

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yselty 100 mg, tabletki powlekane

Yselty 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yselty 100 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg linzagoliku (w postaci soli cholinowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 119,4 mg laktozy.

Yselty 200 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg linzagoliku (w postaci soli cholinowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 238,8 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Yselty 100 mg, tabletki powlekane

Okrągłe, białe tabletki powlekane o średnicy 10 mm, z wytłoczonym napisem „100” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Yselty 200 mg, tabletki powlekane

Podługne, białe tabletki powlekane o wymiarach 19 mm x 9 mm, z wytłoczonym napisem „200” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Yselty jest wskazany do stosowania w leczeniu objawów mięśniaków macicy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Yselty powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu mięśniaków macicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Yselty bezwzględnie należy wykluczyć ciążę.

Leczenie produktem Yselty najlepiej jest rozpoczynać w pierwszym tygodniu cyklu miesięczkowego, a produkt należy przyjmować raz na dobę w sposób ciągły.

Zalecana dawka produktu leczniczego Yselty to:

- 100 mg lub, w razie potrzeby, 200 mg raz na dobę ze stosowaną jednocześnie równoległą terapią hormonalną (ang. add-back therapy [ABT], tabletką zawierającą estradiol w dawce 1 mg i octan noretysteronu w dawce 0,5 mg raz na dobę), patrz punkt 5.1.
- 100 mg raz na dobę u kobiet, u których nie zaleca się stosowania ABT lub które wolą unikać leczenia hormonalnego (patrz punkt 5.1).
- 200 mg raz na dobę do krótkotrwałego stosowania (<6 miesięcy) w sytuacjach klinicznych, w których pożądane jest zmniejszenie objętości macicy i mięśniaków macicy (patrz punkt 5.1). Po przerwaniu leczenia rozmiar mięśniaków może się zwiększyć. Ze względu na ryzyko zmniejszenia gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD) w przypadku długotrwałego stosowania, nie należy przepisywać dawki 200 mg bez jednoczesnej terapii ABT na okres dłuższy niż 6 miesięcy.

U pacjentek z czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy lub utraty masy kostnej przed rozpoczęciem leczenia produktem Yselty zaleca się wykonanie badań obrazowych metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o dwóch energiach (ang. dual X-ray absorptiometry, DXA) (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Yselty można przyjmować bez przerwy. U wszystkich kobiet zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia, a po tym czasie konieczne jest ciągłe monitorowanie BMD (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć lek możliwie najszybciej, a później kontynuować leczenie następnego dnia o zwykłej porze.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha) dostosowanie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne. Należy unikać stosowania produktu Yselty u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Lekarzom zaleca się monitorowanie pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR = 60-89 ml/min; patrz punkty 4.4 i 5.2) pod kątem występowania działań niepożądanych, chociaż dostosowanie dawki produktu nie jest wymagane. Należy unikać stosowania produktu Yselty u kobiet z umiarkowanymi (eGFR = 30-59 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Yselty u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe we wskazaniu dotyczącym leczenia objawów mięśniaków macicy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Yselty można przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Dawkę 200 mg można przyjmować jako jedną tabletkę 200 mg lub dwa razy po tabletkę 100 mg.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża lub karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Potwierdzona osteoporoza
- Krwawienia z narządów płciowych o nieznanym etiologii
- Należy przestrzegać przeciwwskazań dotyczących terapii ABT w przypadku jednoczesnego stosowania ABT.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badanie medyczne/konsultacja medyczna

Przed pierwszym lub ponownym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Yselty należy sporządzić pełną historię medyczną (w tym wywiad rodzinny). Należy dokonać pomiaru ciśnienia krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne pod kątem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i ostrzeżeń dotyczących stosowania (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia należy dokonywać okresowych kontroli zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Yselty należy zaprzestać przyjmowania wszelkiego rodzaju antykoncepcji hormonalnej. Przed ponownym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Yselty należy wykluczyć ciążę.

Gęstość mineralna kości

U niektórych kobiet leczonych produktem Yselty, u których w momencie rozpoczęcia leczenia gęstość mineralna kości (BMD) była prawidłowa, zgłaszano zmniejszenie BMD wahające się w zakresie od >3 do 8%.

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem produktu Yselty u pacjentek ze złamaniemiskoenergetycznym w wywiadzie albo z innymi czynnikami ryzyka osteoporozy lub utraty masy kostnej (takimi jak przewlekłe spożywanie alkoholu i/lub używanie wyrobów tytoniowych, bardzo obciążający wywiad rodzinny w kierunku osteoporozy i niska masa ciała), w tym u osób przyjmujących leki, które mogą wpływać na BMD (np. kortykosteroidy układowe, leki przeciwdrgawkowe). U tych pacjentek z grupy wysokiego ryzyka zaleca się wykonanie badania DXA przed rozpoczęciem leczenia produktem Yselty.

Ponadto po upływie 1 roku leczenia zaleca się wykonanie badania DXA u wszystkich kobiet, aby potwierdzić, że nie doszło do utraty BMD w niepożądanym stopniu. Następnie, w zależności od przepisanej dawki produktu Yselty, zalecana jest ocena BMD raz w roku (Yselty w dawce 100 mg) lub z częstotliwością określoną przez lekarza prowadzącego na podstawie indywidualnego ryzyka oraz wyników wcześniejszej oceny BMD u danej pacjentki (Yselty w dawce 100 mg z jednoczesną terapią ABT oraz Yselty w dawce 200 mg z jednoczesną terapią ABT).

Jeśli ryzyko zmniejszenia BMD przekracza potencjalne korzyści z leczenia produktem Yselty, należy przerwać leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy unikać stosowania produktu Yselty u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha). U kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha) dostosowanie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne; patrz punkty 4.2 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Należy unikać stosowania produktu Yselty u kobiet z umiarkowanymi (eGFR = 30–59 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Lekarzom zaleca się monitorowanie pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR = 60-89 ml/min; patrz punkt i 5.2) pod kątem występowania działań niepożądanych, chociaż dostosowanie dawki produktu nie jest wymagane (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe / wydłużenie odstępu QT

Linzagoliks nieznacznie wydłuża odstęp QT, ale nie wykazano cech istotnego klinicznie ryzyka wydłużenia odstępu QT ani wystąpienia częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność u pacjentek, u których stwierdzono chorobę układu sercowo-naczyniowego, wydłużenie odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub hipokaliemię, a także w przypadku jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Należy również zachować ostrożność u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami prowadzącymi do zwiększenia stężenia linzagoliku w osoczu (patrz punkt 5.2).

Antykoncepcja

Nie wykazano, by linzagoliks stosowany jednocześnie z terapią ABT lub bez niej zapewniał działanie antykoncepcyjne. Kobiety w wieku rozrodczym, u których istnieje ryzyko zajścia w ciążę, muszą stosować skuteczną niehormonalną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Yselty (patrz punkt 4.6).

Zmiana schematu krwawienia miesięczkowego i ograniczenie możliwości rozpoznania ciąży

Kobiety należy poinformować, że leczenie produktem Yselty zazwyczaj prowadzi do znacznego zmniejszenia utraty krwi w czasie miesiączki i często powoduje brak miesiączki, co może ograniczać możliwość rozpoznania ciąży w odpowiednim czasie. W przypadku podejrzenia ciąży należy wykonać test ciążowy, a w razie potwierdzenia ciąży należy przerwać leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Enzymy wątrobowe

Zgłaszano przypadki bezobjawowego przemijającego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Pacjentki należy pouczyć, aby bezzwłocznie zgłosiły się do lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów, które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, takich jak żółtaczka. Jeśli pojawi się żółtaczka, należy przerwać leczenie. Poważne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby mogą wymagać przerwania leczenia linzagoliksem do czasu powrotu do normy wyników badań czynności wątroby.

Z badań prowadzonych z zastosowaniem linzagoliku wykluczono kobiety z nieprawidłowymi parametrami czynności wątroby (wartości ≥ 2 -krotnie przekraczające górną granicę normy, GGN). Dlatego u kobiet z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy oznaczyć wyjściowe parametry w badaniach czynności wątroby i kontrolować je dodatkowo w regularnych odstępach. U tych pacjentek należy zachować ostrożność w trakcie leczenia.

Stężenia lipidów

W czasie leczenia linzagoliksem obserwowano wzrost stężeń lipidów (patrz punkt 5.1). Na ogół wzrost ten nie miał znaczenia klinicznego. U kobiet ze stwierdzonymi wcześniej podwyższonymi wartościami w profilu lipidowym zaleca się jednak monitorowanie stężeń lipidów.

