky mali silné menštruačné krvácanie (heavy menstrual bleeding, HMB: menštruačná strata krvi [menstrual blood loss, MBL] > 80 ml/cykus) a myomatózna maternica s najmenej jedným myómom ≥ 2 cm potvrdeným ultrazvukom a bez myómu > 12 cm. MBL sa merala alkalickou hematinovou metódou.

Priemerný vek žien bol 42 rokov (rozpätie od 20 do 58 rokov) a priemerný index telesnej hmotnosti bol $29,9 \text{ kg/m}^2$ (rozpätie od 16,8 do 58,6). Približne 34,5 % žien boli černošky, 63,5 % belošky a 2 % inej rasy. Najčastejšie hlásenými príznakmi okrem HMB boli bolesť brucha (67,9 % žien), tlak v bruchu (52,5 %), menštruácia trvajúca dlhšie ako zvyčajne (50,4 %), bolesť v dolnej časti chrbta (50,2 %), zvýšená frekvencia močenia (34,5 %) a bolesť pri pohlavnom styku (27,7 %). Medián objemu maternice bol 241 cm^3 (rozpätie 32 až $2\,075 \text{ cm}^3$) a medián objemu myómov bol 53 cm^3 (rozpätie 0 až $1\,142 \text{ cm}^3$). Takmer všetky ženy (99,7 %) mali aspoň jeden myóm ≥ 2 cm dlhý a 97,5 % malo klasifikáciu FIGO od 1 do 6.

Subjekty boli randomizované do jednej z piatich možností liečby: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg so súbežnou ABT (estradiol 1 mg/noretisterón-acetát 0,5 mg, označované ako „s ABT“) alebo Yselty 200 mg s ABT, pričom všetky sa užívali jedenkrát denne. Subjekty randomizované do skupiny dostávajúcej placebo alebo liek Yselty v dávke 200 mg prešli na liečbu liekom Yselty v dávke 200 mg s ABT po 24 týždňoch, s výnimkou štúdie PRIMROSE 1, v ktorej 50 % subjektov dostávajúcich placebo pokračovalo v liečbe placebom až do 52 týždňov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola odpoveď definovaná ako $\text{MBL} \leq 80 \text{ ml}$ a ≥ 50 % zníženie oproti východiskovej hodnote počas posledných 28 dní pred 24. týždňom. Liečba liekom Yselty s ABT alebo bez nej viedla v 24. Týždni k vyššiemu podielu žien so zníženou MBL v porovnaní s placebom. Na liečbu odpovedalo 56,4 %; 66,4 %; 71,4 % a 75,5 % subjektov, ktorým sa podával liek Yselty 100 mg, 100 mg s ABT, 200 mg a 200 mg s ABT v uvedenom poradí v štúdii PRIMROSE 1 a 56,7 %; 77,2 %; 77,7 % a 93,9 % subjektov v uvedenom poradí v štúdii PRIMROSE 2 (tabuľka 3). V 52. týždni na liečbu odpovedalo 57,4 %; 79,9 % a 87,9 % subjektov, ktorým sa podával liek Yselty 100 mg, 100 mg s ABT a 200 mg s ABT v uvedenom poradí v štúdii PRIMROSE 1 a 53,2 %; 91,3 % a 91,6 % subjektov v uvedenom poradí v štúdii PRIMROSE 2.

Tabuľka 3: Subjekty, ktoré odpovedali na liečbu (ženy so zníženou menštruačnou stratou krvi) po 24 týždňoch liečby

Štúdia	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Yselty				Placebo	Yselty			
Liečba		100 m g	100 m g + ABT	200 m g	200 m g + ABT		100 m g	100 m g + ABT	200 m g	200 m g + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Percentuálny podiel (95 % CI)	35,0 (25,8; 45,0)	56,4 (45,8; 66,6)	66,4 (56,6; 75,2)	71,4 (61,8; 79,8)	75,5 (66,0; 83,5)	29,4 (20,8; 39,3)	56,7 (46,3; 66,7)	77,2 (67,8; 85,0)	77,7 (68,4; 85,3)	93,9 (87,1; 97,7)

subjektov odpovedajúc ich na liečbu ^{1, 2}										
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

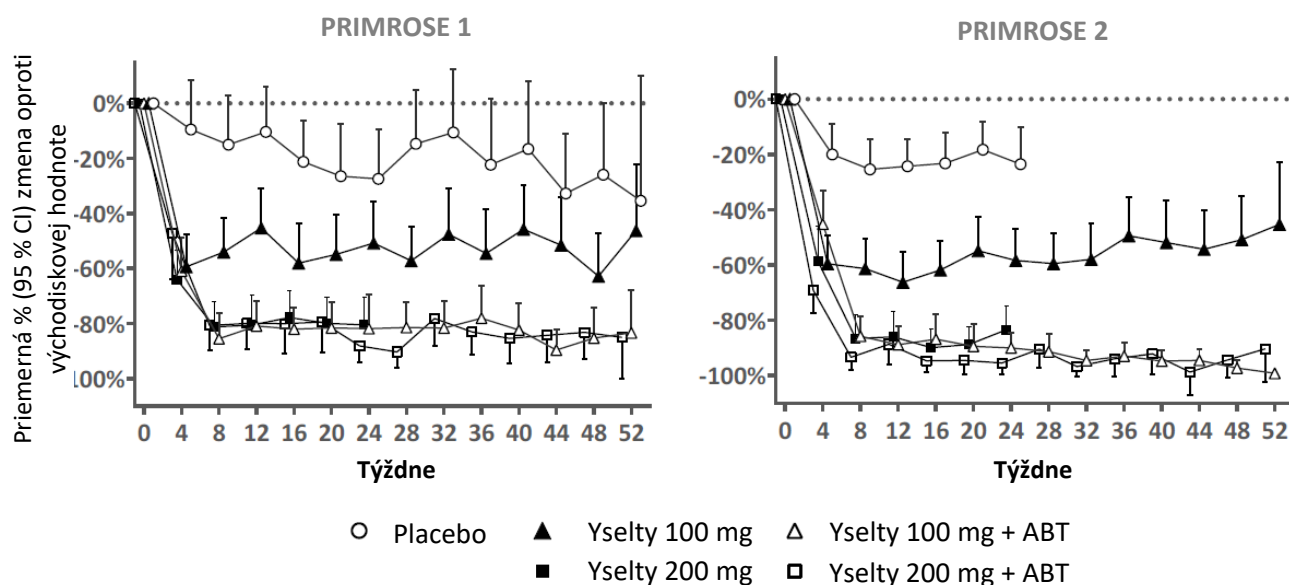
¹ Subjekty odpovedajúce na liečbu boli ženy s MBL ≤ 80 ml a ≥ 50 % znížením oproti východiskovej hodnote.

² Clopperov-Pearsonov 95 % CI, hodnoty $p \leq 0,003$ pre pomer pravdepodobnosti k placebo podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu s rasou ako stratifikačným faktorom.

