

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ysely 100 mg filmsko obložene tablete

Ysely 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ysely 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg linzagoliksa (v obliki holinske soli).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 119,4 mg laktoze.

Ysely 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg linzagoliksa (v obliki holinske soli).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 238,8 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Ysely 100 mg filmsko obložene tablete

Okrogle, blede rumene filmsko obložene tablete s premerom 10 mm z vtisnjeno oznako „100“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Ysely 200 mg filmsko obložene tablete

Podolgovate, blede rumene filmsko obložene tablete, velikosti 19 mm x 9 mm, z vtisnjeno oznako „200“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ysely je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Yselty mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem materničnih leiomiomov.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yselty je treba izključiti nosečnost.

Zdravilo Yselty je treba po možnosti uvesti v prvem tednu menstruacijskega ciklusa in ga je treba jemati neprekinjeno enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Yselty je:

- 100 mg ali, če je potrebno, 200 mg enkrat na dan s sočasnimi dodatnimi hormonskim zdravljenjem (add-back therapy – ABT; tableta z 1 mg estradiola in 0,5 mg noretisteronacetata enkrat na dan), glejte poglavje 5.1.
- 100 mg enkrat na dan za ženske, pri katerih uporaba ABT ni priporočljiva ali ki se želijo izogniti hormonskemu zdravljenju (glejte poglavje 5.1).
- 200 mg enkrat na dan za kratkotrajno uporabo (< 6 mesecev) v kliničnih okoliščinah, ko je zaželeno zmanjšanje prostornine maternice in leiomioma (glejte poglavje 5.1). Leiomiom se lahko po prekinitvi zdravljenja poveča. Zaradi tveganja za zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) pri dolgotrajni uporabi se 200-miligramski odmerek brez sočasne uporabe ABT ne sme predpisati za več kot 6 mesecev.

Pri bolnicah z dejavniki tveganja za osteoporozo ali izgubo kostne mase se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yselty priporoča dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (dual X-ray absorptiometry – DXA) (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Yselty se lahko jemlje brez prekinitve. Pri vseh ženskah se priporoča slikanje z DXA po enem letu zdravljenja, nato pa je treba MKG še naprej spremljati (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerek

Če je bil odmerek izpuščen, je treba zdravilo vzeti čim prej in nato nadaljevati naslednji dan ob običajnem času.

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri ženskah z blago ali zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Uporabi zdravila Yselty se je treba izogibati pri ženskah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, se priporoča, naj ženske z blago okvaro ledvic (eGFR = 60–89 ml/min; glejte poglavji 4.4 in 5.2) spremljajo glede neželenih učinkov, čeprav prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravilo Yselty se je treba izogibati pri ženskah z zmerno (eGFR = 30–59 ml/min), hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Yselty ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let, za indikacijo zdravljenja zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Yselty se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Odmerek 200 mg se lahko vzame kot ena 200-miligramska tableta ali dve 100-miligramski tableti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6);
- znana osteoporoza;
- genitalna krvavitev neznane etiologije;
- pri sočasni uporabi ABT je treba upoštevati kontraindikacije, povezane z ABT.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom uporabe ali ob ponovni uvedbi zdravila Ysely je treba pregledati celotno anamnezo (vključno z družinsko anamnezo). Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti telesni pregled s poudarkom na kontraindikacijah (glejte poglavje 4.3) in opozorilih za uporabo (poglavje 4.4). Med zdravljenjem je treba izvajati redne kontrolne preglede v skladu s standardno klinično prakso.

Pred začetkom jemanja zdravila Ysely je treba prenehati jemati hormonska kontracepcijska sredstva. Pred jemanjem ali ponovno uvedbo zdravila Ysely je treba izključiti možnost nosečnosti.

Mineralna kostna gostota

Pri nekaterih ženskah, zdravljenih z zdravilom Ysely, ki so imele na začetku zdravljenja normalno mineralno kostno gostoto (MKG), so poročali o izgubi MKG, ki se je gibala od > 3 do 8 %.

Pred začetkom zdravljenja je treba upoštevati koristi in tveganja zdravila Ysely pri bolnicah z anamnezo zloma po lažji poškodbi ali drugih dejavnikov tveganja za osteoporozo ali izgubo MKG (kot so kronično uživanje alkohola in/ali tobaka, močna družinska anamneza osteoporoze in majhna telesna masa), vključno s tistimi, ki jemljejo zdravila, ki lahko vplivajo na MKG (npr. sistemski kortikosteroidi, antikonvulzivi). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ysely je pri bolnicah s temi tveganji priporočljivo opraviti slikanje z DXA.

Poleg tega je po enem letu zdravljenja slikanje z DXA priporočljivo za vse bolnice, da se preveri, ali nimajo neželene stopnje izgube MKG. Nato se, odvisno od predpisanega odmerka zdravila Ysely, priporoča ocena MKG enkrat na leto (zdravilo Ysely 100 mg) ali s pogostnostjo, ki jo določi lečeči zdravnik na podlagi tveganja pri posamezni ženski in predhodne ocene MKG (zdravilo Ysely 100 mg s sočasno uporabo ABT in zdravilo Ysely 200 mg s sočasno uporabo ABT).

Če tveganje za zmanjšanje MKG presega potencialno korist zdravljenja z zdravilom Ysely, je treba zdravljenje prekiniti.

Okvara jeter

Uporabi zdravila Ysely se je treba izogibati pri ženskah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu). Pri ženskah z blago ali zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati; glejte poglavji 4.2 in 5.2.

Okvara ledvic

Uporabi zdravila Ysely se je treba izogibati pri ženskah z zmerno (eGFR = 30–59 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.2). Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, se priporoča, da ženske z blago okvaro ledvic (eGFR = 60-89 ml/min; glejte poglavje 5.2) spremljajo glede neželenih učinkov, čeprav prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Bolezni srca in ožilja/podaljšanje intervala QT

Linzagoliks nekoliko podaljša interval QT, vendar ne kaže, da bi bilo prisotno klinično pomembno tveganje za podaljšanje intervala QT ali aritmijo tipa *Torsade de pointes* (glejte poglavje 5.1). Previdnost je potrebna pri bolnicah z znano srčno-žilno boleznijo, družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT ali hipokaliemijo in pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT. Previdnost je potrebna tudi pri bolnicah s sočasnimi boleznimi, ki vodijo do zvišanih ravni linzagoliksa v plazmi (glejte poglavje 5.2).

Kontracepcija

Ni bilo dokazano, da bi linzagoliks skupaj s sočasno uporabo ABT ali brez nje zagotovil kontracepcijo. Ženske v rodni dobi, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem z zdravilom Ysely uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Sprememba vzorca menstrualne krvavitve in zmanjšana sposobnost za prepoznavanje nosečnosti

Ženske je treba obvestiti, da zdravljenje z zdravilom Ysely običajno povzroči znatno zmanjšanje izgube menstrualne krvi in pogosto amenorejo, kar lahko zmanjša sposobnost pravočasnega prepoznavanja pojava nosečnosti. V primeru suma na nosečnost je treba opraviti test nosečnosti, v primeru potrditve nosečnosti pa je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrni encimi

Poročali so o asimptomatskih prehodnih zvišanih jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Bolnice je treba opozoriti, naj v primeru simptomov ali znakov, ki kažejo na okvaro jeter, kot je zlatenica, takoj poiščejo zdravniško pomoč. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravljenje prekiniti. Zaradi akutnih nenormalnosti jetrnih testov bo zdravljenje z linzagoliksom morda treba prekiniti, dokler se jetrni testi ne povrnejo do normalnih vrednosti.

Ženske z nenormalnimi parametri delovanja jeter (≥ 2 -kratnik zgornje meje normalne vrednosti, ZMN) so bile izključene iz študij z linzagoliksom. Zato je treba pri ženskah z znano nenormalno jetrno anamnezo določiti izhodiščno raven testov jetrne funkcije in jih nadalje redno spremljati. Pri zdravljenju teh bolnic je potrebna previdnost.

Ravni lipidov

Pri zdravljenju z linzagoliksom so opazili zvišanje ravni lipidov (glejte poglavje 5.1). Ta zvišanja na splošno niso bila klinično pomembna. Vendar se pri ženskah z že obstoječimi povišanimi profili lipidov priporoča spremljanje ravni lipidov.