Zaburzenia nastroju

W trakcie leczenia antagonistami GnRH, w tym także linzagoliksem, obserwowano zaburzenia nastroju włącznie z depresją, zmianami nastroju i labilnością emocjonalną (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u kobiet, u których stwierdzono depresję i (lub) wyobrażenia samobójcze w wywiadzie. Pacjentki z rozpoznaną depresją lub depresją w wywiadzie należy uważnie monitorować w trakcie leczenia. Leczenie należy przerwać, jeśli nastąpi nawrót depresji w ciężkiej postaci.

Substraty CYP2C8

Należy unikać stosowania produktu Yselty u pacjentek przyjmujących produkty lecznicze będące substratami wrażliwymi na CYP2C8 o wąskim indeksie terapeutycznym (jak np. paklitaksel, sorafenib i repaglinid, patrz punkt 4.5). Zaleca się kontrole pod kątem nasilenia działań niepożądanych związanych z innymi substratami CYP2C8 w przypadku ich jednoczesnego podawania z produktem Yselty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące terapii ABT

Jeśli jednocześnie przepisano terapię ABT, należy wziąć pod uwagę wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące ABT.

Laktoza

Tego produktu leczniczego nie powinny przyjmować pacjentki z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.-

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy że uznaje się go zasadniczo za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8

Wykazano, że u zdrowych osób linzagoliks zwiększa średnią ekspozycję na repaglinid (wrażliwy substrat CYP2C8) mniej niż dwukrotnie. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Yselty i produktów leczniczych usuwanych głównie w wyniku metabolizmu CYP2C8 oraz z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak paklitaksel, sorafenib i repaglinid, ze względu na ryzyko zwiększenia ich stężeń w osoczu (patrz punkt 4.4). Lekarzom przepisującym lek zaleca się monitorowanie pacjentek pod kątem nasilenia działań niepożądanych związanych z innymi substratami CYP2C8 w przypadku ich jednoczesnego podawania z produktem Yselty.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wykazano, by linzagoliks stosowany jednocześnie z terapią ABT lub bez niej zapewniał działanie antykoncepcyjne. Kobiety w wieku rozrodczym, u których istnieje ryzyko zajścia w ciążę, muszą stosować skuteczną niehormonalną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Yselty.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania linzagoliku u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ekspozycja na linzagolik we wczesnym okresie ciąży może zwiększać ryzyko wczesnej utraty ciąży (patrz punkt 5.3). Na podstawie działań farmakologicznych nie można wykluczyć niepożądanego wpływu na ciążę.

Produkt Yselty jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku potwierdzenia ciąży należy przerwać leczenie.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie linzagoliku/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3)

Nie wiadomo, czy linzagolik/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Produkt Yselty jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Yselty nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w kluczowych badaniach klinicznych fazy III były uderzenia gorąca i bóle głowy, które występowały częściej po podaniu większych dawek, a rzadziej, gdy jednocześnie stosowano terapię ABT (co określa się dalej jako „łączenie z ABT”). Uderzenia gorąca zgłaszano u 5,2%, 9,6% oraz 10,1% i 31% kobiet leczonych odpowiednio dawką 100 mg łącznie z ABT, 200 mg łącznie z ABT oraz 100 mg i 200 mg. Podobnie bóle głowy zgłaszano częściej po podaniu większych dawek i rzadziej, gdy produkt stosowano łącznie z ABT (odpowiednio 1,4%, 2,4% oraz 4% i 6,2% w przypadku dawki 100 mg łącznie z ABT, 200 mg łącznie z ABT oraz 100 mg i 200 mg). Wszystkie pozostałe działania niepożądane wymienione poniżej zgłoszono u mniej niż 3% pacjentek.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z linzagolikiem zgłaszano na podstawie zbiorczych danych pochodzących z dwóch kluczowych badań fazy III, w których wzięło udział 828 pacjentek z mięśniakami macicy otrzymujących linzagolik oraz 209 pacjentek otrzymujących placebo maksymalnie przez 6 miesięcy. Zostały one zestawione w tabeli 1 poniżej.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 1 sklasyfikowano według kategorii częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane leku z kluczowych badań klinicznych

	Linzagoliks 100 mg	Linzagoliks 100 mg z ABT	Linzagoliks 200 mg	Linzagoliks 200 mg z ABT
Zaburzenia psychiczne				
Często	Zaburzenia nastroju ^{a/*}	Zaburzenia nastroju ^{a/*} Obniżone libido	Zaburzenia nastroju ^{a/*} Obniżone libido	Zaburzenia nastroju ^{a/*} Obniżone libido
Niezbyt często	Obniżone libido			
Zaburzenia układu nerwowego				
Często	Ból głowy	Ból głowy	Ból głowy	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe				
Bardzo często	Uderzenia gorąca		Uderzenia gorąca	
Często		Uderzenia gorąca		Uderzenia gorąca Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Często		Nudności/wymioty Ból w nadbrzuszu	Nudności/wymioty Zaparcia	Nudności/wymioty
Niezbyt często	Ból w nadbrzuszu		Ból w nadbrzuszu	Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Często	Nadmierna potliwość		Nadmierna potliwość Poty nocne	
Niezbyt często	Poty nocne			Poty nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Często	Bóle stawów	Zmniejszenie gęstości mineralnej kości*	Bóle stawów Zmniejszenie gęstości mineralnej kości*	Bóle stawów
Niezbyt często	Zmniejszenie gęstości mineralnej kości*			Zmniejszenie gęstości mineralnej kości*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Często	Krwotok z pochwy ^{b/*} Ból w obrębie miednicy Zmiana schematu krwawienia miesięczkowego ^{c/*}	Krwotok z pochwy ^{b/*} Ból w obrębie miednicy	Krwotok z pochwy ^{b/*} Ból w obrębie miednicy Suchość sromu i pochwy	Krwotok z pochwy ^{b/*} Ból w obrębie miednicy Zmiana schematu krwawienia miesięczkowego ^{c/*}
Niezbyt często	Suchość sromu i pochwy	Suchość sromu i pochwy Zmiana schematu krwawienia miesięczkowego ^{c/*}	Zmiana schematu krwawienia miesięczkowego ^{c/*}	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Często	Wyczerpanie psychofizyczne (astenia)			
Niezbyt często			Wyczerpanie psychofizyczne (astenia)	Wyczerpanie psychofizyczne (astenia)

ABT: tabletki zawierające estradiol 1 mg i octan noretysteronu 0,5 mg raz na dobę.

*Dodatkowe informacje, patrz punkty 4.4 i (lub) 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych.

^aZaburzenia nastroju obejmują zgłoszenia przypadków wahania nastroju, afektu chwiejnego, zaburzeń emocjonalnych, drażliwości, zmiany nastroju, lęku, depresji, nastroju depresyjnego.

^bKrwotok z pochwy obejmuje zgłoszenia przypadków krwotoku z pochwy, krwawienia międzymiesiączkowego

(metrorrhagia), obfitego krwawienia miesięczkowego (menorrhagia), obfitego i (lub) przedłużonego krwawienia miesięczkowego pojawiającego się niecyklicznie (menometrorrhagia) oraz krwotoku z macicy.
°Zmiany schematu krwawienia miesięczkowego obejmują zgłoszenia przypadków opóźnionej menstruacji, nieregularnych menstruacji i braku miesiączki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia nastroju

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zaburzeniami nastroju były wahania nastroju, które zgłoszono u maksymalnie 1,5% pacjentek w grupach otrzymujących wszystkie dawki linzagoliku. Chwiejny afekt i lęk zgłoszono u 0,6% pacjentek leczonych linzagoliksem. Lęk zgłaszano tylko w grupach otrzymujących produkt w dawce 200 mg łącznie z ABT lub bez ABT. Depresję i nastrój depresyjny zgłaszano rzadko. W badaniach klinicznych fazy II lub III depresję lub nastrój depresyjny zgłosiła nie więcej niż 1 osoba w każdej z grup leczonych linzagoliksem. Szczegółowe zalecenia podano w punkcie 4.4.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zgłaszano bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, głównie aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (AlAT i AspAT). W większości przypadków stwierdzono zwiększenie aktywności niewielkiego stopnia, które na ogół wracało do normy w trakcie dalszego leczenia. Częstość występowania wzrostu aktywności AlAT i (lub) AspAT w grupach leczonych linzagoliksem wynosiła poniżej 3%. U około 1% pacjentek wykazano wzrost aktywności AlAT/AspAT co najmniej 3-krotnie przekraczający górną granicę normy, przy czym największy wzrost zgłaszano, gdy linzagoliks przyjmowany był w dawce 200 mg lub w dawce 200 mg łącznie z ABT. Nie obserwowano jednoczesnego podwyższenia stężenia bilirubiny. Szczegółowe zalecenia podano w punkcie 4.4.

Zmiany gęstości mineralnej kości

Wpływ linzagoliku na BMD oceniono na podstawie badań DXA. W dwóch badaniach klinicznych fazy III obserwowano zależne od dawki i czasu zmiany BMD. Jednoczesne stosowanie terapii ABT osłabiało utratę BMD (patrz tabela 2).

