

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ysely 100 mg potahované tablety

Ysely 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ysely 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje linzagolixum 100 mg (jako linzagolixum cholinum).

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 119,4 mg laktózy.

Ysely 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje linzagolixum 200 mg (jako linzagolixum cholinum).

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 238,8 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Ysely 100 mg potahované tablety

Kulaté, světle žluté, potahované tablety o průměru 10 mm, s vyraženým označením „100“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Ysely 200 mg potahované tablety

Podlouhlé, světle žluté, potahované tablety o rozměrech 19 mm × 9 mm s vyraženým označením „200“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ysely je indikován k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu přípravkem Yselty má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou děložních myomů.

Před zahájením léčby přípravkem Yselty je nutné vyloučit těhotenství.

Podávání přípravku Yselty má být pokud možno zahájeno v prvním týdnu menstruačního cyklu a přípravek má být užíván jednou denně bez přerušení.

Doporučená dávka přípravku Yselty je:

- 100 mg, nebo v případě potřeby 200 mg jednou denně se souběžnou hormonální add-back terapií (ABT, tableta 1 mg estradiolu a 0,5 mg norethisteron-acetátu jednou denně), viz bod 5.1.
- 100 mg jednou denně u žen, u kterých se nedoporučuje léčba ABT nebo které dávají přednost absenci hormonální léčby (viz bod 5.1)
- 200 mg jednou denně pro krátkodobé použití (< 6 měsíců) v klinických situacích, kdy je žádoucí snížení objemu dělohy a myomů (viz bod 5.1). Po ukončení léčby se může velikost myomů zvětšovat. Vzhledem k riziku poklesu kostní minerální denzity (BMD) při dlouhodobém užívání nemá být dávka 200 mg bez souběžné léčby ABT předepisována na dobu delší než 6 měsíců.

U pacientek s rizikovými faktory osteoporózy nebo úbytku kostní hmoty se před zahájením léčby přípravkem Yselty doporučuje duální rentgenová absorpciometrie (DXA) (viz bod 4.4).

Přípravek Yselty lze užívat bez přerušení. Po 1 roce léčby se u všech žen doporučuje provést snímek DXA a poté je nutné pokračovat v monitorování BMD (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba léčbu znovu zahájit co nejdříve a pokračovat v ní následující den v obvyklou dobu.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) není úprava dávky nutná. Přípravek Yselty nemají užívat ženy s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Předepisujícím lékařům se doporučuje sledovat výskyt nežádoucích účinků u žen s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR = 60-89 ml/min; viz body 4.4 a 5.2), i když není nutná úprava dávky. Přípravek Yselty se nemá podávat ženám se středně těžkou (eGFR = 30–59 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min) nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Yselty u pediatrické populace ve věku do 18 let v indikaci léčby středně závažných až závažných příznaků děložních myomů není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Yselty lze užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2).

Dávku 200 mg lze užít buď jako jednu 200mg tabletu, nebo jako dvě 100mg tablety.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku / léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství nebo kojení (viz bod 4.6)
- Znamá osteoporóza
- Genitální krvácení neznámé etiologie
- Při současném podávání ABT je třeba dodržovat kontraindikace týkající se ABT.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lékařská prohlídka / konzultace

Před zahájením nebo opětovným nasazením léčby přípravkem Yselty musí být vyhodnocena kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy). Je nutné změřit krevní tlak a provést lékařskou prohlídku se zohledněním kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění pro použití (viz bod 4.4). Během léčby musí být prováděny pravidelné kontroly v souladu se standardní klinickou praxí.

Před zahájením léčby přípravkem Yselty je třeba přestat užívat veškerou hormonální antikoncepci. Před podáním nebo opětovným nasazením přípravku Yselty je nutné u pacientky vyloučit možnost, že by mohla být těhotná.

Kostní minerální denzita

U některých žen léčených přípravkem Yselty, které měly na začátku léčby normální kostní minerální denzitu (BMD), byl zaznamenán pokles BMD, který se pohyboval v rozmezí > 3–8 %.