Motnje razpoloženja

Pri zdravljenju z antagonisti GnRH, vključno z linzagoliksom, so opazili motnje razpoloženja, vključno z depresijo, spremembami razpoloženja in čustveno labilnostjo (glejte poglavje 4.8). Pri ženskah z anamnezo depresije in/ali samomorilnih misli je potrebna previdnost. Bolnice z znano depresijo ali depresijo v anamnezi je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Če se depresija ponovno pojavi v resni meri, je treba zdravljenje prekiniti.

Substrati CYP2C8

Uporabi zdravila Ysely se je treba izogibati pri bolnicah, ki uporabljajo zdravila, ki so občutljivi substrati CYP2C8, z ozkim terapevtskim indeksom (npr. paklitaksel, sorafenib in repaglinid; glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi z zdravilom Ysely je bolnice priporočljivo spremljati glede povečanja neželenih učinkov, povezanih z drugimi substrati CYP2C8.

Opozorila in previdnostni ukrepi, ki se nanašajo na ABT

Če se sočasno predpiše ABT, je treba upoštevati vsa opozorila in previdnostne ukrepe v zvezi z ABT.

Laktoza

Bolnice z redkimi dednimi težavami intolerance za galaktozo, popolnega pomanjkanja laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki so substrati CYP2C8

Izkazalo se je, da linzagoliks pri zdravih osebah za manj kot dvakrat poveča povprečno izpostavljenost repaglinidu (občutljiv substrat CYP2C8). Zaradi tveganja povečanih koncentracij v plazmi se je treba izogibati sočasni uporabi zdravila Ysely in zdravil, ki se primarno izločajo s presnovo prek CYP2C8 in imajo ozek terapevtski indeks, kot so paklitaksel, sorafenib in repaglinid (glejte poglavje 4.4). Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, priporočamo, da med sočasno uporabo z zdravilom Ysely spremljajo morebitno povečanje neželenih učinkov, povezanih z drugimi substrati CYP2C8.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ni dokazano, da bi linzagoliks z ABT ali brez njega zagotavljal kontracepcijo. Ženske v rodni dobi, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem z zdravilom Ysely uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi linzagoliksa pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih so pokazale, da lahko izpostavljenost linzagoliksu v zgodnjem obdobju nosečnosti poveča tveganje za izgubo ploda (glejte poglavje 5.3). Na podlagi farmakoloških učinkov ni mogoče izključiti neželenega učinka na nosečnost.

Uporaba med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje prekiniti.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje linzagoliksa v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Ni znano, ali se linzagoliks/presnovki izločajo v materino mleko pri ljudeh. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Uporaba zdravila Ysely je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ysely nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v ključnih kliničnih študijah 3. faze, so bili vročinski oblivi in glavoboli, o katerih so poročali pogosteje pri večjih odmerkih in manj pogosto pri sočasnem zdravljenju z ABT (v nadaljevanju „z ABT“). O vročinskih oblivih so poročali pri 5,2 % žensk, zdravljenih s 100 mg z ABT, pri 9,6 % žensk, zdravljenih z 200 mg z ABT, pri 10,1 % žensk, zdravljenih s 100 mg, in pri 31 % žensk, zdravljenih z 200 mg. Podobno so o glavobolu poročali pogosteje pri večjih odmerkih, njegova pogostnost pa se je pri sočasni uporabi ABT zmanjšala (1,4 % pri 100 mg z ABT, 2,4 % pri 200 mg z ABT, 4 % pri 100 mg in 6,2 % pri 200 mg). O vseh drugih spodaj navedenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 3 % oseb.

Preglednica z neželenimi učinki

O neželenih učinkih, povezanih z linzagoliksom, poročajo na podlagi združenih podatkov iz dveh ključnih študij 3. faze, ki sta vključevali 828 bolnic z materničnimi leiomiomi, ki so prejemale linzagoliks, in 209 bolnic, ki so do šest mesecev prejemale placebo. Prikazani so v spodnji preglednici 1.

Neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so razvrščeni po pogostnosti in organskih sistemih po MedDRA. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki iz ključnih kliničnih študij

	linzagoliks 100 mg	linzagoliks 100 mg z ABT	linzagoliks 200 mg	linzagoliks 200 mg z ABT
Psihiatrične motnje				
Pogosti	motnje razpoloženja ^{a/*}	motnje razpoloženja ^{a/*} zmanjšan libido	motnje razpoloženja ^{a/*} zmanjšan libido	motnje razpoloženja ^{a/*} zmanjšan libido
Občasni	zmanjšan libido			
Bolezni živčevja				
Pogosti	glavobol	glavobol	glavobol	glavobol
Žilne bolezni				
Zelo pogosti	vročinski oblivi		vročinski oblivi	
Pogosti		vročinski oblivi		vročinski oblivi hipertenzija
Občasni	hipertenzija	hipertenzija	hipertenzija	
Bolezni prebavil				
Pogosti		navzea/bruhanje bolečine v zgornjem delu trebuha	navzea/bruhanje zaprtje	navzea/bruhanje
Občasni	bolečine v zgornjem delu trebuha		bolečine v zgornjem delu trebuha	zaprtje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
Pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov*	zvišane vrednosti jetrnih encimov*	zvišane vrednosti jetrnih encimov*	zvišane vrednosti jetrnih encimov*
Bolezni kože in podkožja				
Pogosti	hiperhidroza		hiperhidroza nočno potenje	

Občasni	nočno potenje			nočno potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
Pogosti	artralgija	zmanjšana mineralna kostna gostota*	artralgija zmanjšana mineralna kostna gostota*	artralgija
Občasni	zmanjšana mineralna kostna gostota*			zmanjšana mineralna kostna gostota*
Motnje reprodukcije in dojk				
Pogosti	vaginalna krvavitev ^{b/*} bolečine v medenici sprememba vzorca menstrualne krvavitve ^{c/*}	vaginalna krvavitev ^{b/*} bolečine v medenici	vaginalna krvavitev ^{b/*} bolečine v medenici vulvovaginalna suhost	vaginalna krvavitev ^{b/*} bolečine v medenici sprememba vzorca menstrualne krvavitve ^{c/*}
Občasni	vulvovaginalna suhost	vulvovaginalna suhost sprememba vzorca menstrualne krvavitve ^{c/*}	sprememba vzorca menstrualne krvavitve ^{c/*}	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
Pogosti	astenija			
Občasni			astenija	astenija

ABT: tableta z 1 mg estradiola in 0,5 mg noretisteronacetata enkrat na dan

* Za več informacij glejte poglavji 4.4 in/ali 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov.

^a Motnje razpoloženja vključujejo poročila o nihanjih razpoloženja, čustveni labilnosti, čustvenih motnjah, razdražljivosti, spremembah razpoloženja, tesnobi, depresiji, depresivnem razpoloženju.

^b Vaginalna krvavitev vključuje poročila o vaginalni krvavitvi, metroragiji, menoragiji, menometroragiji in maternični krvavitvi.

^c Sprememba menstrualnega vzorca krvavitve vključuje poročila o zapozneli menstruaciji, nepravilni menstruaciji in amenoreji.

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje razpoloženja

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z motnjami razpoloženja, so bili nihanja razpoloženja, o katerih so poročali pri največ 1,5 % oseb v vseh skupinah, ki so prejemale linzagoliks. O čustveni labilnosti in tesnobi so poročali pri 0,6 % oseb, ki so jemale linzagoliks. O tesnobi so poročali le pri skupini, ki je prejela odmerek 200 mg z ABT ali brez njega. Poročila o depresiji in depresivnem razpoloženju so bila redka. V kliničnih študijah 2. ali 3. faze niso pri nobeni bolnici iz skupine zdravljenja z linzagoliksom poročali o depresiji ali depresivnem razpoloženju. Za posebna priporočila glejte poglavje 4.4.

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

Poročali so o asimptomatskih zvišanih ravni jetrnih encimov, predvsem alanin- in aspartat-transaminaze (ALT in AST). Večina zvišanj je bila nizke stopnje in so se med nadaljevanjem zdravljenja običajno vrnila na normalno stopnjo. Pojavnost zvišanja ALT in/ali AST v skupini, ki je prejela linzagoliks, je bila pod 3 %. Pri približno 1 % preiskovank so se ravni ALT/AST zvišale na vsaj trikratnik ZMN, pri čemer so o najvišjih zvišanih poročali pri linzagoliks v odmerku 200 mg ali v odmerku 200 mg z ABT. Sočasna dviga bilirubina niso opazili. Za posebna priporočila glejte poglavje 4.4.