Zmiany w BMD były najbardziej wyraźne przy dawce 200 mg; po 6 miesiącach leczenia średni spadek w porównaniu z wartością wyjściową wynosząca >3% i >8% w BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa zaobserwowano odpowiednio u 55% i 4% pacjentek.

Po 12 miesiącach leczenia linzagoliksem w dawce 100 mg, 100 mg z ABT i 200 mg z ABT średni spadek w porównaniu z wartością wyjściową wynosząca >3% i >8% w BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa zaobserwowano odpowiednio u 38% i 7%, 16% i 0% oraz 27% i 1% pacjentek.

Tabela 2: Odsetek pacjentek ze zmianą BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wynoszącą >3% i >8% w porównaniu z wartością wyjściową po 24 tygodniach i po 52 tygodniach leczenia w badaniach PRIMROSE 1 i 2

	Linzagoliks 100 mg	Linzagoliks 100 mg z ABT	Linzagoliks 200 mg	Linzagoliks 200 mg z ABT
24 tygodnie leczenia				
Odsetek pacjentek (%) z CfB BMD >3% / >8%	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1
52 tygodnie leczenia				
Odsetek pacjentek (%) z CfB BMD >3% / >8%	38 / 7	16 / 0	-*	27 / 1

ABT: tabletki zawierająca estradiol 1 mg i octan noretysteronu 0,5 mg raz na dobę, CfB (ang. change from baseline): zmiana w porównaniu z wartością wyjściową.

* Linzagoliks w dawce 200 mg badano maksymalnie przez 6 miesięcy.

Po 6 miesiącach od zakończenia leczenia we wszystkich grupach terapeutycznych odnotowano wzrost BMD, co świadczy o częściowej regeneracji. Szczegółowe zalecenia podano w punktach 4.2 i 4.4. Szczegółowe informacje na temat zmniejszenia BMD podano w punkcie 5.1.

Krwotok z pochwy

W trakcie leczenia linzagoliksem zgłaszano występowanie krwotoku z pochwy (w tym zgłoszenia przypadków krwotoku z pochwy, krwotoku z macicy, krwawienia międzymiesiączkowego, obfitego krwawienia miesięczkowego oraz obfitego i (lub) przedłużonego krwawienia miesięczkowego pojawiającego się niecyklicznie). Działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były: krwotok z pochwy, krwawienie międzymiesiączkowe i obfite krwawienie miesięczkowe, które zgłoszono odpowiednio u 13 (1,6%), 11 (1,3%) i 5 (0,6%) osób leczonych linzagoliksem. Krwotok z pochwy zgłaszano częściej u osób w grupach otrzymującej linzagoliks w dawce 100 mg i 200 mg łącznie z ABT (do 2,4%) niż w grupach niestosujących ABT (1%). Krwawienia międzymiesiączkowe zgłoszono odpowiednio u 3 (1,5%), 3 (1,4%), 1 (0,5%) i 4 (1,9%) osób w grupach otrzymujących dawkę 100 mg, dawkę 100 mg łącznie z ABT, dawkę 200 mg i dawkę 200 mg łącznie z ABT, a obfite krwawienia miesięczkowe zgłoszono odpowiednio u 1 (0,5%), 1 (0,5%), 2 (1,0%) i 1 (0,5%) osób w grupach otrzymujących linzagoliks w dawce 100 mg, w dawce 100 mg łącznie z ABT, w dawce 200 mg i w dawce 200 mg łącznie z ABT.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania.

W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentek, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające.

U kobiet stosujących schematy leczenia z jednoczesną terapią ABT przedawkowanie estrogenu i progestagenu może spowodować objawy związane z hormonami, w tym między innymi nudności, wymioty, tkliwość piersi, ból brzucha, senność, zmęczenie i krwawienie z odstawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: H01CC04.

Mechanizm działania

Linzagoliks jest selektywnym, niepeptydowym antagonistą receptora hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. gonadotropin-releasing hormone, GnRH), który hamuje sygnalizację endogennego GnRH poprzez konkurencyjne wiązanie się z receptorami GnRH w przysadce mózgowej i modulowanie w ten sposób osi podwzgórze–przysadka–gonady.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na hormony przysadki mózgowej i jajnika

Podanie linzagoliku powoduje zależną od dawki supresję hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego, co prowadzi do zmniejszenia stężenia estradiolu i progesteronu we krwi. W badaniach fazy III zaobserwowano całkowitą supresję estradiolu w surowicy (mediana <20 pg/ml) w przypadku podawania linzagoliku w dawce 200 mg w okresie od 4 do 24 tygodni. W przypadku podawania linzagoliku w dawce 100 mg, w dawce 100 mg z jednoczesną terapią ABT (co określa się dalej jako „łącznie z ABT”) oraz w dawce 200 mg łącznie z ABT w okresie od 4 do 52 tygodni obserwowano supresję częściową, przy czym mediana stężenia estradiolu w surowicy mieściła się w przedziale od 20 do 60 pg/ml. Stężenie progesteronu utrzymywało się na poziomie $\leq 3,1$ ng/ml u 83% kobiet otrzymujących linzagoliks w dawce 200 mg przez 24 tygodnie i u 68% kobiet otrzymujących linzagoliks w dawce 100 mg przez 52 tygodnie oraz u około 90% kobiet otrzymujących linzagoliks w dawce 100 mg łącznie z ABT lub w dawce 200 mg łącznie z ABT przez 52 tygodnie.

Elektrofizjologia serca

W jednym randomizowanym badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki prowadzonym w układzie naprzemiennym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z kontrolą pozytywną, mającym na celu dokładną analizę odstępu QTc, oceniano wpływ linzagoliku na odstęp QTc. Czterdzieści osiem zdrowych kobiet otrzymało dawkę 200 mg linzagoliku (terapeutyczna ekspozycja docelowa), dawkę 700 mg linzagoliku (supraterapeutyczna ekspozycja docelowa), dawkę 400 mg moksyflokscyny (kontrola pozytywna) lub placebo po odpowiedniej eliminacji z organizmu poprzednio stosowanych leków. Stwierdzono nieznaczny wpływ linzagoliku w dawkach 200 mg i 700 mg na wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca, przy czym maksymalna obserwowana średnia długość odstępu po 3 godzinach od podania dawki wynosiła odpowiednio 8,34 ms (90% CI 6,44-10,23) i 9,92 ms (90% CI 8,03-11,81). Na podstawie rzędu wielkości wydłużenia odstępu QTc, późniejszego modelowania zależności między stężeniem leku a efektem jego działania i subodstępu QT (J-TpeakC), zaobserwowane efekty nie zostały uznane za znaczące klinicznie. Najwyższe przewidywane stężenie w stanie równowagi dynamicznej w badaniu QT oznaczono u zdrowych osób, pomijając wzrost ekspozycji na niezwiązany linzagoliks ze względu na istniejące zaburzenia (patrz punkt 5.2).

Zmiany parametrów lipidowych

Stężenia lipidów na czczo (HDL, LDL i cholesterol całkowity oraz trójglicerydy) oceniano co trzy miesiące od rozpoczęcia leczenia linzagoliksem, do 3. miesiąca po zakończeniu terapii. Stwierdzono wzrost stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i trójglicerydów we wszystkich grupach otrzymujących linzagoliks (LDL zwykle mniej niż o 15%, a trójglicerydy zwykle mniej niż o 20%), przy czym wzrost ten był na ogół wyższy w przypadku schematów leczenia wyłącznie z zastosowaniem linzagoliku. Wzrost ten był widoczny od 12. tygodnia, a parametry lipidowe ustabilizowały się zasadniczo po 52 tygodniach leczenia. Po przerwaniu podawania linzagoliku wykazano oznaki powrotu stężeń lipidów do wartości wyjściowych przed upływem 12 tygodni po zakończeniu leczenia, ale ich stężenia nadal utrzymywały się na poziomie nieznacznie wyższym względem wartości wyjściowych (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Yselty oceniano w dwóch randomizowanych badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, PRIMROSE 1 i PRIMROSE 2, w których wzięło udział odpowiednio 511 i 501 kobiet. Badanie PRIMROSE 1 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, a badanie PRIMROSE 2 przeprowadzono przede wszystkim w Europie, przy czym około 10% uczestniczek pochodziło ze Stanów Zjednoczonych. Te badania miały zasadniczo identyczny plan z 52 tygodniami leczenia i 24 tygodniami obserwacji kontrolnej po leczeniu. Brak jest danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania w trakcie leczenia z okresu po upływie 52 tygodni.