ABT – estradiol 1 mg/noretisterón-acetát 0,5 mg

Priemerné percentuálne zníženie MBL v priebehu času je znázornené na obrázku 1. Pri liečbe liekom Yselty v dávke 100 mg sa dosiahol maximálny účinok v podobe približne 60 % zníženia MBL do 4 týždňov. Pri liečbe liekom Yselty 100 mg s ABT alebo 200 mg s ABT alebo bez ABT sa dosiahol maximálny účinok v podobe približne 80 % až 95 % zníženia MBL do 8 týždňov. Tieto zníženia sa zachovali až 52 týždňov.

Obrázok 1: Priemerná percentuálna zmena menštruačnej straty krvi za každé 28-dňové obdobie do 52. týždňa



V obidvoch pivotných štúdiách fázy 3 boli po 24 týždňoch v skupinách s dávkami lieku Yselty v porovnaní s placebom (tabuľka 4) pozorované zlepšenia v sekundárnych cieľových ukazovateľoch vrátane zvýšeného podielu žien, ktoré dosiahli amenoreu, znížené skóre bolesti, vyššie hladiny hemoglobínu u anemických pacientok (< 12 g/dl na začiatku) a zvýšené skóre kvality života súvisiaceho so zdravím. Tieto zlepšenia boli výraznejšie pri použití lieku Yselty 200 mg (s ABT alebo bez ABT) a lieku Yselty 100 mg s ABT v porovnaní s liekom Yselty 100 mg.

Zlepšenia v sekundárnych cieľových parametroch po 24 týždňoch sa zvyčajne zachovali po 52 týždňoch v skupinách s liekom Yselty 100 mg s ABT a bez ABT a v skupine s liekom Yselty 200 mg s ABT. Objemy maternice a myómov sa po 24 týždňoch výrazne a konzistentne znížili len v skupine užívajúcej liek Yselty 200 mg bez ABT. V štúdiách PRIMROSE 1 a 2 sa objem maternice znížil o 31 % a 43 % a objem myómov sa znížil o 43 % a 49 % v uvedenom poradí. Keď bola pridaná ABT po 6 mesiacoch liečby liekom Yselty 200 mg bez ABT, priemerné objemy maternice a myómov sa zvýšili smerom k východiskovým objemom.

Tabuľka 4: Sekundárne cieľové ukazovatele po 24 týždňoch

Štúdia	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Ysely				Placebo	Ysely			
		100 m g	100 m g + ABT	200 m g	200 m g + ABT		100 m g	100 m g + ABT	200 m g	200 m g + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Percentuálny podiel žien s amenoreou (95 % CI) ¹	21,4 (13,9; 30,5)	38,3 (28,5; 48,9)	42,1 (32,6; 52,0)	60,0 (50,0; 69,4)	57,8 (47,7; 67,6)	11,8 (6,2; 19,6)	34,0 (24,7; 44,3)	63,4 (53,2; 72,7)	70,9 (61,1; 79,4)	80,6 (71,4; 87,9)
Priemerná zmena hladín hemoglobínu oproti východiskovej hodnote – g/dl (SD, 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)
Odhadovaná priemerná zmena skóre bolesti (95 % CI) ³ oproti východiskovej hodnote	-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)
Odhadovaný priemerný pomer objemu maternice k východiskovej hodnote(95 % CI)	1,02 (0,91; 1,15)	0,83 (0,74; 0,94)	1,06 (0,94; 1,20)	0,69 (0,62; 0,77)	0,92 (0,82; 1,03)	1,04 (0,92; 1,17)	0,85 (0,75; 0,96)	0,88 (0,77; 0,99)	0,57 (0,50; 0,64)	0,80 (0,71; 0,91)
Odhadovaný priemerný pomer objemu myómov k východiskovej hodnote(95 % CI)	0,95 (0,75; 1,19)	0,75 (0,60; 0,94)	0,98 (0,77; 1,24)	0,57 (0,46; 0,70)	0,88 (0,70; 1,09)	1,04 (0,84; 1,29)	0,85 (0,68; 1,06)	0,93 (0,75; 1,17)	0,51 (0,41; 0,63)	0,79 (0,63; 0,99)
Odhadovaná priemerná zmena skóre HRQL (95 % CI) ⁴ oproti východiskovej hodnote	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 Amenorea bola definovaná ako negatívny nález menštruačnej krvi alkalickou hematínovou metódou (nezahŕňalo špinenie alebo MBL < 1 až 3 ml) počas 35 dní a do konca liečby počas až 24 týždňov.

² U žien s východiskovou anémiou (hladina hemoglobínu < 12 g/dl) „n“ predstavuje počet žien s nechýbajúcimi údajmi po 24 týždňoch.

³ Bolesť sa posudzovala pomocou numerickej hodnotiacej stupnice (NRS) od 0 do 10.

⁴ Skóre kvality života súvisiacej so zdravím (Health-Related Quality of Life, HRQL) je súčasťou schváleného dotazníka Príznaky myómu maternice – kvalita života (Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life, UFS-QoL). Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre znamená lepšiu kvalitu života súvisiacu so zdravím. Východiskové skóre bolo približne 40. ABT – estradiol 1 mg/noretisterón-acetát 0,5 mg; SD – štandardná odchýlka, CI – interval spoľahlivosti (confidence interval)

Hustota minerálov v kostiach

Minerálna hustota kostí sa hodnotila vyšetrenia pomocou snímok DXA na začiatku liečby, počas liečby (24. a 52. týždeň) a 6 mesiacov po skončení liečby (76. týždeň). Subjekty s významným rizikom vzniku osteoporózy, s osteoporózou v anamnéze, s preukázanou osteoporózou alebo iným metabolickým ochorením kostí alebo známou osteoporózou alebo iným metabolickým ochorením kostí boli zo skúšaní PRIMROSE 1 a PRIMROSE 2 vylúčené.

Priemerné percentuálne zníženie BMD pozorované po 24 a 52 týždňoch bolo závislé od dávky a času a zmiernené súbežnou ABT (tabuľka 5).

Po 24 týždňoch bola zmena BMD najvýraznejšia u žien s úplnou supresiou estradiolu s liekom Yselty v dávke 200 mg (-3,70 %). V tomto režime sa nepokračovalo dlhšie ako 6 mesiacov (pozri časť 4.2). Uvedené zmeny boli menej výrazné u žien, ktoré podstúpili iné režimy: -1,99 % s liekom Yselty 100 mg, -0,96 % s liekom Yselty 100 mg s ABT a -1,13 % s liekom Yselty 200 mg s ABT.

Po 52 týždňoch priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote naznačovali menšiu mieru zníženia BMD: -2,36 % s liekom Yselty 100 mg, -0,93 % s liekom Yselty 100 mg s ABT a -1,61 % s liekom Yselty 200 mg s ABT. Úroveň zníženia BMD v dôsledku liečby v tejto populácii, ktorá sa považuje za klinicky významnú, nie je presne stanovená a závisí od konkrétnej ženy, avšak vo všeobecnosti zníženia BMD na úrovni približne 3 % alebo viac sa majú pozorne preskúmať a monitorovať. Pri posudzovaní zníženia BMD u konkrétnej ženy je nevyhnutné zvážiť východiskovú hodnotu BMD, vek a celkový profil rizika osteoporózy u konkrétnej ženy, ako aj pomer prínosu a rizík pokračovania v liečbe.