Spremembe mineralne kostne gostote

Učinek linzagoliksa na MKG so ocenjevali s slikanjem z DXA. V dveh kliničnih študijah 3. faze so opazili od odmerka in časa odvisne spremembe MKG. Zmanjšanje MKG je bilo ob sočasni uporabi z ABT manj izrazito (glejte preglednico 2).

Spremembe MKG so bile najizrazitejše pri 200-miligramskem odmerku; po šestih mesecih zdravljenja so povprečna zmanjšanja MKG ledvene hrbtenice za > 3% in > 8% glede na izhodišče opazili pri 55 % oziroma 4 % bolnic.

Po 12-mesečnem zdravljenju z linzagoliksom v odmerku 100 mg, 100 mg sočasno z ABT in 200 mg sočasno z ABT so povprečna zmanjšanja MKG ledvene hrbtenice za > 3% in > 8% glede na izhodišče opazili pri 38 % oziroma 7 %, 16 % oziroma 0 % in 27 % oziroma 1 % bolnic.

Preglednica 2: Delež bolnic s spremembo MKG ledvene hrbtenice od izhodišča > 3 % in > 8 % po 24 tednih in po 52 tednih zdravljenja v študijah PRIMROSE 1 in 2

	linzagoliks 100 mg	linzagoliks 100 mg z ABT	linzagoliks 200 mg	linzagoliks 200 mg z ABT
24 tednov zdravljenja				
Odstotek preiskovank (%) s Cfb MKG > 3%/> 8%	36/3	20/0	55/4	26/1
52 tednov zdravljenja				
Odstotek preiskovank (%) s Cfb MKG > 3%/> 8%	38/7	16/0	-*	27/1

ABT: tableta z 1 mg estradiola in 0,5 mg noretisteronacetata enkrat na dan, Cfb: sprememba od izhodiščne vrednosti (Change from Baseline)

* Zdravilo linzagoliks 200 mg so proučevali do šest mesecev.

Po šestih mesecih po končanem zdravljenju so v vseh skupinah opazili povečanje MKG, kar kaže na delno okrevanje. Za posebna priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4. Za podrobne informacije o zmanjšanju MKG glejte poglavje 5. 1.

Krvavitev iz nožnice

Med zdravljenjem z linzagoliksom so poročali o vaginalni krvavitvi (vključno s poročili o vaginalni krvavitvi, maternični krvavitvi, metroragiji, menoragiji in menometroragiji). Najpogostejši neželeni učinki so bili vaginalna hemoragija, metroragija in menoragija, o katerih so poročali pri 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) oziroma 5 (0,6 %) osebah, zdravljenih z linzagoliksom. O vaginalni krvavitvi so poročali pogosteje pri osebah v skupini s 100 mg in 200 mg linzagoliksa z ABT (do 2,4 %) kot v skupinah brez ABT (1 %). O metroragiji so poročali pri 3 (1,5 %) osebah v skupini s 100 mg, 3 osebah (1,4 %) v skupini s 100 mg z ABT, 1 osebi (0,5 %) v skupini z 200 mg in 4 osebah (1,9 %) v skupini z 200 mg z ABT; o menoragiji pa so poročali pri 1 osebi (0,5 %) z odmerkom linzagoliksa 100 mg, 1 osebi (0,5 %) s 100 mg z ABT, 2 osebah (1,0 %) z 200 mg in 1 osebi (0,5 %) z 200 mg z ABT

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnice skrbno spremljati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno.

Pri ženskah, ki se sočasno zdravijo z ABT, lahko preveliko odmerjanje estrogena in progestina povzroči simptome, povezane s hormoni, med drugim navzea, bruhanje, občutljivost dojke, bolečine v trebuhu, zaspanost, utrujenost in odtegnitvene krvavitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Farmakoterapevtska skupina: antagonisti gonadotropin sproščajočih hormonov, oznaka ATC: H01CC04

Mehanizem delovanja

Linzagoliks je selektivni antagonist receptorja za gonadotropin sproščajoči hormon (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), ki zavira endogeno signaliziranje GnRH tako, da se kompetitivno veže na receptorje GnRH v hipofizi in tako uravnava os hipotalamus-hipofiza-gonada.

Farmakodinamični učinki

Učinki na hipofizo in hormone jajčnikov

Uporaba linzagoliksa povzroči od odmerka odvisno supresijo luteinizirajočega hormona in folikle stimulirajočega hormona, kar vodi do zmanjšanja koncentracij estradiola in progesterona v krvi. V študijah 3. faze so pri linzagoliksu 200 mg od 4 do 24 tednov opazili popolno supresijo serumskega estradiola (mediana < 20 pg/ml). Delno supresijo so opazili pri linzagoliksu v odmerku 100 mg, 100 mg s sočasnim zdravljenjem z ABT (v nadaljevanju „z ABT“) in 200 mg z ABT v razponu od 4 do 52 tednov, z mediano koncentracijo estradiola v serumu v razponu od 20 do 60 pg/ml. Ravni progesterona so se ohranile ≤ 3,1 ng/ml pri 83 % žensk, ki so 24 tednov prejemale linzagoliks 200 mg, in pri 68 % žensk, ki so 52 tednov prejemale linzagoliks 100 mg, ter pri približno 90 % žensk, ki so 52 tednov prejemale linzagoliks 100 mg skupaj z ABT ali 200 mg skupaj z ABT.

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, s placebom in pozitivno kontrolo kontrolirani, odprti, navzkrižni študiji z enkratnim odmerkom za celovito oceno intervala QTc so ocenjevali učinek linzagoliksa na interval QTc. 48 zdravih žensk je prejelo 200-mg odmerek linzagoliksa (terapevtska ciljna izpostavljenost), 700-mg odmerek linzagoliksa (supraterapevtska ciljna izpostavljenost), 400-mg odmerek moksifloksacina (pozitivna kontrola) ali placebo z ustreznim izpiranjem. Ugotovili so neznamenat učinek linzagoliksa v odmerkih 200 mg in 700 mg na podaljšanje intervala QT, korigiranega s srčno frekvenco, z največjim opazovanim povprečjem v 3 urah po odmerku 8,34 ms (90-odstotni IZ 6,44–10,23) oziroma 9,92 ms (90-odstotni IZ 8,03–11,81). Na podlagi obsega podaljšanja intervala QTc, modeliranja nadaljnjih učinkov koncentracije in podintervala QT (JTpeak) opaženi učinki niso klinično pomembni. Najvišjo pričakovano koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v študiji QT so ocenili pri zdravih osebah, kar pa ne upošteva povečanja izpostavljenosti nevezanemu linzagoliksu zaradi obstoječih motenj (glejte poglavje 5.2).

Spremembe parametrov lipidov

Ravni lipidov na tešče (HDL, LDL in skupnega holesterola ter trigliceridov) so ocenjevali vsake tri mesece od začetka zdravljenja z linzagoliksom do 3 mesece po zaključenem zdravljenju. Zvišanje LDL-holesterola, HDL-holesterola in trigliceridov je bilo ugotovljeno v vseh skupinah z linzagoliksom (praviloma manj kot 15 % v primeru LDL in manj kot 20 % v primeru trigliceridov), na splošno pa je bilo zvišanje večje pri režimih, kjer so uporabljali samo linzagoliks. Ta zvišanja so bila opazna od 12. tedna zdravljenja dalje in lipidni parametri so se na splošno stabilizirali po 52 tednih zdravljenja. Po prenehanju jemanja linzagoliksa so ravni lipidov nakazovale na vrnitev proti izhodišnim vrednostim v 12 tednih po prekinitvi zdravljenja, vendar so glede na izhodišče še vedno ostale rahlo povišane (glejte poglavje 4.4).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Yselty so ovrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih študijah 3. faze, PRIMROSE 1 in PRIMROSE 2, v katerih je sodelovalo 511 oziroma 501 ženska. Študijo PRIMROSE 1 so izvedli v ZDA, PRIMROSE 2 pa v glavnem v Evropi, pri čemer je bilo približno 10 % preiskovank iz ZDA. Študije so imele v bistvu ponovljeno zasnovo, z 52 tedni zdravljenja in 24 tedni spremljanja po zdravljenju. Ni podatkov o učinkovitosti ali varnosti med zdravljenjem, ki bi bilo daljše od 52 tednov.