U pacjentek zakwalifikowanych do badania występowały bardzo obfite krwawienia miesięczkowe (utrata krwi w czasie miesiączki >80 ml/cykl) oraz mięśniaki macicy z co najmniej jednym mięśniakiem o wielkości ≥ 2 cm potwierdzonym w badaniu ultrasonograficznym i bez mięśniaków o wielkości >12 cm. Utratę krwi w czasie miesiączki mierzono metodą polegającą na oznaczaniu hematyny zasadowej w produktach higienicznych zużytych podczas cyklu.

Średni wiek kobiet wynosił 42 lata (przedział od 20 do 58 lat), a średni wskaźnik masy ciała wynosił 29,9 kg/m² (przedział od 16,8 do 58,6). Około 34,5% kobiet stanowiły osoby rasy czarnej, 63,5% stanowiły osoby rasy białej, a 2% stanowiły osoby innych ras. Oprócz bardzo obfitych krwawień miesięczkowych najczęściej zgłaszanymi objawami były: ból brzucha (67,9% kobiet), ucisk w jamie brzusznej (52,5%), krwawienie miesięczkowe trwające dłużej niż zwykle (50,4%), ból w dolnym odcinku kręgosłupa (50,2%), zwiększona częstość oddawania moczu (34,5%) oraz ból podczas stosunku płciowego (27,7%). Mediana objętości macicy wynosiła 241 cm³ (przedział od 32 do 2075 cm³), a mediana objętości mięśniaków wynosiła 53 cm³ (przedział od 0 do 1142 cm³). U prawie wszystkich kobiet (99,7%) stwierdzono obecność co najmniej jednego mięśniaka o długości ≥ 2 cm, a u 97,5% występowały mięśniaki typu 1 do 6 według klasyfikacji FIGO.

Uczestniczki randomizowano do jednej z pięciu grup terapeutycznych otrzymujących raz na dobę: placebo, Yselty w dawce 100 mg, Yselty w dawce 200 mg, Yselty w dawce 100 mg z jednoczesną terapią ABT (estradiol 1 mg/octan noretysteronu 0,5 mg; co określa się dalej jako „łączenie z ABT”) lub Yselty w dawce 200 mg łącznie z ABT. Uczestniczki losowo przydzielone do grupy otrzymującej placebo albo produkt Yselty w dawce 200 mg po 24 tygodniach zmieniły leczenie na produkt Yselty podawany w dawce 200 mg łącznie z ABT, z wyjątkiem badania PRIMROSE 1, w którym 50% osób otrzymujących placebo kontynuowało przyjmowanie placebo do 52. tygodnia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako utrata krwi w czasie miesiączki wynosząca ≤ 80 ml i zmniejszenie utraty krwi o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu ostatnich 28 dni przed tygodniem 24. Leczenie produktem Yselty podawanym łącznie z ABT lub bez ABT wiązało się z wyższym odsetkiem kobiet, u których uzyskano zmniejszenie utraty krwi w czasie miesiączki po 24 tygodniach, w porównaniu ze stosowaniem placebo. Odsetek osób odpowiadających na leczenie wynosił odpowiednio 56,4%, 66,4%, 71,4% i 75,5% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg, w dawce 100 mg łącznie z ABT, w dawce 200 mg i w dawce 200 mg łącznie z ABT w badaniu PRIMROSE 1 oraz odpowiednio 56,7%, 77,2%, 77,7% i 93,9% w badaniu PRIMROSE 2 (tabela 3). Po 52 tygodniach odsetek osób odpowiadających na leczenie wynosił odpowiednio 57,4%, 79,9% i 87,9% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg, w dawce 100 mg łącznie z ABT i w dawce 200 mg łącznie z ABT w badaniu PRIMROSE 1 oraz odpowiednio 53,2%, 91,3% i 91,6% w badaniu PRIMROSE 2.

Tabela 3: Osoby odpowiadające na leczenie (kobiety ze zmniejszoną utratą krwi w czasie miesiączki) po 24 tygodniach

Badanie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Yselty				Placebo	Yselty			
100 mg		100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT	100 mg		100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT	
Leczenie										

N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Odsetek (95% CI) osób odpowiadających na leczenie ^{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)

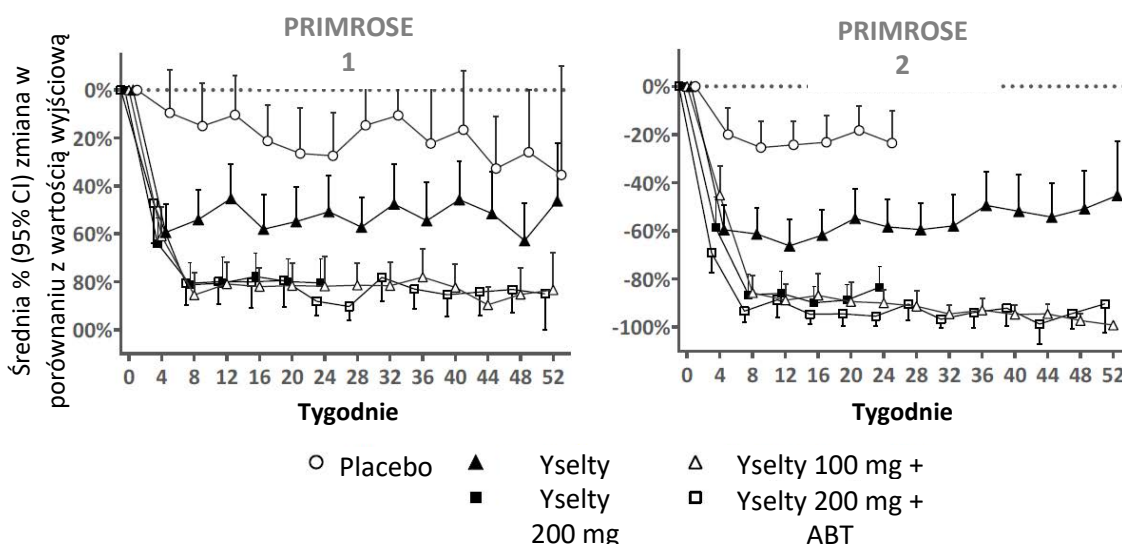
¹ Osobami odpowiadającymi na leczenie były kobiety, u których uzyskano zmniejszenie utraty krwi w czasie miesiączki do ≤ 80 ml i zmniejszenie utraty krwi o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową.

² 95% CI Cloppera-Pearsona. Wartości $p \leq 0,003$ dla ilorazu szans względem placebo z testu Cochrańa-Mantela-Haenszela z rasą jako czynnikiem stratyfikacyjnym.

ABT: estradiol 1 mg i octan noretysteronu 0,5 mg.

Średnie procentowe zmniejszenie utraty krwi miesięczkowej w miarę upływu czasu przedstawiono na rys. 1. W przypadku stosowania leczenia produktem Yselty w dawce 100 mg osiągnięto maksymalny efekt w postaci zmniejszenia utraty krwi w czasie miesiączki o około 60% przed upływem 4 tygodni. W przypadku stosowania leczenia produktem Yselty w dawce 100 mg łącznie z ABT lub w dawce 200 mg łącznie z ABT lub bez ABT osiągnięto maksymalny efekt w postaci zmniejszenia utraty krwi w czasie miesiączki o około 80 do 95% przed upływem 8 tygodni. Zmniejszenie to utrzymywało się w okresie do 52 tygodni.

Rysunek 1: Średnia zmiana procentowa utraty krwi w czasie miesiączki w każdym 28-dniowym okresie do 52. tygodnia



W obydwu kluczowych badaniach fazy III po 24 tygodniach zaobserwowano poprawę w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w grupach przyjmujących produkt Yselty w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (tabela 4), w tym zwiększenie odsetka kobiet, u których uzyskano brak miesiączki, zmniejszenie punktowego wyniku oceny nasilenia bólu, zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentek z niedokrwistością (< 12 g/dl w punkcie wyjściowym) oraz zwiększenie punktowego wyniku oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Poprawa ta była bardziej widoczna w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 200 mg (łącznie z ABT lub bez ABT) i produktu Yselty w dawce 100 mg łącznie z ABT w porównaniu ze stosowaniem samego produktu Yselty w dawce 100 mg.

Poprawa w zakresie drugorzędowych punktów końcowych po 24 tygodniach leczenia utrzymywała się na ogół po upływie 52 tygodni w grupie leczonej produktem Yselty podawanym w dawce 100 mg łącznie z ABT i bez ABT oraz w grupie leczonej produktem Yselty podawanym w dawce 200 mg łącznie z ABT. Po 24 tygodniach stwierdzono wyraźne i stałe zmniejszenie objętości macicy i mięśniaków macicy jedynie w grupie otrzymującej produkt Yselty w dawce 200 mg bez ABT. W badaniach PRIMROSE 1 i 2 objętość macicy zmniejszyła się odpowiednio o 31% i 43%, a objętość

mięśniaków zmniejszyła się odpowiednio o 43% i 49%. Średnie objętości macicy i mięśniaków macicy zwiększyły się do wartości wyjściowych, gdy dodano terapię ABT po 6 miesiącach leczenia produktem Yselty w dawce 200 mg bez ABT.