Před zahájením léčby je třeba zvážit přínosy a rizika přípravku Yselty u pacientek s anamnézou zlomeniny způsobené malou silou nebo jiných rizikových faktorů osteoporózy či úbytku kostní tkáně (jako je chronické užívání alkoholu a/nebo tabáku, významná rodinná anamnéza osteoporózy a nízká tělesná hmotnost), včetně užívání léků, které mohou ovlivnit BMD (např. systémové kortikosteroidy, antikonvulziva). U těchto rizikových pacientek se doporučuje před zahájením léčby přípravkem Yselty provést snímek DXA.

Dále se doporučuje provést po 1 roce léčby u všech žen snímek DXA, aby se ověřilo, že pacientka nemá nežádoucí stupeň ztráty BMD. Poté se v závislosti na předepsané dávce přípravku Yselty doporučuje provádět hodnocení BMD jednou ročně (Yselty 100 mg) nebo v četnosti stanovené ošetřujícím lékařem na základě individuálního rizika ženy a předchozího hodnocení BMD (Yselty 100 mg se souběžnou ABT a Yselty 200 mg se souběžnou ABT).

Pokud riziko snížení BMD přesáhne potenciální přínos léčby přípravkem Yselty, léčba má být ukončena.

Porucha funkce jater

Přípravek Yselty nesmí užívat ženy s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). U žen s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) není úprava dávky nutná, viz body 4.2 a 5.2.

Porucha funkce ledvin

Je třeba se vyvarovat podávání přípravku Yselty u žen se středně těžkou (eGFR = 30–59 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min) nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu (viz bod 4.2). Předepisujícím lékařům se doporučuje sledovat výskyt nežádoucích účinků u žen

s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR = 60–89 ml/min; viz bod 5.2), i když není nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární poruchy / prodloužení QT intervalu

Linzagolix nepatrně prodlužuje QT interval, ale nebylo prokázáno klinicky relevantní riziko prodloužení QT intervalu nebo torsade de pointes (viz bod 5.1). Opatrnosti je třeba u pacientek se známým kardiovaskulárním onemocněním, prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze nebo hypokalemií a při současném užívání s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval. Opatrnosti je třeba také u pacientek se současně se vyskytujícími poruchami vedoucími ke zvýšeným hladinám linzagolixu v plazmě (viz bod 5.2).

Antikoncepce

Nebylo prokázáno, že by linzagolix v kombinaci s léčbou ABT nebo bez ní působil jako antikoncepce. Ženy ve fertilním věku s rizikem otěhotnění musí během léčby přípravkem Yselyt používat účinnou nehormonální antikoncepci (viz bod 4.6).

Změna menstruačního krvácení a snížená schopnost rozpoznat těhotenství

Ženy mají být informovány, že léčba přípravkem Yselyt obvykle vede k významnému snížení ztráty krve při menstruaci a často vede k amenoree, což může snižovat schopnost včasného rozpoznání těhotenství. Při podezření na těhotenství je třeba provést těhotenský test a při potvrzení těhotenství je třeba léčbu přerušit (viz body 4.3 a 4.6).

Jaterní enzymy

Byla hlášena asymptomatická přechodná zvýšení hladin jaterních enzymů (viz bod 4.8). Pacientky je třeba poučit, aby v případě příznaků nebo známek, které mohou signalizovat poškození jater, jako je žloutenka, okamžitě vyhledaly lékařskou pomoc. Objeví-li se žloutenka, má být léčba přerušena. Akutní abnormality jaterních testů mohou vyžadovat přerušování léčby linzagolixem, dokud se jaterní testy nevrátí do normálu.

Ženy s abnormálními parametry jaterních funkcí ($\geq 2 \times$ horní hranice normy, ULN) byly ze studií s linzagolixem vyloučeny. Proto u žen se známou anamnézou poruchy funkce jater má být získána výchozí úroveň jaterních testů a má být prováděno další pravidelné sledování. Tyto pacientky mají být léčeny s opatrností.