Za vključitev v študijo primerne bolnice so imele močne menstrualne krvavitve (MMK: > 80 ml izgube menstrualne krvi [IMK]/ciklus) in miomatozno maternico z vsaj enim miomom ≥ 2 cm, potrjeno z ultrazvokom, in brez mioma > 12 cm. IMK so merili z alkalno hematinsko metodo.

Povprečna starost žensk je bila 42 let (razpon od 20 do 58 let), povprečni indeks telesne mase pa 29,9 kg/m² (razpon od 16,8 do 58,6). Približno 34,5 % žensk je bilo črne rase, 63,5 % belk in 2 % drugih ras. Simptomi, o katerih so poleg MMK najpogosteje poročali, so bili bolečine v trebuhu (67,9 % žensk), tiščanje v trebuhu (52,5 %), menstruacija, ki je trajala dlje kot običajno (50,4 %), bolečine v križu (50,2 %), povečana pogostnost uriniranja (34,5 %) in bolečine med spolnim odnosom (27,7 %). Mediana prostornine maternice je bila 241 cm³ (razpon od 32 do 2075 cm³), mediana velikosti leiomiomov pa 53 cm³ (razpon od 0 do 1142 cm³). Skoraj vse ženske (99,7 %) so imele vsaj en miom dolžine ≥ 2 cm in 97,5 % jih je bilo uvrščenih na seznam FIGO od 1 do 6.

Osebe so bili randomizirane na eno od petih zdravljenj: placebo, zdravilo Yselty 100 mg, zdravilo Yselty 200 mg, zdravilo Yselty 100 mg sočasno z ABT (estradiol 1 mg/noretisteronacetat 0,5 mg, v nadaljevanju „z ABT“) ali zdravilo Yselty 200 mg z ABT, vse enkrat dnevno. Osebe, ki so bile randomizirane na placebo ali zdravilo Yselty 200 mg, so po 24 tednih prešle na zdravilo Yselty 200 mg z ABT, razen v študiji PRIMROSE 1, pri kateri je 50 % oseb, ki so prejemale placebo, nadaljevalo s placebom do 52. tedna.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil odziv, opredeljen kot IMK ≤ 80 ml in ≥ 50 -odstotno zmanjšanje glede na izhodišče v zadnjih 28 dneh pred 24. tednom. Pri zdravljenju z zdravilom Yselty z ali brez ABT je bil v 24. tednu delež žensk z zmanjšanim IMK večji kot pri ženskah s placebom. Odstotek bolnic z odzivom je bil 56,4 % pri zdravilu Yselty 100 mg, 66,4% pri zdravilu Yselty 100 mg z ABT, 71,4 % pri zdravilu Yselty 200 mg in 75,5 % pri zdravilu Yselty 200 mg z ABT v študiji PRIMROSE 1, ter 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % oz. 93,9 % v študiji PRIMROSE 2 (preglednica 3). V 52. tednu je bil delež bolnic z odzivom 57,4 % pri zdravilu Yselty 100 mg, 79,9 % pri zdravilu Yselty 100 mg z ABT in 87,9 % pri zdravilu Yselty 200 mg z ABT v študiji PRIMROSE 1, ter 53,2 %, 91,3 % oz. 91,6 % v študiji PRIMROSE 2.

Preglednica 3: Bolnice z odzivom (ženske z zmanjšano menstrualno izgubo krvi) po 24 tednih

Študija	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	placebo	zdravilo Yselty				placebo	zdravilo Yselty			
		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
Delež (95- odstotni IZ) bolnic z odzivom ^{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 Bolnice z odzivom so bile ženske z ≤ 80 ml IMK in ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem od izhodišča.

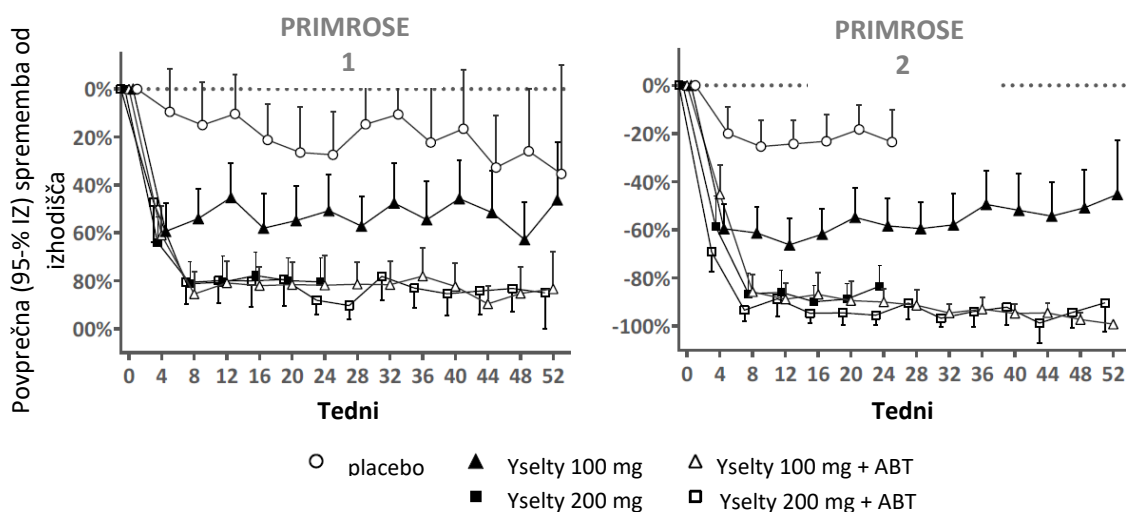
² Clopper-Pearson 95-% IZ. p-vrednosti $\leq 0,003$ za razmerje obeh glede na placebo po Cochran-Mantel-Haenszlovi metodi z raso kot stratifikacijskim faktorjem.

ABT: tableta z 1 mg estradiola/0,5 mg noretisteronacetata

Povprečno odstotno zmanjšanje IMK skozi čas je prikazano na sliki 1. Zdravljenje z zdravilom Yselty v odmerku 100 mg je doseglo največji učinek približno 60-odstotnega zmanjšanja IMK v štirih tednih. Zdravljenje z zdravilom Yselty v odmerku 100 mg z ABT ali 200 mg z ABT ali brez njega je doseglo

največji učinek približno 80- do 95-odstotnega zmanjšanja IMK v osmih tednih. Ta zmanjšanja so se ohranila do 52. tedna.

Slika 1: Povprečna sprememba v odstotkih izgube krvi med menstruacijo za vsako 28-dnevno obdobje do 52. tedna



V obeh ključnih študijah 3. faze so po 24 tednih opazili izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov v skupinah, ki so prejemale zdravilo Ysely, v primerjavi s placebom (preglednica 4), vključno s povečanim deležem žensk, ki so dosegle amenorejo, zmanjšano oceno bolečine, višje ravni hemoglobina pri anemičnih bolnicah (< 12 g/dl v izhodišču) in večjo oceno kakovosti življenja, povezano z zdravjem. Ta izboljšanja so bila izrazitejša pri uporabi zdravila Ysely v odmerku 200 mg (z ABT ali brez) in zdravila Ysely v odmerku 100 mg z ABT v primerjavi z zdravilom Ysely v odmerku 100 mg.

Izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov po 24 tednih se je na splošno ohranilo po 52 tednih pri skupini z zdravilom Ysely 100 mg z ali brez ABT in v skupini z zdravilom Ysely 200 mg z ABT. Po 24 tednih se je prostornina maternice in miomov izrazito in dosledno zmanjšala, in sicer samo pri skupini z zdravilom Ysely 200 mg brez ABT. V študiji PRIMROSE 1 se je prostornina maternice zmanjšala za 31 %, prostornina miomov pa za 43 %, medtem ko se je v študiji PRIMROSE 2 prostornina maternice zmanjšala za 43 %, prostornina miomov pa za 49 %. Povprečna prostornina maternice in miomov se je povečala proti izhodiščnim vrednostim, ko so po šestih mesecih zdravljenja z zdravilom Ysely 200 mg brez ABT dodali ABT.