Tabela 4: Drugorzędowe punkty końcowe po 24 tygodniach

Badanie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Yseltly				Placebo	Yseltly			
		100 mg	100 mg+ ABT	200 mg	200 mg+ ABT		100 mg	100 mg+ ABT	200 mg	200 mg+ ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Odsetek kobiet z brakiem miesiączki (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)
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny w porównaniu z wartością wyjściową – 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)
Szacowana średnia zmiana wyniku oceny bólu w porównaniu z wartością wyjściową (95% CI) 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)
Szacunkowy średni stosunek objętości macicy względem wartości wyjściowej (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)
Szacunkowy średni stosunek objętości mięśniaków względem wartości wyjściowej (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)
Szacowana średnia zmiana wyniku oceny HRQL w porównaniu z wynikiem wyjściowym (95% CI) 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 Brak miesiączki zdefiniowano jako brak krwawienia miesięczkowego wykrywany metodą polegającą na oznaczeniu hematyny zasadowej (nie obejmuje plamienia ani utraty krwi w czasie miesiączki <1 do 3 ml) przez 35 dni i do czasu zakończenia leczenia maksymalnie przez 24 tygodnie

² U kobiet z niedokrwistością w punkcie wyjścia (hemoglobina <12 g/dl). n oznacza liczbę kobiet, w przypadku których po 24 tygodniach nie brakowało danych.

³ Ból oceniano za pomocą skali liczbowej (ang. Numerical Rating Scale, NRS) w przedziale od 0 do 10 punktów.

⁴ Ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. Health-Related Quality of Life, HRQL) stanowi część zatwierdzonego kwestionariusza jakości życia dotyczącej objawów mięśniaków macicy (ang. Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life, UFS-QoL). Wynik tej oceny mieści się w przedziale od 0 do 100 punktów, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia zależną od stanu zdrowia. Wyjściowy wynik wynosił około 40 punktów.

ABT: estradiol 1 mg i octan noretysteronu 0,5 mg; SD (ang. standard deviation): odchylenie standardowe; CI (ang. confidence interval): przedział ufności

Gęstość mineralna kości

BMD oceniano na podstawie wyników badania DXA w punkcie wyjściowym, w trakcie leczenia (po 24 i 52 tygodniach) oraz 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (po 76 tygodniach). Z badań PRIMROSE

1 i PRIMROSE 2 wykluczono osoby, u których stwierdzono istotne ryzyko osteoporozy, osteoporozę albo inną metaboliczną chorobę kości w wywiadzie lub występującą obecnie.

Średnie procentowe zmniejszenie BMD obserwowane po 24 i 52 tygodniach było zależne od dawki i czasu, a łagodniło je jednoczesne stosowanie terapii ABT (tabela 5).

Po 24 tygodniach zmiana BMD była najbardziej widoczna u kobiet, u których uzyskano pełną supresję estradiolu w wyniku leczenia produktem Yselty w dawce 200 mg (-3,70%). Ten schemat leczenia nie był kontynuowany dłużej niż przez 6 miesięcy (patrz punkt 4.2). Zmiany były mniej wyraźne u kobiet, u których zastosowano inne schematy: -1,99% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg, -0,96% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg łącznie z ABT i -1,13% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 200 mg łącznie z ABT.

Po 52 tygodniach średnie procentowe zmiany względem wartości wyjściowych wskazywały na zmniejszenie stopnia utraty BMD: -2,36% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg, -0,93% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg łącznie z ABT i -1,61% w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 200 mg łącznie z ABT.

Nie stwierdzono istotnego klinicznie poziomu utraty BMD spowodowanego leczeniem w tej populacji; będzie on zależeć od poszczególnych kobiet, lecz ogólnie utratę BMD o wielkości ok. 3% lub więcej należy poddać dokładnej ocenie i monitorowaniu. Ważne jest, aby uwzględnić BMD w punkcie wyjściowym u danej kobiety, jej wiek i ogólny profil ryzyka osteoporozy podczas oceny utraty BMD danej kobiety oraz stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia.

Po 24 tygodniach od zakończenia leczenia u większości pacjentek nastąpiło pełne lub częściowe odtworzenie BMD kręgosłupa lędźwiowego: 53%, 52% i 64% odpowiednio w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg, 100 mg łącznie z ABT i 200 mg łącznie z ABT w badaniu PRIMROSE 1 oraz 59%, 80% i 67% odpowiednio w przypadku stosowania produktu Yselty w dawce 100 mg, 100 mg łącznie z ABT i 200 mg łącznie z ABT w badaniu PRIMROSE 2.

Obecnie nieznanym jest zakres ani wartość procentowa utraty BMD, gdy leczenie kobiet trwa dłużej niż 12 miesięcy.

Tabela 5: Średnia procentowa zmiana (CfB) BMD kręgosłupa lędźwiowego w porównaniu z wartością wyjściową po 24 i 52 tygodniach leczenia w badaniach PRIMROSE 1 i 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24 tygodnie leczenia					
Liczba pacjentek	130	121	122	138	127
Średnia procentowa 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 tygodnie leczenia					
Liczba pacjentek	19	93	84	-	97
Średnia procentowa 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

* Produkt Yselty w dawce 200 mg badano maksymalnie przez 6 miesięcy.

** Placebo stosowano maksymalnie przez 12 miesięcy w badaniu PRIMROSE 1.

Wpływ na błonę śluzową macicy

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania w obydwu badaniach fazy III u podgrupy pacjentek wykonano biopsje endometrium w punkcie wyjścia, w tygodniu 24. i w tygodniu 52. Wyniki nie wzbudziły żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Yselty we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mięśniaków gładkokomórkowych macicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg lub 200 mg linzagoliks jest szybko wchłaniany, a wartość C_{max} osiągnięta jest około 2 godziny po podaniu. Linzagoliks wykazuje farmakokinetykę liniową zależną od dawki i nie stwierdza się istotnej kumulacji leku w stanie równowagi dynamicznej.

Wydaje się, że podawanie linzagoliku (200 mg) z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nieznacznie zmniejsza maksymalne stężenie leku w osoczu i wydłuża czas jego osiągnięcia (co zgadza się z opóźnieniem opróżniania żołądka po spożyciu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu) ale nie wpływa na stopień ekspozycji. Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Linzagoliks wiązał się w znacznym stopniu (>99%) z białkami osocza, zwłaszcza z albuminą, i nie przenikał do czerwonych krwinek. Objętość dystrybucji (V_d/F) po 7 kolejnych dniach podawania doustnego linzagoliku w dawce 100 mg lub 200 mg wynosiła odpowiednio 11,067 l (CV: 20,4%) i 11,178 l (CV: 11,8%).

Metabolizm

Metodą profilowania i identyfikacji metabolitów linzagoliku określono ilościowo do 7 metabolitów w osoczu, moczu i kale. Składnikiem dominującym w profilach osocza ludzkiego był linzagoliks w postaci niezmienionej. Podobnie linzagoliks był dominującym składnikiem w moczu i jednym z głównych składników w kale. Wszystkie metabolity występujące w osoczu były obecne przy ekspozycji wynoszącej mniej niż 10% całkowitej ekspozycji związanej z linzagoliksem.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnych dawek linzagoliku, wartość $t_{1/2}$ linzagoliku wynosiła około 15 godzin. Linzagoliks był wydalany głównie z moczem, a tylko w około jednej trzeciej był usuwany z kałem. Po podaniu wielokrotnym linzagoliku w dawce 100 mg i 200 mg średnia geometryczna pozornego klirensu (CL/F) linzagoliku wynosiła odpowiednio 0,522 l/h (CV: 20,1%) i 0,499 l/h (CV: 15,2%).

Specjalne grupy pacjentów

Analiza FK populacyjnej wskazuje na to, że wiek nie wpływa w sposób znaczący na ekspozycję na linzagoliks. Analiza ta wykazała, że u osób rasy czarnej zmniejszenie wartości CL/F było o 22,5% mniejsze niż u osób rasy białej (kaukaskiej); jednak profil bezpieczeństwa stosowania linzagoliku był podobny u osób rasy czarnej i białej.