Hladiny lipidů

Při léčbě linzagolixem bylo pozorováno zvýšení hladin lipidů (viz bod 5.1). Tato zvýšení nebyla obecně klinicky významná. U žen s již existujícími zvýšenými lipidovými profily se však doporučuje monitorování hladin lipidů.

Poruchy nálady

Při léčbě antagonisty GnRH včetně linzagolixu byly pozorovány poruchy nálady včetně deprese, změn nálady a emoční lability (viz bod 4.8). U žen s anamnézou deprese a/nebo sebevražedných myšlenek je třeba postupovat opatrně. Pacientky se známou depresí nebo s depresí v anamnéze je třeba během léčby pečlivě sledovat. Pokud se deprese opět rozvine do závažného stupně, je nutné léčbu přerušit.

Substráty CYP2C8

Přípravek Yselyt se nemá používat u pacientek užívajících léčivé přípravky, které jsou citlivými substráty CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem (např. paklitaxel, sorafenib a repaglinid, viz bod 4.5). Při současném podávání s přípravkem Yselyt se doporučuje sledovat, zda nedochází ke zvýšení nežádoucích účinků spojených s dalšími substráty CYP2C8.

Upozornění a opatření týkající se ABT

Pokud je současně předepisována ABT, je třeba vzít v úvahu všechna upozornění a opatření týkající se ABT.

Laktóza

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C8

Bylo prokázáno, že linzagolix u zdravých subjektů zvyšuje průměrnou expozici repaglinidu (substrát citlivý na CYP2C8) méně než dvojnásobně. Vzhledem k riziku zvýšených plazmatických koncentrací je třeba se vyvarovat současného podávání přípravku Yselty a léčivých přípravků primárně eliminovaných metabolismem CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, jako je paklitaxel, sorafenib a repaglinid (viz bod 4.4). Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby při souběžném podávání s přípravkem Yselty sledovali zvýšení nežádoucích účinků spojených s dalšími substráty CYP2C8.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Nebylo prokázáno, že by linzagolix s ABT nebo bez ní působil jako antikoncepce. Ženy ve fertilním věku s rizikem otěhotnění musí během léčby přípravkem Yselty používat účinnou nehormonální antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání linzagolixu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že expozice linzagolixu na počátku těhotenství může zvýšit riziko časné ztráty těhotenství (viz bod 5.3). Na základě farmakologických účinků nelze vyloučit nepříznivý vliv na těhotenství.

Podávání přípravku Yselty v těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě potvrzení těhotenství je třeba léčbu přerušit.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování linzagolixu do mateřského mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Není známo, zda se linzagolix a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Podávání přípravku Yselty kojícím matkám je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Yselty nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v pivotních klinických studiích fáze 3 byly návaly horka a bolesti hlavy, které byly hlášeny s vyšší frekvencí při vyšších dávkách a méně často, když byl linzagolix užíván souběžně s ABT (označováno jako „s ABT“). Návaly horka byly hlášeny u 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % a 31 % žen léčených linzagolixem 100 mg s ABT, 200 mg s ABT, 100 mg a 200 mg. Podobně byly bolesti hlavy hlášeny častěji při vyšších dávkách linzagolixu a s ABT klesaly (1,4 %, 2,4 %, 4 % a 6,2 % v případě linzagolixu 100 mg s ABT, 200 mg s ABT, 100 mg a 200 mg). Všechny ostatní níže uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 3 % subjektů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s linzagolixem jsou hlášeny na základě souhrnných údajů ze dvou pivotních studií fáze 3, do kterých bylo zařazeno 828 pacientek s děložními myomy, které dostávaly linzagolix, a 209 pacientek, které dostávaly placebo po dobu až 6 měsíců. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 1 níže.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 jsou klasifikovány podle kategorie frekvence výskytu a tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z pivotních klinických studií