Preglednica 4: Sekundarni opazovani dogodki po 24 tednih

Študija	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	placebo	zdravilo Yselyt				placebo	zdravilo Yselyt			
		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
Delež žensk z amenorejo (95-odstotni IZ) 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)
Povprečna sprememba ravni hemoglobina od izhodišča – 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)
Ocenjena povprečna sprememba ocene bolečine glede na izhodišče (95-odstotni IZ) 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)
Ocenjeno povprečno razmerje glede na izhodiščno vrednost prostornine maternice (95-odstotni IZ)	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)
Ocenjeno povprečno razmerje glede na izhodiščno vrednost prostornine miomov (95-odstotni IZ)	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)
Ocenjena povprečna sprememba rezultata HRQL glede na izhodišče (95-odstotni IZ) 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 Amenoreja je bila opredeljena kot odsotnost menstrualne krvi, odkrita z alkalno hematinsko metodo (ne vključuje vmesnih krvavitev ali IMK < 1 do 3 ml) 35 dni in do konca zdravljenja, trajajočega do 24 tednov.

² Pri ženskah z izhodiščno anemijo (hemoglobin < 12 g/dl), n predstavlja število žensk z nemanjkajočimi podatki po 24 tednih.

³ Bolečina je bila ocenjena z uporabo številčne lestvice za ocenjevanje od 0 do 10 (numerical rating scale – NRS).

⁴ Ocena kakovosti življenja, povezane z zdravjem (Health-Related Quality of Life – HRQL) je del validiranega vprašalnika Simptomi materničnih miomov – kakovost življenja (Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life – UFS-QoL). Točkovana vrednost je od 0 do 100, pri čemer višja ocena pomeni boljše kakovost življenja, povezano z zdravjem. Izhodiščna ocena je bila približno 40.

ABT: tableta z 1 mg estradiola/0,5 mg noretisteronacetata; SD standardna deviacija; IZ interval zaupanja

Mineralna kostna gostota (MKG)

MKG so ocenjevali s slikanjem z DXA v izhodišču, med zdravljenjem (24. in 52. teden) in 6 mesecev po koncu zdravljenja (76. teden). Osebe s pomembnim tveganjem za osteoporozo v anamnezi ali z znano osteoporozo ali drugimi presnovnimi boleznimi kosti so bile izključene iz preskušanj PRIMROSE 1 in PRIMROSE 2.

Povprečno odstotno zmanjšanje MKG, ki so ga opazili po 24 in 52 tednih, je bilo odvisno od odmerka in časa ter zmanjšano s sočasno uporabo ABT (preglednica 5).

Po 24 tednih je bila sprememba MKG najizrazitejša pri ženskah, ki so imele popolno supresijo estradiola z zdravilom Yselty 200 mg (-3,70 %). Ta režim zdravljenja je trajal največ 6 mesecev (glejte poglavje 4.2). Spremembe so bile manj izrazite pri ženskah, ki so prejele druge režime zdravljenja: -1,99 % z zdravilom Yselty 100 mg, -0,96 % z zdravilom Yselty 100 mg z ABT in -1,13 % z zdravilom Yselty 200 mg z ABT.

Po 52 tednih so spremembe v odstotkih od izhodišča pokazale zmanjšano stopnjo izgube MKG: -2,36 % z zdravilom Yselty 100 mg, -0,93 % z zdravilom Yselty 100 mg z ABT in -1,61 % z zdravilom Yselty 200 mg z ABT.

Raven z zdravljenjem povzročene izgube MKG v tej populaciji, ki naj bi bila klinično pomembna, ni dobro določena in bo odvisna od vsake posamezne ženske. Kljub temu je treba na splošno izgube MKG v višini 3 % ali več pozorno oceniti in spremljati. Pri ocenjevanju posameznične izgube MKG in razmerja med koristmi in tveganji nadaljevanja zdravljenja je pomembno proučiti izhodiščne vrednosti MKG vsake posameznice, njeno starost in celokupni profil tveganja za osteoporozo.

V 24 tednih po prenehanju zdravljenja se je pri večini bolnic MKG ledvene hrbtenice popolnoma ali delno povrnila: 53 % pri zdravilu Yselty 100 mg, 52 % pri zdravilu Yselty 100 mg z ABT in 64 % pri Yselty 200 mg z ABT v študiji PRIMROSE 1 in 59 % pri zdravilu Yselty 100 mg, 80 % pri zdravilu Yselty 100 mg z ABT in 67 % pri zdravilu Yselty 200 mg z ABT v študiji PRIMROSE 2.

Obseg in stopnja izgube MKG pri zdravljenju žensk po 12 mesecih trenutno nista znana.

Preglednica 5: Povprečna odstotna sprememba MKG ledvene hrbtenice od izhodišča (CfB) po 24 in 52 tednih zdravljenja v študijah PRIMROSE 1 in 2

	placebo	zdravilo Yselty 100 mg	zdravilo Yselty 100 mg+ABT	zdravilo Yselty 200 mg *	zdravilo Yselty 200 mg+ABT
24 tednov zdravljenja					
Število oseb	130	121	122	138	127
Povprečna odstotna CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
95-% IZ	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 tednov zdravljenja					
Število oseb	19	93	84	-	97
Povprečna odstotna CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
95-% IZ	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Zdravilo Yselty 200 mg so preučevali v obdobju do šest mesecev.

** V študiji PRIMROSE 1 so placebo uporabljali do 12 mesecev.

Učinki na endometriji

V obeh študijah 3. faze so v sklopu ocene varnosti pri podskupini bolnic opravili biopsijo endometrija na začetku zdravljenja, 24. teden in 52. teden. Rezultati niso vzbudili pomislekov o varnosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Yselty za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju leiomioma maternice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 100 mg ali 200 mg se linzagoliks hitro absorbira, do C_{max} pa pride približno dve uri po dajanju. Linzagoliks kaže farmakokinetiko, linearno glede na odmerek, in v stanju dinamičnega ravnovesja ni pomembnega kopičenja.

Pokazalo se je, da dajanje linzagoliksa (200 mg) skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob upočasnjuje in nekoliko zmanjša največje plazemske koncentracije, kar je v skladu z zakasnjениm odvajanjem blata po obroku z visoko vsebnostjo maščob, vendar to ne vpliva na obseg izpostavljenosti. Ne šteje se, da ima klinični pomen.

Porazdelitev

Linzagoliks se je močno (> 99 %) vezal na plazemske beljakovine, zlasti na albumin, in se ni porazdelil v rdeče krvne celice. Volumen porazdelitve (V_d/F) po 7 zaporednih dneh peroralnega dajanja linzagoliksa v odmerku 100 mg je bil 11,067 l (CV: 20,4 %), pri odmerku 200 mg pa 11,178 l (CV: 11,8 %).

Biotransformacija

Pri profiliranju in določitvi presnovkov linzagoliksa so količinsko opredelili do sedem presnovkov v plazmi, urinu in blatu. Glavna sestavina v profilih človeške plazme je bil nespremenjen linzagoliks. Podobno je bil linzagoliks glavna sestavina v urinu in ena od glavnih sestavin v blatu. Vsi presnovki v plazmi so bili prisotni z manj kot 10 % celotne izpostavljenosti, povezane z linzagoliksom.

Izločanje

Po večkratnih odmerkih linzagoliksa je bil $t_{1/2}$ približno 15 ur. Linzagoliks se je izločil predvsem z urinom in približno ena tretjina z blatom. Po uporabi večkratnih odmerkov linzagoliksa 100 mg in 200 mg je bil geometrični srednji navidezni očistek (CL/F) linzagoliksa 0,522 l/h (CV: 20,1 %) oz. 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da starost nima pomembnega učinka na izpostavljenost linzagoliks. Analiza je pokazala, da so imele osebe črne rase 22,5-odstotno zmanjšanje CL/F v primerjavi z belkami, vendar je bil varnostni profil linzagoliksa med osebami črne in bele rase podoben.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so ugotovili, da telesna masa vpliva na farmakokinetiko linzagoliksa. Napovedani CL/F pri bolnicah s telesno maso 52,7 kg (5. percentil) naj bi bil za približno 19,2 % manjši, pri bolnicah s telesno maso 112 kg (95. percentil) pa za približno 42 % večji kot pri bolnicah s telesno maso 70 kg. Vendar pa analize podskupin na podlagi podatkov iz ključnih študij 3. faze niso pokazale nobenih klinično pomembnih razlik glede varnosti in učinkovitosti, zato se prilagoditev odmerka ne priporoča.