Na podstawie analizy FK populacyjnej stwierdzono, że masa ciała wpływa na farmakokinetykę linzagoliku. Przewidywano, że wartość CL/F u pacjentów o masie ciała wynoszącej 52,7 kg (5. percentyl) będzie o około 19,2% niższa, a u pacjentów o masie ciała wynoszącej 112 kg (95. percentyl) – o około 42% wyższa niż u pacjentów ważących 70 kg. Analiza w podgrupach danych z kluczowych badań fazy III nie wykazała jednak żadnych znaczących klinicznie różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu i nie zaleca się dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie kliniczne przeprowadzone z udziałem kobiet z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi: klasy A wg klasyfikacji Childa-Pugha, umiarkowanymi: klasy B wg klasyfikacji Childa-Pugha i ciężkimi: klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie wykazało istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję na linzagoliks w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 200 mg. Na niezwiązaną frakcję linzagoliku nie miały wpływu łagodne ani umiarkowane zaburzenia czynności wątroby; u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Ysely (patrz punkt 4.2). Produktu leczniczego Ysely nie należy stosować u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha), ponieważ notowano 2- do 3-krotnie wyższy stopień średniej ekspozycji na niezwiązaną frakcję linzagoliku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Badanie kliniczne przeprowadzone z udziałem kobiet z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi, umiarkowanym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz ze schyłkową niewydolnością nerek), w którym oceniano wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) na podstawie klirensu kreatyny, nie wykazało istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję na linzagoliks w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 200 mg.- Wartości C_{max} , AUC_{u0-t} i AUC_{u0-inf} niezwiązanej frakcji linzagoliku w osoczu były zwiększone odpowiednio o 30%, 32% i 33% u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa w przypadku długotrwałego stosowania, lekarzom przepisującym lek zaleca się monitorowanie kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek pod kątem występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Dostosowanie dawki nie jest jednak wymagane (patrz punkt 4.2). Produktu leczniczego Ysely nie należy stosować u kobiet z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, ponieważ obserwowano około 1,5-krotnie (w przypadku umiarkowanych) i 2-krotnie (w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek i ESRD) wyższy poziom średniej ekspozycji na niezwiązaną frakcję linzagoliku (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój

Ze względu na swój mechanizm działania linzagoliks zapobiegał zapłodnieniu i ograniczał możliwość zagnieżdżenia zarodka w badaniach płodności u szczurów, oraz powodował śmiertelność zarodków i płodów, utratę całego miotu lub zakończenie ciąży w badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików.

W badaniu przeprowadzonym na szczurach nie zaobserwowano działań teratogennych ani niepożądanego wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy.

W głównych badaniach dotyczących rozwoju zarodkowego u szczurów i królików wykazano, że maksymalny poziom dawkowania linzagoliku, przy którym nie obserwuje się szkodliwego wpływu (NOAEL) na reprodukcję oraz rozwój zarodka i płodu to 100 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. (co stanowi odpowiednio 5,9- i 0,004-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi na podstawie AUC).

Karmienie piersią

Wykazano, że linzagoliks przenika do mleka samic szczurów. W okresie do 96 godzin po podaniu stężenie radioaktywności w mleku było niższe niż w osoczu (mniej niż 0,3-krotnie).

Mutagenność

W standardowym zestawie badań in vitro i in vivo nie wykazano potencjału mutagennego ani istotnego klinicznie potencjału genotoksycznego leku.

Rakotwórczość

Właściwości rakotwórcze linzagoliku oceniano w trwającym 26 tygodni badaniu rakotwórczości u transgenicznym myszy Tg RasH2. Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze wywoływane przez linzagoliks w przypadku podawania leku w dawkach dochodzących maksymalnie do 500 mg/kg mc. (co stanowi 13,2-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi na podstawie AUC).

W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolaka błony śluzowej macicy w grupie otrzymującej średnią dawkę (50 mg/kg mc.) oraz w grupie otrzymującej wysoką dawkę (500 mg/kg mc.) (co stanowi odpowiednio 6,8- i 9,6-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi na podstawie AUC), a także nieznaczne zwiększenie częstości występowania gruczolaka gruczołu piersiowego w grupie otrzymującej tylko średnią dawkę (50 mg/kg mc.) (6,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne tych obserwacji pozostaje nieznane.

Uznano, że nierakotwórcze zmiany stwierdzone w badaniach histopatologicznych jajnika i macicy (u samic myszy) lub jajnika i gruczołu mlekowego (u samic szczurów) mają związek z działaniem farmakologicznym linzagolixu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Hydroksypropyloceluloza
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Kopolimer szczepiony makrogołu i alkoholu poliwinylowego (E1209)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC-PVDC/aluminium zawierające po 14 tabletek powlekanych w każdym blisterze.

Wielkość opakowania to 28 tabletek powlekanych (dwa blistery po 14 tabletek powlekanych) w pudełku kartonowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1606/001
EU/1/21/1606/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie dat referencyjnych UE (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na tabletki powlekane 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yselty 100 mg, tabletki powlekane
linzagoliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletkę zawiera 100 mg linzagoliku (w postaci soli cholinowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1606/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Yselty 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister z tabletkami powlekanymi 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yselty 100 mg, tabletki
linzagoliks

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Theramex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na tabletki powlekane 200 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yselty 200 mg, tabletki powlekane
linzagoliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletkę zawiera 200 mg linzagoliku (w postaci soli cholinowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1606/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Yselty 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister z tabletkami powlekanymi 200 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yselty 200 mg, tabletki
linzagoliks

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Theramex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yselty 100 mg, tabletki powlekane linzagoliks

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Yselty i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yselty
3. Jak przyjmować lek Yselty
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yselty
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yselty i w jakim celu się go stosuje

Lek Yselty zawiera substancję czynną linzagoliks. Lek stosuje się w leczeniu objawów mięśniaków macicy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Mięśniaki są niezłośliwymi nowotworami (guzami) macicy. Lek Yselty stosowany jest u dorosłych kobiet (powyżej 18. roku życia) w wieku rozrodczym. U niektórych kobiet mięśniaki macicy mogą powodować obfite krwawienia miesięczne („okres”) i bóle w miednicy (ból umiejscowiony poniżej pępka).

Linzagoliks blokuje działanie hormonu uwalniającego gonadotropinę, który pomaga regulować uwalnianie żeńskich hormonów płciowych – estradiolu i progesteronu. Hormony te wywołują miesiączkę (okres) u kobiet. Po zablokowaniu zmniejsza się poziom hormonów estrogenu i progesteronu krążących w organizmie. Obniżając poziom tych hormonów linzagoliks zatrzymuje lub zmniejsza krwawienie miesięczne, a także łagodzi ból oraz dyskomfort w obrębie miednicy oraz inne objawy związane z mięśniakami macicy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yselty

Kiedy nie przyjmować leku Yselty

jeśli u pacjentki stwierdza się którąkolwiek z wymienionych niżej sytuacji:

- jeśli pacjentka ma uczulenie na linzagoliks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub jeśli karmi piersią;
- jeśli u pacjentki występuje osteoporoza (choroba powodująca kruchość i łamliwość kości);
- jeśli u pacjentki występuje jakiegokolwiek krwawienie z narządów płciowych o nieznanym przyczynie.

W przypadku przyjmowania leku Yselty w skojarzeniu z dodatkową terapią hormonalną estradiolem i octanem noretysteronu (znaną także jako terapia równoległa) należy postępować zgodnie z instrukcjami podanymi w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku...” ulotek dołączonych do opakowania estradiolu i octanu noretysteronu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Yselty należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yselty lekarz omówi z pacjentką dane z wywiadu chorobowego i rodzinnego oraz istotne czynniki ryzyka. Lekarz będzie musiał także sprawdzić ciśnienie tętnicze krwi i upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia może być również konieczne przeprowadzenie badania przedmiotowego i wykonanie dodatkowych badań, takich jak badania obrazowe oceniające wytrzymałość kości, które będą uzależnione od potrzeb i (lub) problemów zdrowotnych pacjentki.