Po 24 týždňoch od ukončenia liečby došlo u väčšiny pacientok k úplnému alebo čiastočnému obnoveniu BMD driekovej chrbtice: 53 % s liekom Yselty 100 mg, 52 % s liekom Yselty 100 mg s ABT a 64 % s liekom Yselty 200 mg s ABT v štúdiu PRIMROSE 1 a 59 % s liekom Yselty 100 mg, 80 % s liekom Yselty 100 mg s ABT a 67 % s liekom Yselty 200 mg s ABT v štúdiu PRIMROSE 2.

Rozsah a miera zníženia BMD pri liečbe žien dlhšej ako 12 mesiacov nie je v súčasnosti známa.

Tabuľka 5: Priemerná percentuálna zmena BMD driekovej chrbtice oproti východiskovej hodnote (CfB) po 24 a 52 týždňoch liečby v štúdiách PRIMROSE 1 a 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg + ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg + ABT
24 týždňov liečby					
Počet subjektov	130	121	122	138	127
Priemerná percentuálna CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
95 % CI	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 týždňov liečby					
Počet subjektov	19	93	84	-	97
Priemerná percentuálna CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
95 % CI	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Liek Yselty 200 mg sa skúmal po dobu 6 mesiacov.

** V štúdiu PRIMROSE 1 sa placebo podávalo až 12 mesiacov.

Liečená populácia s endometriózou:

Účinnosť lieku Yselty bola hodnotená v jednej randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdiu fázy 3, Edelweiss 3, zahŕňajúcej 484 žien, ktoré boli liečené až 6 mesiacov. Spomedzi nich pokračovalo 356 žien do rozšírenej klinickej štúdie Edelweiss 6, počas ktorej dostávali liečbu ďalších 6 mesiacov. Po liečbe počas 6-mesačného obdobia následného sledovania bez liečby, bolo hodnotené pretrvávanie účinnosti dlhodobej liečby.

Táto štúdia sa uskutočnila najmä v Európe, a približne 10 % účastníkov bolo zo Spojených štátov.

Spôsobilé pacientky pozostávali z premenopauzálnych žien vo veku od 18 do 49 rokov (vrátane) s chirurgicky potvrdenou endometriózou panvy a so stredne závažnou až závažnou endometriózou spojenou s bolesťou.

Priemerný vek týchto žien bol 34,9 roka a priemerný index BMI bol 24,27 kg/m² (rozpätie od 17,4 do 52,8).

Približne 98,6% zúčastnených žien boli belošky.

Priemerný čas od diagnostikovania endometriózy lekárom bol 5,2 (4,24) roka. Najčastejšie hláseným príznakom okrem bolesti v oblasti panvy, bola dyspareunia (88,0 %), dyschézia (51,0 %) a dysúria (26 %). Pri východiskovom stave sa u 30 % pacientok prejavovala adenomyóza a u 18,2 % retrovaginálne ložiská endometriózy.

Väčšina populácie štúdie EDELWEISS 3 udávala, že pred zaradením do štúdií EDELWEISS v minulosti podstúpila operácie/výkony na liečbu endometriózy. Predchádzajúca lekárska liečba pozostávala z analgetík na bolesť v oblasti panvy vrátane opioidov. Medzi najčastejšie udávané farmakoterapie na liečbu endometriózy patrili dienogest, perorálna hormonálna antikoncepcia a agonisty GnRH.

Účastníčky boli randomizované do 3 skupín dostávajúcich: placebo (N=162), Ysely 75 mg (N=160), Ysely 200 mg súbežne s ABT (estradiol 1 mg / noretisterón-acetát 0,5 mg, označované ako „s ABT“) (N=162), všetky užívané jedenkrát denne. Účastníčky, začínajúce v rozšírenej štúdií na obdobie ďalších 6 mesiacov pokračovali v rovnakom liečebnom režime v skupinách s dávkou 75mg a dávkou 200mg s ABT, ale účastníčky randomizované do skupiny dostávajúcej placebo boli opakovane randomizované v pomere 1:1 do skupiny dostávajúcej Ysely 75 mg alebo Ysely 200 mg s ABT. Následne všetky účastníčky podstúpili dodatočné obdobie sledovania po liečbe bez liečiva na hodnotenie pretrvávania účinnosti dlhodobej liečby.

Dva združené primárne koncové ukazovatele predstavovali klinicky významné zníženie dysmenorey (DYS) a nemenštruačnej panvovej bolesti (non menstrual pelvic pain, NMPP) za posledných 28 dní randomizovanej liečby do návštevy v 3. mesiaci, spolu so stabilným alebo zníženým používaním analgetík, čo bolo stanované ako zníženie o 1,10 alebo vyššie oproti východiskovej bolesti pri dysmenoree a zníženie o 0,80 alebo vyššie oproti východiskovej bolesti pre nemenštruačnú panvovú bolesť, ktoré boli pomocou elektronického denníka hodnotené na verbálnej hodnotiacej stupnici (verbal rating scale, VRS) od 0 (žiadna bolesť) do 3 (závažná bolesť).

Liečba liekom Ysely 200 mg s ABT preukázala štatisticky významné zníženie oboch primárnych ukazovateľov DYS a NMPP so stabilným alebo zníženým používaním analgetík (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Zníženie DYS a NMPP (VRS) v 3., 6. a 12. mesiaci – analýza terapeutickkej odpovede (Edelweiss 3, FAS a Edelweiss 6, TEAS)

Štúdia	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	3. mesiac		6. mesiac		12. mesiac
Liečba	Placebo	LGX 200 mg + ABT	Placebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
Nobs	159	156	115	122	111
Terapeutická odpoveď pre DYS					
účastníčky s odpoveďou v %	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR oproti placebu	-	8,80	-	12,98	-
97,5 % CI	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Terapeutická odpoveď pre NMPP*					

účastníčky s odpoveďou v %	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR oproti placebo	-	2,01	-	2,13	-
97,5 % CI	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = add-back terapia, DYS = dysmenorea, LGX = linzagolix, NMPP = nemenštruačná panvová bolesť, VRS = verbálna hodnotiaci stupnica, Nobs = pacientky s pozorovanými údajmi v danom časovom bode, OR = pomer pravdepodobnosti; CI = interval spoľahlivosti.

*Zníženie o 1,1 pre DYS / o 0,8 pre NMPP v priemernom skóre panvovej bolesti za posledných 28 dní pred 3. mesiacom alebo do ukončením, a stabilné alebo znížené použitie analgetík na endometriózu v tých istých kalendárnych dňoch.