Okvara jeter

Klinična študija, izvedena pri ženskah z okvaro jeter (blaga: razred A po Child-Pughu, zmerna: razred B po Child-Pughu in huda: razred C po Child-Pughu) niso ugotovili pomembnega učinka na skupno izpostavljenost linzagoliks v plazmi po dajanju enkratnega 200-mg odmerka linzagoliksa. Blaga ali zmerna jetrna okvara ni vplivala na nevezano frakcijo linzagoliksa; pri bolnicah z blago in zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka zdravila Yselyt ni potrebna (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Yselyt se ne sme uporabljati pri ženskah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi klasifikaciji), saj je bila zabeležena 2- do 3-krat večja povprečna izpostavljenost nevezanemu linzagoliks (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Klinična študija, izvedena pri ženskah z okvaro ledvic (blaga, zmerna, huda okvara in končna ledvična odpoved), pri kateri so hitrost glomerulne filtracije (GFR) ocenjevali s kreatininskim očistkom, ni pokazala pomembnega učinka na skupno izpostavljenost linzagoliksi v plazmi po dajanju enkratnega 200-miligramskega odmerka linzagoliksa. Vrednosti C_{max} , AUC_{u0-t} in AUC_{u0-inf} nevezanega plazemskega linzagoliksa so se pri ženskah z blago ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi osebami z normalnim delovanjem ledvic povečale za 30, 32 oz. 33 %. Ker možnega pomisleka glede varnosti pri dolgotrajni uporabi ni mogoče izključiti, se zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, priporoča, da pri ženskah z blago okvaro ledvic spremljajo morebiten pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4). Vendar pa prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Ysely se ne sme uporabljati pri ženskah z zmerno ali hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo, saj so opazili približno 1,5-krat večjo (pri zmerni) in 2-krat večjo (pri hudi ledvični okvari ali končni ledvični odpovedi) povprečno izpostavljenost nevezanemu linzagoliksi (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na razmnoževanje in razvoj

Zaradi svojega mehanizma delovanja je linzagoliks v študijah plodnosti pri podganah preprečil spočetje in povzročil zmanjšano implantacijo, kar je povzročilo umrljivost zarodkov in plodov, popolno izgubo legla ali prekinitev nosečnosti v embrio-fetalnih študijah pri podganah in kuncih.

V študiji na podganah niso opazili teratogenih učinkov in neželenih učinkov na pre- in postnatalni razvoj.

Ravni odmerkov 100 mg/kg in 3 mg/kg linzagoliksa so bile v glavnih študijah razvoja zarodka pri podganah in kuncih brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – No observed adverse effect level) za reproduktivno funkcijo in razvoj zarodka/ploda (kar ustreza 5,9-kratnemu oziroma 0,004-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh na podlagi AUC).

Dojenje

Izkazalo se je, da se zdravilo linzagoliks izloča v mleko podgan. Do 96 ur po dajanju je bila koncentracija radioaktivnosti v mleku nižja kot v plazmi (manj kot 0,3-kratna).

Mutagenost

Standardni sklop preskusov in vitro in in vivo ni pokazal nobenih znakov mutagenega ali klinično pomembnega genotoksičnega potenciala zdravila.

Kancerogenost

Kancerogene lastnosti linzagoliksa so ocenili v 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgenskih miših Tg RasH2. Do največjega odmerka 500 mg/kg (kar na podlagi AUC ustreza 13,2-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh) ni bilo dokazov o kancerogenosti, povzročeni z linzagoliksiom.

V dveletni študiji kancerogenosti pri podganah so opazili povečano pojavnost adenokarcinoma na materničnem endometriju v skupini s srednjim (50 mg/kg) in velikim odmerkom (500 mg/kg) (kar ustreza 6,8- oziroma 9,6-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku pri človeku glede na AUC), samo pri skupini s srednjim odmerkom (50 mg/kg) pa so opazili rahlo povečanje pogostnosti adenokarcinoma mlečne žleze (6,8-kratnik največjega priporočenega odmerka pri človeku glede na AUC). Klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.

Velja, da so nekarcinogeni histopatološki izsledki v jajčniku in maternici (pri miših) ter v jajčniku in mlečni žlezi samic (pri podganah) povezani s farmakološkim delovanjem linzagoliksa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat

Filmska obloga

makrogol in polivinil alkohol, graftkopolimer (E1209)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC-PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami na pretisni omot.

Velikost pakiranja 28 filmsko obloženih tablet (dva pretisna omota s po 14 filmsko obloženimi tabletami) ali 84 filmsko obloženih tablet (šest pretisnih omotov s po 14 filmsko obloženimi tabletami) v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1606/001

EU/1/21/1606/002

EU/1/21/1606/003

EU/1/21/1606/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. junij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Kartonska škatla za 100-mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Ysely 100 mg filmsko obložene tablete
linzagoliks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg linzagoliksa (v obliki holinske soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1606/001 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/21/1606/003 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yselty 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot za 100 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Yselty 100 mg tablete
linzagoliks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Theramex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Kartonska škatla za 200-mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Ysely 200 mg filmsko obložene tablete
linzagoliks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg linzagoliksa (v obliki holinske soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1606/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/21/1606/004 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yselty 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot za 200-mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Yselty 200 mg tablete
linzagoliks

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Theramex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ysely 100 mg filmsko obložene tablete linzagoliks

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ysely in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ysely
3. Kako jemati zdravilo Ysely
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ysely
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ysely in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ysely vsebuje učinkovino linzagoliks. Uporablja se za zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov (splošno znanih kot miomi), ki so nerakasti tumorji maternice. Zdravilo Ysely se uporablja pri odraslih ženskah (starejših od 18 let) v rodni dobi. Pri nekaterih ženskah lahko maternični leiomiomi povzročijo močno menstrualno krvavitev in bolečino v medenici (bolečino pod popkom).

Linzagoliks zavira delovanje hormona, gonadotropin sproščajočega hormona, ki pomaga uravnati sproščanje ženskih spolnih hormonov estradiola in progesterona. Ta hormona sprožata menstruacijo pri ženskah. Če sta blokirana, se količina estrogena in progesterona, ki kroži po telesu, zmanjša. Linzagoliks z znižanjem njunih ravni ustavi ali zmanjša menstrualne krvavitve ter zmanjša bolečino in nelagodje v medenici ter druge simptome, povezane z materničnimi leiomiomi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ysely

Ne jemljite zdravila Ysely

Če imate karkoli od naštetega spodaj:

- če ste alergični na linzagoliks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite;
- če imate osteoporozo (bolezen, ki povzroča krhkost kosti);
- če imate kakršno koli krvavitev iz spolovil neznanega izvora.

Če jemljete zdravilo Ysely skupaj z dodatnim hormonskim zdravljenjem z estradiolom in noretisteronacetatom (znano tudi kot dodatno zdravljenje), upoštevajte navodila v odseku „Ne jemljite ...“ navodil za uporabo za estradiol in noretisteronacetat.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Yselty se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yselty se bo zdravnik z vami pogovoril o vaši družinski zdravstveni zgodovini ter pomembnih dejavnikih tveganja. Zdravnik bo moral tudi preveriti vaš krvni tlak in se prepričati, da niste noseči. Pred začetkom zdravljenja boste morda potrebovali tudi zdravniški pregled in dodatne preglede, kot je slikanje, s katerim boste ugotovili, kako močne so vaše kosti. Ob pregledu bodo upoštevali vaše individualne zdravstvene potrebe in/ali pomisleke v zvezi z varnostjo zdravila.

Prenehajte jemati zdravilo Yselty in poiščite nujno zdravniško pomoč, če:

- opazite znake bolezni jeter:
 - rumeno obarvanje kože ali beločnic (zlatenica),
 - siljenje na bruhanje ali bruhanje, povišana telesna temperatura, huda utrujenost,
 - temen urin, srbenje ali bolečine v zgornjem delu trebuha;
- zanosite.