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg s ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg s ABT
Psychiatrické poruchy				
Časté	Poruchy nálady ^{a/*}	Poruchy nálady ^{a/*}	Poruchy nálady ^{a/*}	Poruchy nálady ^{a/*}
Méně časté	Pokles libida			
Poruchy nervového systému				
Časté	Bolest hlavy	Bolest hlavy	Bolest hlavy	Bolest hlavy
Cévní poruchy				
Velmi časté	Návaly horka		Návaly horka	
Časté		Návaly horka		Návaly horka
Méně časté	Hypertenze	Hypertenze	Hypertenze	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy				
Časté		Nauzea, zvracení Bolest v horní části břicha	Nauzea, zvracení Zácpa	Nauzea, zvracení
Méně časté	Bolest v horní části břicha		Bolest v horní části břicha	Zácpa
Poruchy jater a žlučových cest				
Časté	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů*	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů*	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů*	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
Časté	Hyperhidróza		Hyperhidróza Noční pocení	
Méně časté	Noční pocení			Noční pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
Časté	Artralgie	Snížená kostní	Artralgie	Artralgie

		minerální denzita*	Snížená kostní minerální denzita*	
Méně časté	Snížená kostní minerální denzita*			Snížená kostní minerální denzita*
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
Časté	Vaginální krvácení ^{b/*} Bolest v pánvi Změna menstruačního krvácení ^{c/*}	Vaginální krvácení ^{b/*} Bolest v pánvi	Vaginální krvácení ^{b/*} Bolest v pánvi Vulvovaginální suchost	Vaginální krvácení ^{b/*} Bolest v pánvi Změna menstruačního krvácení ^{c/*}
Méně časté	Vulvovaginální suchost	Vulvovaginální suchost Změna menstruačního krvácení ^{c/*}	Změna menstruačního krvácení ^{c/*}	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Časté	Astenie			
Méně časté			Astenie	Astenie

ABT: 1 mg estradiolu a 0,5 mg norethisteron-acetátu v jedné tabletě jednou denně

*Další informace viz body 4.4 a/nebo 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

^aPoruchy nálady zahrnují hlášení výkyvů nálady, afektivní lability, emoční poruchy, podrážděnosti, změn nálady, úzkosti, deprese, depresivní nálady.

^bVaginální krvácení zahrnuje hlášení vaginálního krvácení, metroragie, menoragie, menometroragie a děložního krvácení.

^cZměna menstruačního krvácení zahrnuje hlášení o opožděné menstruaci, nepravidelné menstruaci a amenoree.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy nálady

Nejčastějšími nežádoucími účinky poruchy nálady byly hlášení o změnách nálady, které byly hlášeny až u 1,5 % subjektů ve všech skupinách užívajících dávky linzagolixu. Afektivní lability a úzkost byly hlášeny u 0,6 % patientek léčených linzagolixem. Úzkost byla hlášena pouze u skupin s linzagolixem 200 mg s ABT nebo bez ní. Hlášení o depresi a depresivní náladě byly vzácné. V klinických studiích fáze 2 nebo fáze 3 nevykazoval depresi nebo depresivní náladu více než 1 subjekt v každé z léčebných skupin s linzagolixem. Konkrétní doporučení viz bod 4.4.

Zvýšené hodnoty jaterních enzymů

Bylo hlášeno asymptomatické zvýšení hladin jaterních enzymů, zejména alanin a aspartátaminotransferázy (ALT a AST). Většina zvýšení byla nízkého stupně a obvykle se během pokračující léčby vrátila na normální úroveň. Incidence zvýšení ALT a/nebo AST ve skupinách s linzagolixem byla nižší než 3 %. U přibližně 1 % subjektů se hladiny ALT/AST zvýšily nejméně na trojnásobek ULN, přičemž nejvyšší nárůst byl hlášen ve skupině s linzagolixem 200 mg nebo s linzagolixem 200 mg s ABT. Nebylo pozorováno žádné souběžné zvýšení bilirubinu. Konkrétní doporučení viz bod 4.4.

Změny kostní minerální denzity

Vliv linzagolixu na BMD byl hodnocen pomocí snímku DXA. Ve dvou klinických studiích fáze 3 byly pozorovány změny BMD závislé na dávce a čase. Současné podávání ABT zmírnilo úbytek BMD (viz tabulka 2).

Změny BMD byly nejvýraznější u dávky 200 mg po 6 měsících léčby, přičemž průměrné snížení z výchozí hodnoty > 3 % a > 8 % u BMD bederní páteře bylo pozorováno u 55 %, resp. 4 % patientek.