Štatisticky významné zníženie bolo pozorované pre nasledujúce sekundárne koncové ukazovatele v 6. mesiaci v skupine LGX 200 mg s ABT v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo: DYS (VRS), NMPP (VRS), dyschézia (NRS), celková panvová bolesť, OPP (NRS), a schopnosť vykonávať bežné denné činnosti, meraná pomocou rozsahu bolesti EHP-30 (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Súhrn analýz sekundárnych koncových ukazovateľov v 6. mesiaci

Koncové ukazovatele	Placebo (N=162)	LGX 200 mg + ABT (N=162)	
	LSM (95 % CI)	LSM (95 % CI)	rozdiel oproti placebo (97.5 % CI)
Zmena oproti VH v DYS (VRS)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
Zmena oproti VH v NMPP (VRS)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
Zmena oproti VH v dyschézii (NRS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
Zmena oproti VH v OPP (NRS)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
Zmena oproti rozsahu bolesti EHP-30	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

VH = východisková hodnota, DYS = dysmenorea, NMPP = nemenštruačná panvová bolesť, NRS = numerická hodnotiaci stupnica; OPP = celková panvová bolesť; VRS = verbálna hodnotiaci stupnica, EHP-30 = Endometriosis Health Profile-30, LGX = linzagolix, LSM = priemer najmenších štvorcov

Skóre bolo vypočítané ako priemer denných hodnotení za posledných 28 dní pred 6. mesiacom alebo ukončením.

Pretrvávajúce účinnosti bolo hodnotené v skupine s linzagolixom 200 mg s ABT, pretože tieto účastníčky pokračovali v tom istom dávkovacom režime medzi 6. a 12. mesiacom.

Hustota minerálov v kostiach

Hustota minerálov v kostiach (BMD) bola vyšetrená pomocou snímok DXA počas liečby (v 6. a 12. mesiaci) a 6 mesiacov po ukončení liečby. Účastníčky s významným rizikom osteoporózy, s osteoporózou v anamnéze, so známou osteoporózou alebo inou metabolickou chorobou kostí, boli z týchto klinických štúdií vylúčené.

Pre odporúčaný dávkovací režim linzagolixu 200 mg s ABT bola priemerná zmena BMD v lumbálnej chrbtici z východiskovej hodnoty na hodnotu v 6. mesiaci -0,79 %. Z účastníčok s dostupnými výsledkami DXA vo východiskovom období a v 12. mesiaci bola percentuálna zmena zodpovedajúca tomuto obdobiu -1,10 % (tabuľka 8).

Tabuľka 8: Priemerná percentuálna zmena v BMD lumbálnej chrbtice z východiskovej hodnoty v 6. a 12. mesiaci

	EDELWEISS 3 a 6	
	Placebo N = 162	LGX 200 mg + ABT N = 162
6 mesiacov liečby		
Počet účastníčok	123	132
Priemerná percentuálna zmena oproti VH	0,77	-0,79
95 % CI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 mesiacov liečby		
Počet účastníčok	-	86
Priemerná percentuálna zmena oproti VH	-	-1,10
95 % CI	-	-1,79; -0,41

LGX = linzagolix

VH = východisková hodnota

Účinky na endometrium

V štúdiách fázy 3 boli v rámci hodnotenia bezpečnosti u podskupiny pacientok vykonané biopsie endometria na začiatku liečby, v 24. a 52. týždni. Výsledky nevyvolali žiadne obavy týkajúce sa bezpečnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Ysely vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe endometriózy a leiomyómu maternice (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednej dávky 100 mg alebo 200 mg sa linzagolix rýchlo absorbuje, pričom C_{max} nastáva približne 2 hodiny po podaní. Linzagolix vykazuje dávkovo lineárnu farmakokinetiku a nevykazuje žiadnu relevantnú akumuláciu v ustálenom stave.

Zdá sa, že podávanie linzagolixu (200 mg) s jedlom s vysokým obsahom tuku oddialilo a mierne znížilo maximálne koncentrácie v plazme, čo je v súlade s oneskoreným vyprázdnením žalúdka po jedle s vysokým obsahom tuku, rozsah expozície to však neovplyvnilo. Táto skutočnosť sa nepovažuje za klinicky významnú.

Distribúcia

Linzagolix sa vo veľkej miere viazal (> 99 %) na plazmatické proteíny, najmä na albumín, a neprenikol do červených krviniek. Distribučný objem (V_d/F) po siedmich po sebe nasledujúcich dňoch perorálneho podávania linzagolixu v dávke 100 mg bol 11,067 l (CV: 20,4 %) a v dávke 200 mg 11,178 l (CV: 11,8 %).

Biotransformácia

Pri profilácii metabolitov a identifikácii linzagolixu bolo kvantifikovaných až 7 metabolitov v plazme, moči a stolici. Prevládajúcou zložkou v profiloch ľudskej plazmy bol nezmenený linzagolix. Podobne Linzagolix prevládal v moči a bol jednou z hlavných zložiek v stolici. Všetky metabolity v plazme boli prítomné na úrovni menej ako 10 % celkovej expozície súvisiacej s linzagolixom.

Eliminácia

Po viacerých dávkach linzagolixu bol $t_{1/2}$ linzagolixu približne 15 hodín. Linzagolix sa vylučoval najmä močom a približne jedna tretina bola vylúčená stolicou. Po podaní viacerých dávok 100 mg a 200 mg linzagolixu bol geometrický priemer zjavného klírensu (CL/F) linzagolixu 0,522 l/h (CV: 20,1 %) a 0,499 l/h (CV: 15,2 %), v uvedenom poradí.

Osobitné populácie

Z farmakokinetickej analýzy populácie vyplýva, že vek nemá na expozíciu linzagolixu významný vplyv. V analýze sa ukázalo, že u subjektov černošskej rasy došlo v porovnaní so subjektmi bielej rasy k poklesu CL/F o 22,5 %, avšak bezpečnostný profil linzagolixu u subjektov černošskej a bielej rasy bol podobný.

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie sa zistilo, že hmotnosť ovplyvňuje farmakokinetiku linzagolixu. CL/F u pacientok s hmotnosťou 52,7 kg (5. percentil) sa predpokladal asi o 19,2 % nižší a u pacientok s hmotnosťou 112 kg (95. percentil) asi o 42 % vyšší ako u pacientok s hmotnosťou 70 kg. Analýzy údajov o podskupinách z pivotných štúdií fázy 3 však nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely, pokiaľ ide o bezpečnosť a účinnosť, a úprava dávky sa neodporúča.