Pred začetkom jemanja zdravila Yselty se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate zmanjšano delovanje jeter ali ledvic.
Uporaba zdravila Yselty ni priporočljiva pri ženskah z močno zmanjšanim delovanjem jeter ali zmerno ali hudo zmanjšanim delovanjem ledvic, saj lahko ravni linzagoliksa v krvi postanejo previsoke;
- imate zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi.
Med zdravljenjem z zdravilom Yselty se lahko v krvi začasno zvišajo ravni jetrnih encimov, brez da bi se pojavili simptomi;
- imate težave s srcem ali krvnim obtokom, tj. spremembo električne aktivnosti srca v družinski anamnezi, znano kot „podaljšanje intervala QT“, ali jemljete zdravilo, ki spremeni električno aktivnost srca;
- imate zvišanje ravni maščob v krvi (holesterola). Te ravni je treba med zdravljenjem spremljati, saj lahko zdravilo Yselty povzroči nadaljnja povečanja;
- ste imeli zlom, ki ni bil posledica večje poškodbe, ali imate drugo tveganje za izgubo mineralne kostne gostote ali zmanjšano kostno gostoto. Zdravilo Yselty lahko zmanjša mineralno kostno gostoto, zato jo bo zdravnik v tem primeru morda želel predhodno preveriti;
- ste že kdaj imeli depresijo, spremembe razpoloženja, samomorilske misli ali kakršnekoli simptome depresije, saj so o njih poročali pri zdravilih, ki delujejo na enak način kot zdravilo Yselty;
- mislite, da bi lahko bili noseči. Zdravilo Yselty običajno povzroči znatno zmanjšanje menstrualne krvavitve ali pa lahko med zdravljenjem in nekaj tednov po njem celo ustavi menstruacijo, zaradi česar je težko prepoznati nosečnost. Glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“.

Za zdravilo Yselty ni bilo dokazano, da zagotavlja kontracepcijo. Glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“.

Zdravilo Yselty se lahko uporablja skupaj z drugo tableto, ki vsebuje hormona estradiol in noretisteronacetat (znana tudi kot hormonsko dodatno zdravljenje). Če so vam jo predpisali, natančno preberite navodilo za uporabo tablet, ki vsebujejo ta hormona, kot tudi to navodilo za uporabo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yselty ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, saj ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Yselty

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s hormonsko kontracepcijo.

Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če jemljete:

- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni),
- paklitaksel, sorafenib (zdravila za zdravljenje raka).

Uporaba zdravila Ysely ni priporočljiva, če jemljete katero od teh zdravil.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte zdravila Ysely, če ste noseči ali če dojite, ker lahko škoduje vašemu otroku. Če menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če zanosite, zdravilo Ysely prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom. Ker zdravilo Ysely zmanjša ali ustavi vašo menstruacijo, bo morda težko prepoznati nosečnost. Če obstaja kakršnakoli možnost, da ste noseči, opravite test nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem zdravila Ysely uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ysely nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Ysely vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Ena tableta tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Ysely

Zdravljenje z zdravilom Ysely bo predpisal zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnic z materničnimi leiomiomi. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik bo določil ustrezní odmerek zdravila Ysely za vas. **Na voljo so naslednje možnosti odmerjanja:**

- bodisi 100-mg tableta zdravila Ysely (ena tableta) ali 200-mg tableta zdravila Ysely (dve 100-miligramski tableti), ki se jemljeta enkrat na dan skupaj z drugo tableto enkrat na dan, ki vsebuje hormona estradiol in noretisteronacetat (znano tudi kot dodatno zdravljenje). Če vam zdravnik predpiše to dodatno zdravljenje, je pomembno, da ga vedno jemljete skupaj s tabletami zdravila Ysely, saj bo to pripomoglo k zmanjšanju neželenih učinkov, vključno s tveganjem za izgubo mineralne kostne gostote in obsegom izgube;
- pri ženskah, za katere estradiol in noretisteronacetat nista primerna, se zdravilo Ysely lahko jemlje v odmerku samo ene 100-mg tablete na dan, tj. brez estradiola in noretisteronacetata;
- pri kratkotrajni uporabi (samo do šest mesecev) se lahko zdravilo Ysely v odmerku 200 mg na dan (dve 100-mg tableti) daje brez estradiola in noretisteronacetata za zdravljenje simptomov, povezanih z velikimi leiomiomi ali velikostjo maternice.

Priporočeni odmerek vzemite **enkrat dnevno**.

Zdravilo Ysely po možnosti začnite jemati v prvem tednu menstruacijskega ciklusa, ki je teden, v katerem krvavite.

Tableto (tablete) pogoltnite z enim kozarcem vode, s hrano ali brez nje.

Trajanje uporabe

Zdravnik bo na podlagi tveganja za izgubo mineralne kostne gostote določil, kako dolgo je treba zdravljenje nadaljevati. Odmerek 200 mg (dve 100-mg tableti) brez dodatnega zdravljenja se sme predpisati za največ šest mesecev.

Zdravnik bo preveril vašo mineralno kostno gostoto tako, da bo po prvih 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Yselty naročil slikanje, s katerim bo preveril, ali je zdravljenje mogoče nadaljevati. Če zdravljenje z zdravilom Yselty nadaljujete dlje kot eno leto, bo zdravnik redno preverjal vašo mineralno kostno gostoto.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Yselty, kot bi smeli

Če menite, da ste vzeli prevelik odmerek zdravila Yselty, se posvetujte z zdravnikom.

Ni poročil o resnih škodljivih učinkih zaužitja več odmerkov tega zdravila naenkrat. Če se zdravilo Yselty uporablja skupaj z dodatnim hormonskim zdravljenjem z estradiolom in noretisteronacetatom, lahko prevelik odmerek hormonov povzroči siljenje na bruhanje in bruhanje, občutljivost dojke, bolečine v trebuhu, zaspanost, utrujenost in odtegnitveno krvavitev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Yselty

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z jemanjem tablete naslednji dan kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Yselty

Če želite prenehati jemati zdravilo Yselty, se najprej posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo pojasnil učinke prekinitve zdravljenja in se z vami pogovoril o drugih možnostih.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic)

- vročinski oblivi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic)

- motnje razpoloženja, kot so nihanja razpoloženja, čustvena labilnost (tj. hitre spremembe čustev), tesnoba, depresija, razdražljivost, čustvene motnje
- čezmerna, neredna ali dolgotrajna krvavitev iz maternice
- suhost nožnice
- bolečine v medenici
- bolečine v sklepih
- glavobol
- zmanjšanje mineralne gostote ali trdnosti kosti
- zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- navzea (siljenje na bruhanje), bruhanje, bolečine v trebuhu;
- zaprtje
- zmanjšano zanimanje za spolnost (libido);
- šibkost
- povečano potenje
- nočno potenje
- visok krvni tlak.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yselty

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in kartonski škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yselty

- Učinkovina je linzagoliks.
Ena tableta zdravila Yselty 100 mg vsebuje 100 mg linzagoliksa.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Yselty vsebuje laktozo in natrij“.
Filmska obloga: grafitkopolimer makrogola in polivinilalkohola, (E1209), smukec (E553b), titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Yselty in vsebina pakiranja

Yselty 100 mg filmsko obložene tablete so okrogle oblike s premerom 10 mm, blede rumene barve, z vtisnjeno oznako „100“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Zdravilo Yselty je na voljo v kartonski škatli z 2 ali 6 pretisnimi omoti, ki vsebujejo 14 filmsko obloženih tablet (tablet) na pretisni omot.

Velikosti pakiranja: 28 ali 84 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Patheon Francija
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Ysely 200 mg filmsko obložene tablete linzagoliks

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ysely in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ysely
3. Kako jemati zdravilo Ysely
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ysely
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ysely in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ysely vsebuje učinkovino linzagoliks. Uporablja se za zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov (splošno znanih kot miomi), ki so nerakasti tumorji maternice. Zdravilo Ysely se uporablja pri odraslih ženskah (starejših od 18 let) v rodni dobi. Pri nekaterih ženskah lahko maternični leiomiomi povzročijo močno menstrualno krvavitev in bolečino v medenici (bolečino pod popkom).

Linzagoliks zavira delovanje hormona, gonadotropin sproščajočega hormona, ki pomaga uravnati sproščanje ženskih spolnih hormonov estradiola in progesterona. Ta hormona sprožata menstruacijo pri ženskah. Če sta blokirana, se količina estrogena in progesterona, ki kroži po telesu, zmanjša. Linzagoliks z znižanjem njunih ravni ustavi ali zmanjša menstrualne krvavitve ter zmanjša bolečino in nelagodje v medenici ter druge simptome, povezane z materničnimi leiomiomi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ysely

Ne jemljite zdravila Ysely

Če imate karkoli od naštetega spodaj:

- če ste alergični na linzagoliks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite;
- če imate osteoporozo (bolezen, ki povzroča krhkost kosti);
- če imate kakršno koli krvavitev iz spolovil neznanega izvora.