Po 12 měsících léčby s linzagolixem 100 mg, linzagolixem 100 mg s ABT a linzagolixem 200 mg s ABT bylo pozorováno průměrné snížení z výchozí hodnoty > 3 % a > 8 % u BMD bederní páteře u 38 % a 7 %, 16 % a 0 % a 27 % a 1 % patientek, v daném pořadí.

Tabulka 2: Podíl pacientek se změnou BMD bederní páteře z výchozí hodnoty o > 3 % a > 8 % po 24 týdnech a 52 týdnech léčby ve studiích PRIMROSE 1 a 2

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg s ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg s ABT
24 týdnů léčby				
Procento subjektů (%) s BMD Cfb > 3 % / > 8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1
52 týdnů léčby				
Procento subjektů (%) s BMD Cfb > 3 % / > 8 %	38 / 7	16 / 0	-*	27 / 1

ABT: 1 mg estradiolu a 0,5 mg norethisteron-acetátu v jedné tabletě jednou denně, Cfb: změna od výchozí hodnoty

* Podávání linzagolixu 200 mg bylo hodnoceno po dobu 6 měsíců

Po 6 měsících od ukončení léčby bylo zaznamenáno zvýšení BMD ve všech léčebných skupinách, což značí částečnou obnovu. Konkrétní doporučení viz body 4.2 a 4.4. Podrobné informace o snížení BMD viz bod 5.1.

Vaginální krvácení

Během léčby linzagolixem bylo hlášeno vaginální krvácení (zahrnuje hlášení vaginálního krvácení, děložního krvácení, metroragie, menoragie a menometroragie). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly vaginální krvácení, metroragie a menoragie, které byly hlášeny u 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) a 5 (0,6 %) subjektů léčených linzagolixem. Vaginální krvácení bylo u subjektů ve skupinách s linzagolixem 100 mg a 200 mg s ABT hlášeno častěji (až 2,4 %) než u skupin bez ABT (1 %). Metroragie byla hlášena u 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) a 4 (1,9 %) subjektů ve skupinách s linzagolixem 100 mg, 100 mg s ABT, 200 mg a 200 mg s ABT a menoragie byla hlášena u 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) a 1 (0,5 %) subjektů ve skupinách s linzagolixem 100 mg, 100 mg s ABT, 200 mg a 200 mg s ABT.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě předávkování je třeba pacientku pečlivě sledovat a léčba má být symptomatická a podpůrná.

U žen, které současně užívají ABT, může předávkování estrogenem a progestinem způsobit symptomy související s hormony, jako jsou nauzea, zvracení, citlivost prsů, bolest břicha, ospalost, únava a krvácení ze spádu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gonadotropin uvolňující hormony, ATC kód: H01CC04.

Mechanismus účinku

Linzagolix je selektivní antagonist receptoru pro non-peptidový gonadotropin uvolňující hormon (GnRH), který inhibuje endogenní signalizaci GnRH vazbou na receptory GnRH v hypofýze, čímž moduluje hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osu.

Farmakodynamické účinky

Účinky na hormony hypofýzy a ovariální hormony

Podání linzagolixu vede k supresi luteinizačního hormonu a folikuly stimulujícího hormonu závislé na dávce, což vede ke snížení koncentrací estradiolu a progesteronu v krvi.

Ve studiích fáze 3 bylo u linzagolixu v dávce 200 mg pozorováno úplné potlačení sérového estradiolu (medián < 20 pg/ml) od 4 do 24 týdnů. Částečné potlačení bylo pozorováno u linzagolixu v dávce 100 mg, 100 mg při současném podávání ABT (označováno jako „s ABT“) a 200 mg s ABT od 4 do 52 týdnů, se středními sérovými hladinami estradiolu v rozmezí 20 až 60 pg/ml. Hladiny progesteronu byly udržovány $\leq 3,1$ ng/ml u 83 % žen, kterým byl podáván linzagolix 200 mg po dobu 24 týdnů, u 68 % žen, kterým byl podáván linzagolix 100 mg po dobu 52 týdnů, a u přibližně 90 % žen, kterým byl podáván linzagolix 100 mg s ABT, nebo 200 mg s ABT po dobu 52 týdnů.