Porucha funkcie pečene

V klinickej štúdii vykonanej u žien s poruchou funkcie pečene (mierna: trieda A podľa Childa-Pugha, stredne závažná: trieda B podľa Childa-Pugha a závažná: trieda C podľa Childa-Pugha) sa po podaní jednej 200 mg dávky linzagolixu nezistil významný účinok na celkovú plazmatickú expozíciu linzagolixu. Neviazaná frakcia linzagolixu nebola miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene ovplyvnená. U pacientok s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky lieku Ysely nevyžaduje (pozri časť 4.2). Ysely sa nemá používať u žien so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), keďže boli zaznamenané dvoj- až trojnásobne vyššie stredné expozície neviazanému linzagolixu (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

V klinickej štúdii vykonanej u žien s poruchou funkcie obličiek (mierna, stredne závažná, závažná a konečné štádium ochorenia obličiek), v ktorej sa rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) posudzovala pomocou klírensu kreatínu, nebol po podaní jednorazovej dávky 200 mg linzagolixu zistený významný účinok na celkovú plazmatickú expozíciu linzagolixu. C_{max} , AUC_{0-t} a AUC_{0-inf} neviazaného linzagolixu v plazme sa zvýšili o 30 %, 32 % a 33 % u žien s miernou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými účastníkmi s normálnou funkciou obličiek. Keďže nie je možné vylúčiť potenciálne obavy týkajúce sa bezpečnosti pri dlhodobom užívaní, predpisujúcim lekárom sa odporúča sledovať nežiaduce reakcie u žien s miernou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Úprava dávky sa však nevyžaduje (pozri časť 4.2). Liek Ysely sa nemá používať u žien so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu, pretože sa pozorovali približne 1,5-násobne (u stredne závažnej) a dvojnásobne (u závažnej poruchy funkcie obličiek a ESRD) vyššie priemerné expozície neviazanému linzagolixu (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdiách fertility potkanov linzagolix vzhľadom na svoj mechanizmus účinku zabránil počatiu, znížil počet uhniesdení a v embryofetálnych štúdiách na potkanoch a králikoch viedol k embryofetálnej mortalite, úplnej strate vrhu alebo zrušeniu gravidity.

V štúdii na potkanoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky ani nežiaduce účinky na prenatálny a postnatálny vývoj.

V hlavných štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov sa preukázalo, že úrovne dávok 100 mg/kg a 3 mg/kg linzagolixu, v uvedenom poradí, zodpovedajú hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL, no observed adverse effect level) na reprodukčnú funkciu a

embryofetálny vývoj (čo na základe AUC zodpovedá 5,9-násobku a 0,004-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí, v uvedenom poradí).

Laktácia

Preukázalo sa, že linzagolix sa vylučuje do mlieka potkanov. Až do 96 hodín po podaní bola koncentrácia rádioaktivity nižšia v mlieku ako v plazme (menej ako 0,3-krát).

Mutagenita

Štandardná séria testov in vitro a in vivo nepreukázala mutagénny ani klinicky relevantný genotoxický potenciál lieku.

Karcinogenita

Karcinogénne vlastnosti linzagolixu sa hodnotili v 26-týždňovej štúdii karcinogenity u transgénnych myší Tg RasH2. Nebol zistený žiadny dôkaz karcinogenity vyvolanej linzagolixom až do najvyššej dávky 500 mg/kg (čo zodpovedá 13,2-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe AUC).

V dvojročnej štúdii karcinogenity u potkanov bol pozorovaný zvýšený výskyt adenokarcinómu endometria maternice v skupinách so strednou (50 mg/kg) a vysokou (500 mg/kg) dávkou (čo v uvedenom poradí zodpovedá 6,8-násobku a 9,6-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe AUC) a marginálne zvýšenie frekvencie výskytu adenokarcinómu mliečnej žľazy, ktoré bolo pozorované len so strednou dávkou (50 mg/kg) (čo zodpovedá 6,8-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe AUC). Klinický význam týchto zistení zostáva neznámy.

Predpokladá sa, že nekarcinogénne histopatologické nálezy vo vaječníku a maternici (myš) alebo vaječníku a samičej mliečnej žľaze (potkan) súvisia s farmakologickým účinkom linzagolixu.

6.0 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
Hydroxypropylcelulóza
Sodná soľ kroskaramelózy
Stearát horečnatý

Obal tablety

Makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (E1209)
Mastenec (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-PVDC/hliníkový blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v blistri.

Veľkosť balenia 28 filmom obalených tabliet (dva blistre so 14 filmom obalenými tabletami) alebo 84 filmom obalených tabliet (šesť blistrov so 14 filmom obalenými tabletami) v jednej kartónovej krabici.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

7. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

8. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. jún 2022

9. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Kartónová krabička pre 100 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Ysely 100 mg filmom obalené tablety
linzagolix

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg linzagolixu (vo forme cholínovej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1606/001 28 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1606/003 84 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ysely 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister pre 100 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Yselty 100 mg tablety
linzagolix

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Theramex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Kartónová krabička pre 200 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Ysely 200 mg filmom obalené tablety
linzagolix

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg linzagolixu (vo forme cholínovej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1606/002 28 filmom obalených tabliet
EU/1/21/1606/004 84 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Yselty 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister pre 200 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Yselty 200 mg tablety
linzagolix

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Theramex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Yselty 100 mg filmom obalené tablety linzagolix

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yselty a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Yselty
3. Ako užívať Yselty
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yselty
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yselty a na čo sa používa

Liek Yselty obsahuje liečivo linzagolix. Používa sa na liečbu:

- stredne závažných až závažných príznakov fibrómov maternice (bežne známych ako myómy), ktoré sú nezhubnými nádormi maternice.
- príznakov spojených s endometriózou u žien s históriou predchádzajúcej lekárskej alebo chirurgickej liečby endometriózy (endometrióza je často bolestivá porucha, pri ktorej tkanivo podobné sliznici maternice – endometriu – rastie na miestach mimo maternice).

Liek Yselty sa používa u dospelých žien (starších ako 18 rokov) v reprodukčnom veku.

U niektorých žien môžu myómy maternice spôsobiť silné menštruačné krvácanie (menzes) a bolesť v panve (bolesť pod pupkom). Liek Yselty sa používa na liečbu myómov na zastavenie alebo zmiernenie krvácania a na zníženie bolesti a nepohodlia v oblasti panvy, ktoré sú spojené s myómami maternice.

Ženy, ktoré majú endometriózu, môžu pociťovať bolesť v oblasti panvy alebo spodnej časti brucha, menštruačnú bolesť a bolesť pri pohlavnom styku. Liek Yselty sa používa na liečbu endometriózy na zníženie príznakov zapríčinených tkanivom sliznice maternice rastúcim mimo maternice.

Linzagolix blokuje účinok hormónu uvoľňujúceho gonadotropín, ktorý pomáha regulovať uvoľňovanie ženských pohlavných hormónov estradiolu a progesterónu. Tieto hormóny spúšťajú menštruáciu (menzes) u žien. Ak je hormón uvoľňujúci gonadotropín zablokovaný, znížia sa hladiny hormónov estrogénu a progesterónu, ktoré cirkulujú v tele. Znížením ich hladiny linzagolix zastaví alebo zmierni menštruačné krvácanie a zmierni bolesť a ťažkosti v oblasti panvy a ďalšie príznaky súvisiace s myómami maternice a endometriózou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ysely

Neužívajte Ysely

Ak máte niektorý z týchto stavov:

- ak ste alergická na linzagolix alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, alebo ak dojčíte,
- ak máte osteoporózu (ochorenie, ktoré spôsobuje krehkosť kostí),
- ak máte akékoľvek genitálne krvácanie neznámeho pôvodu.