Należy przerwać przyjmowanie leku Yselty i natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia:

- objawów choroby wątroby:
 - żółtaczki lub białkówki oczu (żółtaczk);
 - nudności lub wymiotów, gorączki, silnego zmęczenia;
 - ciemnego zabarwienia moczu, swędzenia lub bólu w górnej części jamy brzusznej (nadbrzuszu);
- zajścia pacjentki w ciążę.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Yselty należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli u pacjentki stwierdza się:

- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.
Nie zaleca się stosowania leku Yselty u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na możliwość nadmiernego wzrostu stężenia linzagolixu we krwi;
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi.
W trakcie leczenia lekiem Yselty może wystąpić przemijający, bezobjawowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi;
- zaburzenia serca lub krążenia krwi, zmiany aktywności elektrycznej serca w wywiadzie rodzinnym znane jako „wydłużenie odstępu QT”; albo gdy pacjentka przyjmuje lek zmieniający aktywność elektryczną serca;
- wzrost stężenia tłuszczów (cholesterolu) we krwi. W trakcie leczenia należy kontrolować stężenie tłuszczów we krwi, ponieważ lek Yselty może spowodować jego dodatkowy wzrost;
- złamanie kości, które nie było spowodowane poważnym urazem, albo innego rodzaju ryzyko utraty gęstości mineralnej kości lub zmniejszenia gęstości kości. Lek Yselty może obniżyć gęstość mineralną kości, dlatego w takim przypadku lekarz może zechcieć ją wcześniej sprawdzić;
- występującą wcześniej depresję, zmiany nastroju, myśli samobójcze lub jakiegokolwiek objawy depresyjne, ponieważ zgłaszano je w przypadku stosowania leków działających w taki sam sposób jak lek Yselty;
- jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży. Lek Yselty powoduje zazwyczaj istotne zmniejszenie krwawienia miesiączkowego lub może nawet zatrzymać krwawienie miesiączkowe (okres) w trakcie leczenia oraz przez kilka tygodni po jego zakończeniu, co utrudnia rozpoznanie ciąży. Patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

Nie wykazano, aby lek Yselty zapewniał działanie antykoncepcyjne. Patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

Lek Yselty można stosować razem z inną tabletką zawierającą hormony estradiol i octan noretysteronu (znaną także jako równoległa terapia hormonalna). Jeśli lekarz przepisze ją pacjentce, należy uważnie

zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania tabletek zawierających te hormony, tak samo jak z treścią niniejszej ulotki.

Dzieci i młodzież

Lek Yselty nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Yselty a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować, w tym o hormonalnych środkach antykoncepcyjnych.

Należy zwłaszcza powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjentka przyjmuje:

- repaglinid (lek stosowany w leczeniu cukrzycy);
- paklitaksel, sorafenib (leki stosowane w leczeniu nowotworów).

Nie zaleca się stosowania leku Yselty, jeśli pacjentka przyjmuje jeden z tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Yselty, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, ponieważ lek może zaszkodzić dziecku. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać przyjmowanie leku Yselty i zgłosić się do lekarza. Ze względu na to, że lek Yselty zmniejsza krwawienie miesięczne lub zatrzymuje miesiączkę, rozpoznanie ciąży może być trudne. Jeśli istnieje jakiegokolwiek prawdopodobieństwo, że pacjentka może być w ciąży, powinna wykonać test ciążowy.

Kobiety mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną niehormonalną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania leku Yselty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Yselty nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Yselty zawiera laktozę i sól

Jeśli u pacjentki rozpoznano nietolerancję pewnych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy że uznaje się go zasadniczo za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Yselty

Leczenie lekiem Yselty będzie przepisane przez lekarza mającego doświadczenie w opiece nad pacjentkami z mięśniakami macicy. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz określi właściwą dawkę leku Yselty dla pacjentki. **Możliwe są następujące schematy dawkowania:**

- 100 mg leku Yselty (jedna tabletki) lub 200 mg leku Yselty (dwie tabletki 100 mg), przyjmowane raz na dobę razem z inną przyjmowaną raz na dobę tabletką zawierającą hormony estradiol i octan noretysteronu (znaną także jako równoległa terapia hormonalna). Jeżeli lekarz przepisze tę terapię równoległą ważne jest, aby zawsze przyjmować ją wraz z tabletkami leku Yselty, ponieważ pomaga to zmniejszyć działania niepożądane, w tym ryzyko i stopień utraty gęstości mineralnej kości.

- Kobiety, dla których estradiol i octan noretysteronu nie są odpowiednie, mogą przyjmować tylko lek Yselty w dawce wynoszącej jedną tabletkę 100 mg na dobę, bez estradiolu i octanu noretysteronu.
- W przypadku krótkotrwałego stosowania (do 6 miesięcy) można podawać 200 mg leku Yselty raz na dobę (dwie tabletki po 100 mg) bez estradiolu i octanu noretysteronu w celu złagodzenia objawów związanych z dużymi mięśniakami lub macicą.

Zalecaną dawkę należy przyjmować **raz na dobę**.

Lek Yselty najlepiej jest zacząć przyjmować w pierwszym tygodniu cyklu miesięczkowego, czyli w tygodniu, w którym występuje krwawienie.

Tabletkę należy połknąć podczas posiłku lub niezależnie od posiłków, popijając ją szklanką wody.

Czas stosowania

Lekarz ustali, jak długo należy kontynuować leczenie, na podstawie ryzyka utraty gęstości mineralnej kości. Dawkę 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) przyjmowaną bez terapii równoległej należy przepisywać na czas nie dłuższy niż 6 miesięcy.

Lekarz skontroluje gęstość mineralną kości, zlecając wykonanie badania obrazowego po pierwszych 12 miesiącach stosowania leku Yselty, aby sprawdzić, czy leczenie można kontynuować. Jeśli pacjentka kontynuuje leczenie lekiem Yselty przez okres dłuższy niż rok, lekarz będzie w regularnych odstępach kontrolował gęstość mineralną kości.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yselty

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka podejrzewa, że przyjęła zbyt dużą dawkę leku Yselty.

Nie zgłaszano poważnych, szkodliwych skutków przyjęcia kilku dawek tego leku jednocześnie. Jeśli lek Yselty jest stosowany razem z dodatkową terapią hormonalną estradiolem i octanem noretysteronu, przedawkowanie tych hormonów może spowodować nudności i wymioty, tkliwość piersi, ból brzucha, senność, zmęczenie i krwawienie z odstawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Yselty

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej, gdy tylko pacjentka sobie o tym przypomni, a następnie wznowić przyjmowanie tabletek następnego dnia jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Yselty

Jeśli pacjentka zechce przerwać przyjmowanie leku Yselty, powinna najpierw porozmawiać o tym z lekarzem. Lekarz wyjaśni pacjentce skutki przerwania leczenia i omówi z nią inne możliwości.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentek)

- uderzenia gorąca

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentek)

- zaburzenia nastroju, takie jak wahania nastroju, chwiejny afekt (tj. szybkie zmiany emocji), lęk, depresja, drażliwość, zaburzenia emocjonalne
- nadmierne, nieregularne lub długotrwałe krwawienie z macicy
- suchość pochwy

- ból miednicy
- bóle stawów
- ból głowy
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości lub wytrzymałości kości
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- nudności (mdłości), wymioty, ból w okolicy żołądka
- zaparcia
- zmniejszenie popędu płciowego (libido)
- osłabienie
- wzmożona potliwość
- poty nocne
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yselty

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku kartonowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yselty

- Substancją czynną leku jest linzagoliks.
Jedna tabletką leku Yselty 100 mg zawiera 100 mg linzagoliksu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek Yselty zawiera laktozę i sól”.
Otoczka tabletki: kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu winylowego (E1209), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Yselty i co zawiera opakowanie

Yselty 100 mg, tabletki powlekane to okrągłe, bladeżółte tabletki o średnicy 10 mm z wytłoczonym napisem „100” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Yselty jest dostępny w pudełku kartonowym z 2 blistrami zawierającymi po 14 tabletek powlekanych (tabletki) w każdym blistrze.

Wielkość opakowania: 28 tabletek powlekanych

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yselty 200 mg, tabletki powlekane linzagoliks

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Yselty i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yselty
3. Jak przyjmować lek Yselty
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yselty
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yselty i w jakim celu się go stosuje

Lek Yselty zawiera substancję czynną linzagoliks. Lek stosuje się w leczeniu objawów mięśniaków macicy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Mięśniaki są niezłośliwymi nowotworami (guzami) macicy. Lek Yselty stosowany jest u dorosłych kobiet (powyżej 18. roku życia) w wieku rozrodczym. U niektórych kobiet mięśniaki macicy mogą powodować obfite krwawienia miesięczne („okres”) i bóle w miednicy (ból umiejscowiony poniżej pępka).

Linzagoliks blokuje działanie hormonu uwalniającego gonadotropinę, który pomaga regulować uwalnianie żeńskich hormonów płciowych – estradiolu i progesteronu. Hormony te wywołują miesiączkę (okres) u kobiet. Po zablokowaniu zmniejsza się poziom hormonów estrogenu i progesteronu krążących w organizmie. Obniżając poziom tych hormonów linzagoliks zatrzymuje lub zmniejsza krwawienie miesięczne, a także łagodzi ból oraz dyskomfort w obrębie miednicy oraz inne objawy związane z mięśniakami macicy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yselty

Kiedy nie przyjmować leku Yselty

jeśli u pacjentki stwierdza się którąkolwiek z wymienionych niżej sytuacji:

- jeśli pacjentka ma uczulenie na linzagoliks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub jeśli karmi piersią;
- jeśli u pacjentki występuje osteoporoza (choroba powodująca kruchość i łamliwość kości);
- jeśli u pacjentki występuje jakiegokolwiek krwawienie z narządów płciowych o nieznanym przyczynie.