Elektrofyzologie srdce

Jedna randomizovaná, placebem a pozitivně kontrolovaná, otevřená, zkřížená, důkladná studie QTc s jednorázovou dávkou hodnotila účinek linzagolixu na QTc interval. Čtyřicet osm zdravých žen dostalo dávku linzagolixu 200 mg (terapeutická cílová expozice), dávku linzagolixu 700 mg (supraterapeutická cílová expozice), dávku moxifloxacinu 400 mg (pozitivní kontrola) nebo placebo s vhodným washoutem. Byl zjištěn nevýznamný účinek dávek 200 mg a 700 mg linzagolixu na prodloužení QT intervalu korigovaného na srdeční frekvenci s maximální pozorovanou střední hodnotou 3 hodiny po podání dávky 8,34 ms (90% CI 6,44–10,23) a 9,92 ms (90% CI 8,03–11,81). Na základě velikosti prodloužení QTc intervalu, následného modelování účinku koncentrace a subintervalu QT (JTpeakc) nejsou pozorované účinky považovány za klinicky významné. Nejvyšší předpokládaná koncentrace v ustáleném stavu ve studii QT byla odhadnuta u zdravých subjektů a nezohledňuje zvýšení expozice volnému linzagolixu v důsledku existujících poruch (viz bod 5.2).

Změny lipidových parametrů

Hladiny lipidů nalačno (HDL, LDL a celkový cholesterol a triacylglyceroly) byly hodnoceny každé tři měsíce od zahájení léčby linzagolixem až do 3 měsíců po léčbě. Ke zvýšení LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triacylglycerolů došlo napříč všemi rameny s linzagolixem (obvykle méně než 15 % v případě LDL cholesterolu a méně než 20 % v případě triacylglycerolů). Obecně byl nárůst vyšší u režimů s linzagolixem samotným. Tato zvýšení byla patrná od 12. týdne a lipidové parametry se obecně stabilizovaly po 52 týdnech léčby. Po ukončení léčby linzagolixem vykazovaly hladiny lipidů známky návratu k výchozím hodnotám do 12 týdnů po ukončení léčby, ale zůstaly stále mírně zvýšené oproti výchozím hodnotám (viz bod 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Ysely byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze 3, PRIMROSE 1 a PRIMROSE 2, zahrnujících 511, respektive 501 žen. Studie PRIMROSE 1 byla provedena v USA a studie PRIMROSE 2 byla provedena především v Evropě, přičemž přibližně 10 % subjektů pocházelo z USA. Studie měly v podstatě shodné uspořádání s 52 týdny léčby a 24 týdny následného sledování po ukončení léčby. Pro dobu delší než 52 týdnů nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti nebo bezpečnosti během léčby.

Způsobilé pacientky měly silné menstruační krvácení (HMB: > 80 ml ztráta menstruační krve [MBL]/cyklus) a myomatózní dělohu s alespoň jedním myomem ≥ 2 cm potvrzeným ultrazvukem a bez myomu > 12 cm. MBL byla měřena alkalickou hematinovou metodou.

Průměrný věk žen byl 42 let (rozmezí 20 až 58) a průměrný index tělesné hmotnosti byl 29,9 kg/m² (rozmezí 16,8 až 58,6). Přibližně 34,5 % žen představovaly černošky, 63,5 % bělošky a 2 % ženy jiných ras. Nejčastěji hlášenými příznaky kromě HMB byly bolest břicha (67,9 % žen), tlak v břiše (52,5 %), menstruační trvání déle než obvykle (50,4 %), bolest v dolní části zad (50,2 %), zvýšená

frekvence močení (34,5 %) a bolest během pohlavního styku (27,7 %). Medián objemu dělohy byl 241 cm³ (rozmezí 32 až 2 075 cm³) a medián objemu myomů byl 53 cm³ (rozmezí 0 až 1 142 cm³). Téměř všechny ženy (99,7 %) měly alespoň jeden myom o délce ≥ 2 cm a 97,5 % mělo klasifikaci FIGO 1 až 6.