Ak užívate liek Ysely spolu s ďalšou hormonálnou liečbou s estradiolom a noretisterón-acetátom (známa aj ako add-back terapia), postupujte podľa pokynov v časti „Neužívajte...“ písomnej informácie pre používateľku, ktoré sa týkajú estradiolu a noretisterón-acetátu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ysely, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Predtým, ako začnete liečbu liekom Ysely, lekár sa s vami porozpráva o vašej a rodinnej anamnéze a príslušných rizikových faktoroch. Lekár vám tiež bude musieť skontrolovať krvný tlak a uistiť sa, že nie ste tehotná. Pred začiatkom liečby budete možno musieť absolvovať aj fyzické vyšetrenie a ďalšie kontroly, napríklad vyšetrenie pomocou snímky na meranie pevnosti kostí, ktoré budú špecifické podľa vašich zdravotných potrieb a/alebo obáv.

Prestaňte užívať Ysely a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak:

- si všimnete známky ochorenia pečene:
 - zožltnutie pokožky alebo očných bielok (žltacka),
 - nevoľnosť alebo vracanie, horúčku, závažnú únavu,
 - tmavý moč, svrbenie alebo bolesť v hornej časti brucha,
- otehotníte.

Predtým, ako začnete užívať Ysely, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte zníženú funkciu pečene alebo obličiek.
Liek Ysely sa neodporúča u žien so závažne zníženou funkciou pečene alebo stredne alebo závažne zníženou funkciou obličiek, pretože hladina linzagolixu v krvi môže byť príliš vysoká.
- ak máte zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov v krvi.
Počas liečby liekom Ysely sa môže dočasne vyskytnúť zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi bez príznakov.
- ak máte problémy so srdcom alebo krvným obehom, máte zmeny elektrickej aktivity srdca známe ako „predĺženie QT“ v rodinnej anamnéze alebo ak užívate liek, ktorý mení elektrickú aktivitu srdca.
- ak máte zvýšené hladiny tukov (cholesterolu) v krvi. Tieto hladiny je potrebné počas liečby monitorovať, pretože liek Ysely môže viesť k ďalšiemu zvýšeniu.
- ak ste mali zlomeninu, ktorá nebola spôsobená vysokou traumou, alebo máte iné riziká úbytku kostnej hmoty alebo zníženej hustoty kostí. Ysely môže znížiť hustotu minerálov v kostiach, takže váš lekár ju možno bude chcieť v tomto prípade vopred skontrolovať.
- ak ste v minulosti trpeli depresiou, zmenami nálady, samovražednými myšlienkami alebo akýmkoľvek depresívnymi príznakmi, pretože boli hlásené pri liekoch, ktoré účinkujú rovnakým spôsobom ako Ysely.
- ak si myslíte, že ste tehotná. Liek Ysely zvyčajne vedie k výraznému zníženiu menštruačného krvácania (menzesu) alebo ho môže dokonca zastaviť, a to počas liečby a niekoľko týždňov po nej, čo sťažuje rozpoznanie tehotenstva. Pozri v časti „Tehotenstvo a dojčenie“.

Nepreukázalo sa, že by liek Ysely poskytoval antikoncepciu. Pozri v časti „Tehotenstvo a dojčenie“.

Liek Ysely sa môže používať spolu s ďalšou tabletou obsahujúcou hormóny estradiol a noretisterón-acetát (známa aj ako add-back terapia). Ak vám bola predpísaná, pozorne si prečítajte písomnú

informáciu pre používateľku pre tabletu obsahujúcu tieto hormóny, ako aj túto písomnú informáciu pre používateľku.

Deti a dospelávajúci

Podávanie lieku Ysely sa neodporúča deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov, keďže sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Ysely

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane hormonálnej antikoncepcie, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, najmä ak užívate:

- repaglinid (liek používaný na liečbu cukrovky),
- paklitaxel, sorafenib (lieky používané na liečbu rakoviny).

Liek Ysely sa neodporúča, ak užívate niektorý z týchto liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Ysely, ak ste tehotná alebo dojčíte, pretože by to mohlo poškodiť vaše dieťa. Ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak otehotníte, prestaňte Ysely užívať a obráťte sa na svojho lekára. Keďže Ysely zmiernuje alebo zastavuje vašu menštruáciu, môže byť ťažké rozpoznať tehotenstvo. Ak existuje možnosť, že by ste mohli byť tehotná, urobte si tehotenský test.

Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, majú pri užívaní lieku Ysely používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Ysely nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ysely obsahuje laktózu a sodík

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ysely

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Myómy maternice:

Váš lekár vám stanoví správnu dávku lieku Ysely. **K dispozícii sú tieto možnosti dávkovania:**

- Buď 100 mg lieku Ysely (jedna tableta), alebo 200 mg lieku Ysely (dve 100 mg tablety), užívané raz denne spolu s ďalšou tabletou obsahujúcou hormóny estradiol a noretisterón-acetát (takzvaná add-back terapia) raz denne. Ak vám lekár predpíše túto add-back terapiu, je dôležité, aby ste ju vždy užívali spolu s tabletami lieku Ysely, pretože to pomôže zmierniť vedľajšie účinky vrátane rizika a rozsahu zníženia hustoty minerálov v kostiach.
- U žien, pre ktoré nie sú estradiol a noretisterón-acetát vhodné, sa liek Ysely môže užívať v dávke jednej 100 mg tablety denne samostatne, t. j. bez estradiolu a noretisterón-acetátu.

- Pri krátkodobom používaní (nie viac ako 6 mesiacov) sa Yselty 200 mg denne (dve 100 mg tablety) môže podávať bez estradiolu a noretisterón-acetátu na liečbu príznakov spojených s veľkými myómami alebo veľkosťou maternice.

Endometrióza:

- Dve 100 mg tablety Yselty užívané jedenkrát denne s liekom obsahujúcim hormón estrogén a progestín (známym ako add-back terapia). Je dôležité aby ste užívali add-back terapiu spolu s tabletami Yselty, pretože to pomôže zmierniť vedľajšie účinky vrátane rizika a rozsahu zníženia hustoty minerálov v kostiach.

Užívajte odporúčanú dávku **jedenkrát denne**.

Liek Yselty začnite užívať najlepšie v prvom týždni menštruačného cyklu, teda v týždni, keď máte krvácanie.

Tabletu (tablety) zapite pohárom vody, s jedlom alebo bez jedla.

Dĺžka použitia

Dĺžku liečby určí váš lekár na základe rizika zníženia hustoty minerálov v kostiach. Na myómy maternice sa má predpísať dávka 200 mg (dve 100 mg tablety) bez add-back terapie najviac na 6 mesiacov.

Lekár skontroluje hustotu minerálov v kostiach tak, že vás po prvých 12 mesiacoch liečby liekom Yselty pošle na vyšetrenie pomocou snímok, aby zistil, či liečba môže pokračovať. Ak budete pokračovať v liečbe liekom Yselty dlhšie ako jeden rok, lekár vám bude hustotu minerálov v kostiach pravidelne kontrolovať.

Ak užijete viac lieku Yselty, ako máte

Ak si myslíte, že ste užili príliš veľa lieku Yselty, povedzte to svojmu lekárovi.