W przypadku przyjmowania leku Yselty w skojarzeniu z dodatkową terapią hormonalną estradiolem i octanem noretysteronu (znaną także jako terapia równoległa) należy postępować zgodnie z instrukcjami podanymi w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku...” ulotek dołączonych do opakowania estradiolu i octanu noretysteronu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Yselty należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yselty lekarz omówi z pacjentką dane z wywiadu chorobowego i rodzinnego oraz istotne czynniki ryzyka. Lekarz będzie musiał także sprawdzić ciśnienie tętnicze krwi i upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia może być również konieczne przeprowadzenie badania przedmiotowego i wykonanie dodatkowych badań, takich jak badania obrazowe oceniające wytrzymałość kości, które będą uzależnione od potrzeb i (lub) problemów zdrowotnych pacjentki.

Należy przerwać przyjmowanie leku Yselty i natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia:

- objawów choroby wątroby:
 - żółtaczki lub białek oczu (żółtaczk);
 - nudności lub wymiotów, gorączki, silnego zmęczenia;
 - ciemnego zabarwienia moczu, swędzenia lub bólu w górnej części jamy brzusznej (nadbrzuszu);
- zajścia pacjentki w ciążę.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Yselty należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli u pacjentki stwierdza się:

- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.
Nie zaleca się stosowania leku Yselty u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na możliwość nadmiernego wzrostu stężenia linzagolixu we krwi;
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi.
W trakcie leczenia lekiem Yselty może wystąpić przemijający, bezobjawowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi;
- zaburzenia serca lub krążenia krwi, zmiany aktywności elektrycznej serca w wywiadzie rodzinnym znane jako „wydłużenie odstępu QT”; albo gdy pacjentka przyjmuje lek zmieniający aktywność elektryczną serca;
- wzrost stężenia tłuszczów (cholesterolu) we krwi. W trakcie leczenia należy kontrolować stężenie tłuszczów we krwi, ponieważ lek Yselty może spowodować jego dodatkowy wzrost;
- złamanie kości, które nie było spowodowane poważnym urazem, albo innego rodzaju ryzyko utraty gęstości mineralnej kości lub zmniejszenia gęstości kości. Lek Yselty może obniżyć gęstość mineralną kości, dlatego w takim przypadku lekarz może zechcieć ją wcześniej sprawdzić;
- występującą wcześniej depresję, zmiany nastroju, myśli samobójcze lub jakiegokolwiek objawy depresyjne, ponieważ zgłaszano je w przypadku stosowania leków działających w taki sam sposób jak lek Yselty;
- jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży. Lek Yselty powoduje zazwyczaj istotne zmniejszenie krwawienia miesiączkowego lub może nawet zatrzymać krwawienie miesiączkowe (okres) w trakcie leczenia oraz przez kilka tygodni po jego zakończeniu, co utrudnia rozpoznanie ciąży. Patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

Nie wykazano, aby lek Yselty zapewniał działanie antykoncepcyjne. Patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

Lek Yselty można stosować razem z inną tabletką zawierającą hormony estradiol i octan noretysteronu (znaną także jako równoległa terapia hormonalna). Jeśli lekarz przepisze ją pacjentce, należy uważnie

zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania tabletek zawierających te hormony, tak samo jak z treścią niniejszej ulotki.

Dzieci i młodzież

Lek Yselty nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Yselty a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować, w tym o hormonalnych środkach antykoncepcyjnych.

Należy zwłaszcza powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjentka przyjmuje:

- repaglinid (lek stosowany w leczeniu cukrzycy);
- paklitaksel, sorafenib (leki stosowane w leczeniu nowotworów).

Nie zaleca się stosowania leku Yselty, jeśli pacjentka przyjmuje jeden z tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Yselty, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, ponieważ lek może zaszkodzić dziecku. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać przyjmowanie leku Yselty i zgłosić się do lekarza. Ze względu na to, że lek Yselty zmniejsza krwawienie miesięczne lub zatrzymuje miesiączkę, rozpoznanie ciąży może być trudne. Jeśli istnieje jakiegokolwiek prawdopodobieństwo, że pacjentka może być w ciąży, powinna wykonać test ciążowy.

Kobiety mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną niehormonalną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania leku Yselty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Yselty nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Yselty zawiera laktozę i sól

Jeśli u pacjentki rozpoznano nietolerancję pewnych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy że uznaje się go zasadniczo za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Yselty

Leczenie lekiem Yselty zostanie przepisane przez lekarza mającego doświadczenie w opiece nad pacjentkami z mięśniakami macicy. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz określi właściwą dawkę leku Yselty dla pacjentki. **Możliwe są następujące schematy dawkowania dla leku Yselty tabletki 200 mg:**

- Jedna tabletki 200 mg leku Yselty przyjmowana raz na dobę razem z inną przyjmowaną raz na dobę tabletką zawierającą hormony estradiol i octan noretysteronu (znaną także jako równoległa terapia hormonalna). Jeżeli lekarz przepisze tę terapię równoległą należy zawsze przyjmować ją wraz z tabletkami leku Yselty, ponieważ pomoże to zmniejszyć działania niepożądane, w tym ryzyko i stopień utraty gęstości mineralnej kości.

- W przypadku krótkotrwałego stosowania (do 6 miesięcy) można podawać jedną tabletkę leku Yselty 200 mg raz na dobę bez estradiolu i octanu noretysteronu w celu złagodzenia objawów związanych z dużymi mięśniakami lub macicą.

Dawkę leku Yselty 100 mg można stosować w przypadku, gdy wymagana jest mniejsza dawka.

Zalecaną dawkę należy przyjmować **raz na dobę**.

Lek Yselty najlepiej jest zacząć przyjmować w pierwszym tygodniu cyklu miesiączkowego, czyli w tygodniu, w którym występuje krwawienie.

Tabletkę należy połknąć podczas posiłku lub niezależnie od posiłków, popijając ją szklanką wody.

Czas stosowania

Lekarz ustali, jak długo należy kontynuować leczenie, na podstawie ryzyka utraty gęstości mineralnej kości. Dawkę 200 mg przyjmowaną bez terapii równoległej należy przepisywać na czas nie dłuższy niż 6 miesięcy.

Lekarz skontroluje gęstość mineralną kości, zlecając wykonanie badania obrazowego po pierwszych 12 miesiącach stosowania leku Yselty, aby sprawdzić, czy leczenie estradiolem i octanem noretysteronu można kontynuować. Jeśli pacjentka kontynuuje leczenie lekiem Yselty przez okres dłuższy niż rok, lekarz będzie w regularnych odstępach kontrolował gęstość mineralną kości.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yselty

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka podejrzewa, że przyjęła zbyt dużą dawkę leku Yselty.

Nie zgłaszano poważnych, szkodliwych skutków przyjęcia kilku dawek tego leku jednocześnie. Jeśli lek Yselty jest stosowany razem z dodatkową terapią hormonalną estradiolem i octanem noretysteronu, przedawkowanie tych hormonów może spowodować nudności i wymioty, tkliwość piersi, ból brzucha, senność, zmęczenie i krwawienie z odstawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Yselty

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej, gdy tylko pacjentka sobie o tym przypomni, a następnie wznowić przyjmowanie tabletek następnego dnia jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Yselty

Jeśli pacjentka zechce przerwać przyjmowanie leku Yselty, powinna najpierw porozmawiać o tym z lekarzem. Lekarz wyjaśni pacjentce skutki przerwania leczenia i omówi z nią inne możliwości.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentek)

- uderzenia gorąca

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentek)

- zaburzenia nastroju, takie jak wahania nastroju, chwiejny afekt (tj. szybkie zmiany emocji), lęk, depresja, drażliwość, zaburzenia emocjonalne
- nadmierne, nieregularne lub długotrwałe krwawienie z macicy
- suchość pochwy
- ból miednicy

- bóle stawów
- ból głowy
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości lub wytrzymałości kości
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- nudności (mdłości), wymioty, ból w okolicy żołądka
- zaparcia
- zmniejszenie popędu płciowego (libido)
- osłabienie
- wzmożona potliwość
- poty nocne
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
-

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yselty

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku kartonowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yselty

- Substancją czynną leku jest linzagoliks.
Jedna tabletką leku Yselty 200 mg zawiera 200 mg linzagoliksu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek Yselty zawiera laktozę i sól”.
Otoczka tabletki: kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu winylowego (E1209), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Yselty i co zawiera opakowanie

Yselty 200 mg, tabletki powlekane to podłużne (wielkości 19x9 mm), bladożółte tabletki z wytłoczonym napisem „200” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Yselty jest dostępny w pudełku kartonowym z 2 blistrami zawierającymi po 14 tabletek powlekanych (tabletki) w każdym blistrze.

Wielkość opakowania: 28 tabletek powlekanych

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>