Če jemljete zdravilo Ysely skupaj z dodatno hormonsko zdravljenje z estradiolom in noretisteronacetatom (znano tudi kot dodatno zdravljenje), upoštevajte navodila v odseku „Ne jemljite ...“ navodil za uporabo za estradiol in noretisteronacetat.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Yselty se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yselty se bo zdravnik z vami pogovoril o vaši družinski zdravstveni zgodovini ter pomembnih dejavnikih tveganja. Zdravnik bo moral tudi preveriti vaš krvni tlak in se prepričati, da niste noseči. Pred začetkom zdravljenja boste morda potrebovali tudi zdravniški pregled in dodatne preglede, kot je slikanje, s katerim boste ugotovili, kako močne so vaše kosti. Ob pregledu bodo upoštevali vaše individualne zdravstvene potrebe in/ali pomisleke v zvezi z varnostjo zdravila.

Prenehajte jemati zdravilo Yselty in poiščite nujno zdravniško pomoč, če:

- opazite znake bolezni jeter:
 - rumeno obarvanje kože ali beločnic (zlatenica),
 - siljenje na bruhanje ali bruhanje, povišana telesna temperatura, huda utrujenost,
 - temen urin, srbenje ali bolečine v zgornjem delu trebuha;
- zanosite.

Pred začetkom jemanja zdravila Yselty se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate zmanjšano delovanje jeter ali ledvic.
Uporaba zdravila Yselty ni priporočljiva pri ženskah z močno zmanjšanim delovanjem jeter ali zmerno ali hudo zmanjšanim delovanjem ledvic, saj lahko ravni linzagoliksa v krvi postanejo previsoke;
- imate zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi.
Med zdravljenjem z zdravilom Yselty se lahko v krvi začasno zvišajo ravni jetrnih encimov, brez da bi se pojavili simptomi;
- imate težave s srcem ali krvnim obtokom, tj. spremembo električne aktivnosti srca v družinski anamnezi, znano kot „podaljšanje intervala QT“, ali jemljete zdravilo, ki spremeni električno aktivnost srca;
- imate zvišanje ravni maščob v krvi (holesterola). Te ravni je treba med zdravljenjem spremljati, saj lahko zdravilo Yselty povzroči nadaljnja povečanja;
- ste imeli zlom, ki ni bil posledica večje poškodbe, ali imate drugo tveganje za izgubo mineralne kostne gostote ali zmanjšano kostno gostoto. Zdravilo Yselty lahko zmanjša mineralno kostno gostoto, zato jo bo zdravnik v tem primeru morda želel predhodno preveriti;
- ste že kdaj imeli depresijo, spremembe razpoloženja, samomorilske misli ali kakršnekoli simptome depresije, saj so o njih poročali pri zdravilih, ki delujejo na enak način kot zdravilo Yselty;
- mislite, da bi lahko bili noseči. Zdravilo Yselty običajno povzroči znatno zmanjšanje menstrualne krvavitve ali pa lahko med zdravljenjem in nekaj tednov po njem celo ustavi menstruacijo, zaradi česar je težko prepoznati nosečnost. Glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“.

Za zdravilo Yselty ni bilo dokazano, da zagotavlja kontracepcijo. Glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“.

Zdravilo Yselty se lahko uporablja skupaj z drugo tableto, ki vsebuje hormona estradiol in noretisteronacetat (znana tudi kot hormonsko dodatno zdravljenje). Če so vam jo predpisali, natančno preberite navodilo za uporabo tablet, ki vsebujejo hormone, kot tudi to navodilo za uporabo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yselty ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, saj ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Yselty

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s hormonsko kontracepcijo.

Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če jemljete:

- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni),
- paklitaksel, sorafenib (zdravila za zdravljenje raka).

Uporaba zdravila Ysely ni priporočljiva, če jemljete katero od teh zdravil.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte zdravila Ysely, če ste noseči ali če dojite, ker lahko škoduje vašemu otroku. Če menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če zanosite, zdravilo Ysely prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom. Ker zdravilo Ysely zmanjša ali ustavi vašo menstruacijo, bo morda težko prepoznati nosečnost. Če obstaja kakršnakoli možnost, da ste noseči, opravite test nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem zdravila Ysely uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ysely nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Ysely vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Ena tableta tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Ysely

Zdravljenje z zdravilom Ysely bo predpisal zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnic z materničnimi leiomiomi. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik bo določil ustrezeni odmerek zdravila Ysely za vas. **Na voljo so naslednje možnosti odmerjanja 200-miligramskih tablet zdravila Ysely:**

- ena 200-mg tableta zdravila Ysely, ki se jemlje enkrat na dan skupaj z drugo tableto enkrat na dan, ki vsebuje hormona estradiol in noretisteronacetat (znano tudi kot dodatno zdravljenje). Če vam zdravnik predpiše to dodatno zdravljenje, je pomembno, da ga vedno jemljete skupaj s tabletami zdravila Ysely, saj bo to pripomoglo k zmanjšanju neželenih učinkov, vključno s tveganjem za izgubo mineralne kostne gostote in obsegom izgube;
- pri kratkotrajni uporabi (samo do šest mesecev) se lahko zdravilo Ysely v odmerku 200 mg enkrat na dan daje brez estradiola in noretisteronacetata za zdravljenje simptomov, povezanih z velikimi leiomiomi ali velikostjo maternice.
-

Opozoriti je treba, da se v primeru, da je potreben manjši odmerek, lahko vzame 100-miligramski odmerek zdravila Ysely.

Priporočeni odmerek vzemite **enkrat dnevno**.

Zdravilo Ysely po možnosti začnite jemati v prvem tednu menstruacijskega ciklusa, ki je teden, v katerem krvavite.

Tableto pogoltnite z enim kozarcem vode, s hrano ali brez nje.

Trajanje uporabe

Zdravnik bo na podlagi tveganja za izgubo mineralne kostne gostote določil, kako dolgo je treba zdravljenje nadaljevati. Odmerek 200 mg brez dodatnega zdravljenja se sme predpisati za največ šest mesecev.

Zdravnik bo preveril vašo mineralno kostno gostoto tako, da bo po prvih 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Yselty naročil slikanje, s katerim bo preveril, ali je zdravljenje z estradiolom in noretisteronacetatom mogoče nadaljevati. Če zdravljenje z zdravilom Yselty nadaljujete dlje kot eno leto, bo zdravnik redno preverjal vašo mineralno kostno gostoto.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Yselty, kot bi smeli

Če menite, da ste vzeli prevelik odmerek zdravila Yselty, se posvetujte z zdravnikom.

Ni poročil o resnih škodljivih učinkih enkratnega zaužitja več odmerkov tega zdravila naenkrat. Če se zdravilo Yselty uporablja skupaj z dodatnim hormonskim zdravljenjem z estradiolom in noretisteronacetatom, lahko prevelik odmerek hormonov povzroči siljenje na bruhanje in bruhanje, občutljivost dojk, bolečine v trebuhu, zaspanost, utrujenost in odtegnitveno krvavitev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Yselty

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z jemanjem tablete naslednji dan kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Yselty

Če želite prenehati jemati zdravilo Yselty, se najprej posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo pojasnil učinke prekinitve zdravljenja in se z vami pogovoril o drugih možnostih.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic)

- vročinski oblivi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic)

- motnje razpoloženja, kot so nihanja razpoloženja, čustvena labilnost (tj. hitre spremembe čustev), tesnoba, depresija, razdražljivost, čustvene motnje
- čezmerna, neredna ali dolgotrajna krvavitev iz maternice
- suhost nožnice
- bolečine v medenici
- bolečine v sklepih
- glavobol
- zmanjšanje mineralne gostote ali trdnosti kosti
- zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- navzea (siljenje na bruhanje), bruhanje, bolečine v trebuhu;
- zaprtje
- zmanjšano zanimanje za spolnost (libido);
- šibkost
- povečano potenje
- nočno potenje
- visok krvni tlak.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yselty

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in kartonski škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yselty

- Učinkovina je linzagoliks.
Ena tableta zdravila Yselty 200 mg vsebuje 200 mg linzagoliksa.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Yselty vsebuje laktozo in natrij“.
Filmska obloga: grafitkopolimer makrogola in polivinilalkohola (E1209), smukec (E553b), titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Yselty in vsebina pakiranja

Yselty 200 mg filmsko obložene tablete so podolgovate (19 × 9 mm), blede rumene barve, z vtisnjeno oznako „200“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Zdravilo Yselty je na voljo v kartonski škatli z 2 ali 6 pretisnimi omoti, ki vsebujejo 14 filmsko obloženih tablet (tablet) na pretisni omot.

Velikosti pakiranja: 28 ali 84 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Patheon Francija
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.