Po užití niekoľkých dávok tohto lieku naraz neboli hlásené žiadne závažné škodlivé účinky. Ak sa liek Yselty používa spolu s prídavnou hormonálnou liečbou estradiolom a noretisterón-acetátom, predávkovanie týmito hormónmi môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie, citlivosť prsníkov, bolesť žalúdka, ospalosť, únavu a krvácanie z vysadenia.

Ak zabudnete užiť Yselty

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, a potom pokračujte v užívaní tablety nasledujúci deň ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Yselty

Ak by ste chceli prestať užívať liek Yselty, najprv sa poraďte so svojím lekárom. Lekár vám vysvetlí účinky zastavenia liečby a porozpráva sa s vami o iných možnostiach.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s touto frekvenciou:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10)

- návaly tepla

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- poruchy nálady, ako napríklad zmeny nálady, afektívna labilita (t. j. rýchle zmeny emócií), úzkosť, depresia, podráždenosť, emočná porucha
- nadmerné, nepravidelné alebo dlhodobé krvácanie z maternice
- vaginálna suchosť

- bolesť v panve
- bolesť kĺbov
- bolesť hlavy
- zníženie hustoty minerálov v kostiach alebo pevnosti kostí
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi
- nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, bolesť v oblasti žalúdka
- zápcha
- znížený záujem o sex (znížené libido)
- slabosť
- zvýšené potenie
- nočné potenie

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- vysoký krvný tlak

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. **Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).** Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yselyt

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a kartónovej krabicike po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yselyt obsahuje

- Liečivo je linzagolix.
Jedna 100 mg tableta lieku Yselyt obsahuje 100 mg linzagolixu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý. Pozri časť 2 „Yselyt obsahuje laktózu a sodík“.
Filmový obal: vrúbľovaný kopolymér makrogolu a polyvinylalkoholu (E1209), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá liek Yselyt a obsah balenia

Yselyt 100 mg filmom obalené tablety sú okrúhleho tvaru s priemerom 10 mm, bledožltej farby s vyrytým číslom „100“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Liek Yselyt sa dodáva v kartónovej škatuľke s dvomi alebo šiestimi blistrami, ktoré obsahujú 14 filmom obalených tabliet (tabliet) v jednom blistri.

Veľkosti balenia: 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Yselty 200 mg filmom obalené tablety linzagolix

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yselty a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Yselty
3. Ako užívať Yselty
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yselty
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yselty a na čo sa používa

Liek Yselty obsahuje liečivo linzagolix. Používa sa na liečbu:

- stredne závažných až závažných príznakov fibrómov maternice (bežne známych ako myómy), ktoré sú nezhubnými nádormi maternice.
- príznakov spojených s endometriózou u žien s históriou predchádzajúcej lekárskej alebo chirurgickej liečby endometriózy (endometrióza je často bolestivá porucha, pri ktorej tkanivo podobné sliznici maternice – endometriu – rastie na miestach mimo maternice).

Liek Yselty sa používa u dospelých žien (starších ako 18 rokov) v reprodukčnom veku.

U niektorých žien môžu myómy maternice spôsobiť silné menštruačné krvácanie (menzes) a bolesť v panve (bolesť pod pupkom). Liek Yselty sa používa na liečbu myómov na zastavenie alebo zmiernenie krvácania a na zníženie bolesti a nepohodlia v oblasti panvy, ktoré sú spojené s myómami maternice.

Ženy, ktoré majú endometriózu, môžu pociťovať bolesť v oblasti panvy alebo spodnej časti brucha, menštruačnú bolesť a bolesť pri pohlavnom styku. Liek Yselty sa používa na liečbu endometriózy na zníženie príznakov zapríčinených tkanivom sliznice maternice rastúcim mimo maternice.

Linzagolix blokuje účinok hormónu uvoľňujúceho gonadotropín, ktorý pomáha regulovať uvoľňovanie ženských pohlavných hormónov estradiolu a progesterónu. Tieto hormóny spúšťajú menštruáciu (menzes) u žien. Ak je hormón uvoľňujúci gonadotropín zablokovaný, znížia sa hladiny hormónov estrogénu a progesterónu, ktoré cirkulujú v tele. Znížením ich hladiny linzagolix zastaví alebo zmierni menštruačné krvácanie a zmierni bolesť a ťažkosti v oblasti panvy a ďalšie príznaky súvisiace s myómami maternice a endometriózou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Yselty

Neužívajte Yselty

Ak máte niektorý z týchto stavov:

- ak ste alergická na linzagolix alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, alebo ak dojčíte,
- ak máte osteoporózu (ochorenie, ktoré spôsobuje krehkosť kostí),
- ak máte akékoľvek genitálne krvácanie neznámeho pôvodu.

Ak užívate liek Yselty spolu s ďalšou hormonálnou liečbou s estradiolom a noretisterónacetátom (známou aj ako add-back terapia), postupujte podľa pokynov v časti „Neužívajte...“ písomnej informácie pre používateľa, ktoré sa týkajú estradiolu a noretisterónacetátu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Yselty, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Predtým, ako začnete liečbu liekom Yselty, lekár sa s vami porozpráva o vašej a rodinnej anamnéze a príslušných rizikových faktoroch. Lekár vám tiež bude musieť skontrolovať krvný tlak a uistiť sa, že nie ste tehotná. Pred začiatkom liečby budete možno musieť absolvovať aj fyzické vyšetrenie a ďalšie kontroly, napríklad vyšetrenie pomocou snímok na meranie pevnosti kostí, ktoré budú špecifické podľa vašich zdravotných potrieb a/alebo obáv.

Prestaňte užívať Yselty a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak:

- si všimnete známky ochorenia pečene:
 - zožltnutie pokožky alebo očných bielok (žltacka),
 - nevoľnosť alebo vracanie, horúčku, závažnú únavu,
 - tmavý moč, svrbenie alebo bolesť v hornej časti brucha,
- otehotníte.

Predtým, ako začnete užívať Yselty, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte zníženú funkciu pečene alebo obličiek.
Liek Yselty sa neodporúča u žien so závažne zníženou funkciou pečene alebo stredne alebo závažne zníženou funkciou obličiek, pretože hladina linzagolixu v krvi môže byť príliš vysoká.
- ak máte zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov v krvi.
Počas liečby liekom Yselty sa môže dočasne vyskytnúť zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi bez príznakov.
- ak máte problémy so srdcom alebo krvným obehom, máte zmeny elektrickej aktivity srdca známe ako „predĺženie QT“ v rodinnej anamnéze alebo ak užívate liek, ktorý mení elektrickú aktivitu srdca.
- ak máte zvýšené hladiny tukov (cholesterolu) v krvi. Tieto hladiny je potrebné počas liečby monitorovať, pretože liek Yselty môže viesť k ďalšiemu zvýšeniu.
- ak ste mali zlomeninu, ktorá nebola spôsobená vysokou traumou, alebo máte iné riziká úbytku kostnej hmoty alebo zníženej hustoty kostí. Yselty môže znížiť hustotu minerálov v kostiach, takže váš lekár si ju možno bude chcieť v tomto prípade vopred skontrolovať.
- ak ste v minulosti trpeli depresiou, zmenami nálady, samovražednými myšlienkami alebo akýmkoľvek depresívnymi príznakmi, pretože boli hlásené pri liekoch, ktoré účinkujú rovnakým spôsobom ako Yselty.
- ak si myslíte, že ste tehotná. Liek Yselty zvyčajne vedie k výraznému zmierneniu menštruačného krvácania (menzesu) alebo ho môže dokonca zastaviť, a to počas liečby a niekoľko týždňov po nej, čo sťažuje rozpoznanie tehotenstva. Pozri v časti „Tehotenstvo a dojčenie“.