Subjekty byly randomizovány do jedné z pěti možností léčby: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg souběžně s ABT (1 mg estradiolu / 0,5 mg norethisteron-acetátu, označováno jako „s ABT“) nebo Yselty 200 mg s ABT, vše užívané jednou denně. Subjekty randomizované do skupiny užívající placebo nebo Yselty 200 mg byly převedeny na Yselty 200 mg s ABT po 24 týdnech s výjimkou studie PRIMROSE 1, ve které 50 % subjektů užívajících placebo pokračovalo v léčbě placebem až do 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla odpověď definovaná jako $MBL \leq 80$ ml a $\geq 50\%$ snížení oproti výchozí hodnotě za posledních 28 dnů před 24. týdnem. Léčba přípravkem Yselty s nebo bez ABT vedla ve 24. týdnu k vyššímu podílu žen se sníženým MBL v porovnání s placebem. Podíl pacientek reagujících na léčbu byl 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % a 75,5 % u Yselty 100 mg, 100 mg s ABT, 200 mg a 200 mg s ABT ve studii PRIMROSE 1 a 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % a 93,9 % ve studii PRIMROSE 2 (tabulka 3). V 52. týdnu byl podíl pacientek reagujících na léčbu 57,4 %, 79,9 % a 87,9 % u Yselty 100 mg, 100 mg s ABT a 200 mg s ABT ve studii PRIMROSE 1 a 53,2 %, 91,3 % a 91,6 % ve studii PRIMROSE 2.

Tabulka 3: Pacientky reagující na léčbu (ženy se sníženou ztrátou krve při menstruaci) po 24 týdnech

Studie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Yselty				Placebo	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
Procento (95% CI) pacientek reagujících na léčbu ^{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)

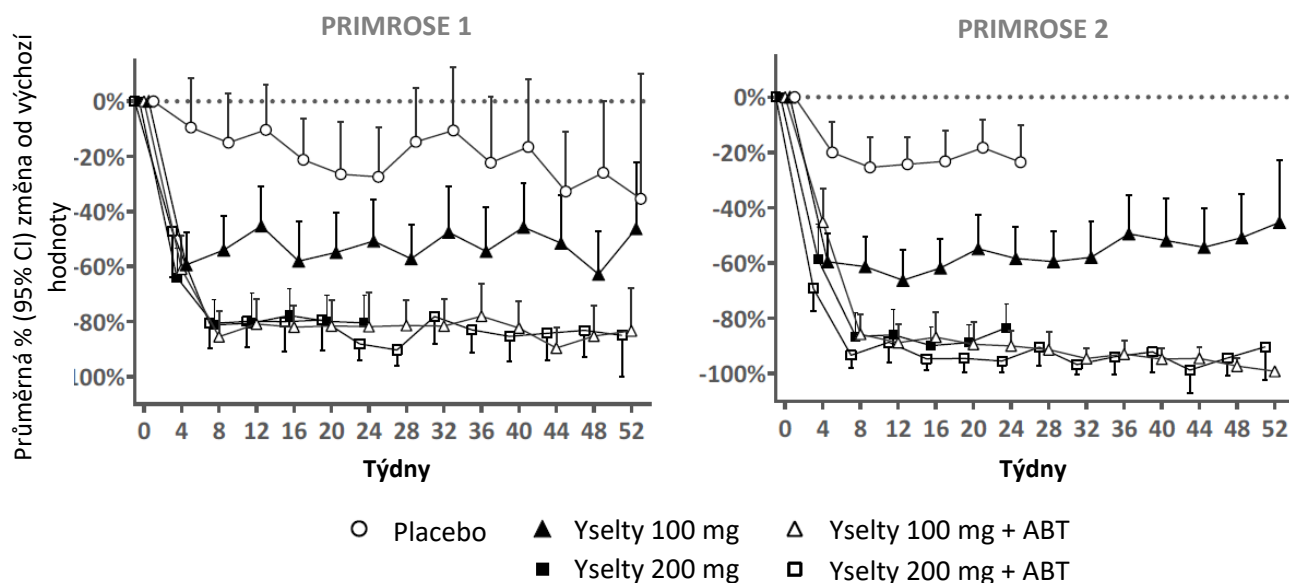
¹ Pacientkami reagujícími na léčbu byly ženy s $MBL \leq 80$ ml a $\geq 50\%$ snížením oproti výchozí hodnotě.