Nepreukázalo sa, že by liek Yselty poskytoval antikoncepciu. Pozri v časti „Tehotenstvo a dojčenie“.

Liek Yselty sa môže používať spolu s ďalšou tabletou obsahujúcou hormóny estradiol a noretisterónacetát (známa aj ako add-back terapia). Ak vám bola predpísaná, pozorne si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa pre tabletu obsahujúcu tieto hormóny, ako aj túto písomnú informáciu pre používateľa.

Deti a dospelávajúci

Podávanie lieku Yselty sa neodporúča deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov, keďže sa v tejto vekovej skupine neskúmalo.

Iné lieky a Yselty

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane hormonálnej antikoncepcie, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, najmä ak užívate:

- repaglinid (liek používaný na liečbu cukrovky),
- paklitaxel, sorafenib (lieky používané na liečbu rakoviny).

Liek Yselty sa neodporúča, ak užívate niektorý z týchto liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Yselty, ak ste tehotná alebo dojčíte, pretože by to mohlo poškodiť vaše dieťa. Ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak otehotníte, prestaňte Yselty užívať a obráťte sa na svojho lekára. Keďže Yselty zmierňuje alebo zastavuje vašu menštruáciu, môže byť ťažké rozpoznať tehotenstvo. Ak existuje možnosť, že ste by ste mohli byť tehotná, urobte si tehotenský test.

Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, majú pri užívaní lieku Yselty používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Yselty nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Yselty obsahuje laktózu a sodík

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Yselty

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Myómy maternice:

Váš lekár vám stanoví správnu dávku lieku Yselty. V prípade 200 mg tabliet lieku Yselty sú

k dispozícii tieto možnosti dávkovania:

- Jedna 200 mg tableta lieku Yselty užívaná raz denne spolu s ďalšou tabletou obsahujúcou hormóny estradiol a noretisterónacetát (známa aj ako add-back terapia) raz denne. Ak vám lekár predpíše túto add-back terapiu, je dôležité, aby ste ju vždy užívali spolu s tabletami lieku Yselty, pretože to pomôže zmierniť vedľajšie účinky vrátane rizika a rozsahu zníženia hustoty minerálov v kostiach.

- Pri krátkodobom používaní (nie viac ako 6 mesiacov) sa môže podávať jedna tableta lieku Ysely 200 mg raz denne bez estradiolu a noretisterónacetátu na liečbu príznakov spojených s veľkými myómami alebo veľkosťou maternice.

Treba poznamenať, že v prípade potreby nižšej dávky je možné použiť dávku 100 mg lieku Ysely.

Endometrióza:

- Jedna 200 mg tableta lieku Ysely užívaná jedenkrát denne s liekom obsahujúcim hormón estrogén a progestín (známym ako add-back terapia). Je dôležité aby ste užívali add-back terapiu spolu s tabletami Ysely, pretože to pomôže zmierniť vedľajšie účinky vrátane rizika a rozsahu zníženia hustoty minerálov v kostiach.

Užívajte odporúčanú dávku **jedenkrát denne**.

Liek Ysely začnite užívať najlepšie v prvom týždni menštruačného cyklu, teda v týždni, keď máte krvácanie.

Tabletu zapite pohárom vody, s jedlom alebo bez jedla.

Dĺžka použitia

Dĺžku liečby určí váš lekár na základe rizika zníženia hustoty minerálov v kostiach. Na myómy maternice sa má predpísať dávka 200 mg bez add-back terapie najviac na 6 mesiacov.

Lekár skontroluje hustotu minerálov v kostiach tak, že vás po prvých 12 mesiacoch liečby liekom Ysely pošle na vyšetrenie pomocou snímok, aby zistil, či liečba estradiolom a noretisterónacetátom môže pokračovať. Ak budete pokračovať v liečbe liekom Ysely dlhšie ako jeden rok, lekár vám bude hustotu minerálov v kostiach pravidelne kontrolovať.

Ak užijete viac lieku Ysely, ako máte

Ak si myslíte, že ste užili príliš veľa lieku Ysely, povedzte to svojmu lekárovi.

Po užití niekoľkých dávok tohto lieku naraz neboli hlásené žiadne závažné škodlivé účinky. Ak sa liek Ysely používa spolu s prídavnou hormonálnou liečbou estradiolom a noretisterónacetátom, predávkovanie týmito hormónmi môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie, citlivosť prsníkov, bolesť žalúdka, ospalosť, únavu a krvácanie z vysadenia.

Ak zabudnete užiť Ysely

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, a potom pokračujte v užívaní tablety nasledujúci deň ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Ysely

Ak by ste chceli prestať užívať liek Ysely, najprv sa poraďte so svojím lekárom. Lekár vám vysvetlí účinky zastavenia liečby a porozpráva sa s vami o iných možnostiach.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s touto frekvenciou:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- návaly tepla

Časté (môžu postihnúť 1 osobu z 10)

- poruchy nálady, ako napríklad zmeny nálady, afektívna labilita (t. j. rýchle zmeny emócií), úzkosť, depresia, podráždenosť, emočná porucha

- nadmerné, nepravidelné alebo dlhodobé krvácanie z maternice
- vaginálna suchosť
- bolesť v panve
- bolesť kĺbov
- bolesť hlavy
- zníženie hustoty minerálov v kostiach alebo pevnosti kostí
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi
- nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, bolesť v oblasti žalúdka
- zápcha
- znížený záujem o sex (znížené libido)
- slabosť
- zvýšené potenie
- nočné potenie

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- vysoký krvný tlak

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. **Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).** Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ysely

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a kartónovej krabicike po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ysely obsahuje

- Liečivo je linzagolix.
Jedna tableta lieku Ysely 200 mg obsahuje 200 mg linzagolixu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
Pozri časť 2 „Ysely obsahuje laktózu a sodík“.
Filmový obal: očkovaný kopolymér poly(vinylalkoholu) s etylénglykolom (E1209), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá liek Ysely a obsah balenia

Ysely 200 mg filmom obalené tablety sú podlhovasté (19 × 9 mm), bledožlté, s vyrytým „200“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Liek Ysely sa dodáva v karótovej krabicike s dvomi alebo šiestimi blistrami, ktoré obsahujú 14 filmom obalených tabliet (tabliet) v jednom blistri.

Veľkosti balenia: 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.