² Clopper-Pearson 95% CI. p-hodnoty $\leq 0,003$ pro poměr šancí k placebu z Cochran-Mantel-Haenszelova testu s rasou jako stratifikačním faktorem.

ABT: 1 mg estradiolu / 0,5 mg norethisteron-acetátu

Průměrné procentuální snížení MBL v průběhu času je znázorněno na obrázku 1. Léčba přípravkem Yselty 100 mg dosáhla maximálního účinku v podobě asi 60% snížení MBL do 4 týdnů. Léčba přípravkem Yselty 100 mg v kombinaci s ABT nebo Yselty 200 mg v kombinaci s ABT nebo bez ABT dosáhla maximálního účinku v podobě asi 80 až 95% snížení MBL do 8 týdnů. Toto snížení přetrvávalo až 52 týdnů.

Obrázek 1: Průměrná procentuální změna ztráty krve při menstruaci během každé menstruační periody až do 52. týdne



V obou pivotních studiích fáze 3 bylo pozorováno zlepšení sekundárních cílových parametrů po 24 týdnech ve skupinách užívajících přípravek Ysely v porovnání s placebem (tabulka 4), včetně zvýšeného podílu žen, které dosáhly amenorey, sníženého skóre bolesti, vyšších hladin hemoglobinu u anemických pacientek (< 12 g/dl na začátku studie) a zvýšeného skóre kvality života souvisejícího se zdravím. Tato zlepšení byla ve srovnání s přípravkem Ysely 100 mg výraznější u přípravku Ysely 200 mg (s ABT nebo bez) a u přípravku Ysely 100 mg s ABT.

Zlepšení sekundárních cílových parametrů po 24 týdnech bylo obecně zachováno po 52 týdnech ve skupinách léčených přípravkem Ysely 100 mg s ABT i bez ABT a Ysely 200 mg s ABT. Objemy dělohy a myomů byly po 24 týdnech výrazně a soustavně redukovány pouze ve skupině léčené přípravkem Ysely 200 mg bez ABT. Ve studiích PRIMROSE 1 a 2 se objemy dělohy snížily o 31 % a 43 % a objemy myomů se snížily o 43 % a 49 %. Při přidání ABT po 6 měsících léčby přípravkem Ysely 200 mg bez ABT se průměrné objemy dělohy a myomů zvýšily směrem k výchozím objemům.

Tabulka 4: Sekundární cílové parametry po 24 týdnech

Studie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Léčba	Placebo	Yselty			Placebo	Yselty			
			100 mg	100 mg + ABT	200 mg		200 mg + ABT	100 mg	100 mg + ABT	200 mg
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Procento žen s amenoreou (95% CI) ¹	21,4 (13,9; 30,5)	38,3 (28,5; 48,9)	42,1 (32,6; 52,0)	60,0 (50,0; 69,4)	57,8 (47,7; 67,6)	11,8 (6,2; 19,6)	34,0 (24,7; 44,3)	63,4 (53,2; 72,7)	70,9 (61,1; 79,4)	80,6 (71,4; 87,9)
Průměrná změna hladin hemoglobinu v porovnání s výchozí hodnotou – g/dl (SD, n) ²	0,30 (1,57; 45)	1,36 (1,82; 42)	1,87 (1,57; 52)	2,22 (1,58; 53)	2,00 (1,60; 50)	0,38 (1,69; 43)	1,36 (1,50; 49)	1,88 (1,58; 45)	2,10 (1,77; 46)	2,27 (1,43; 47)
Odhadovaná průměrná změna skóre bolesti oproti výchozí hodnotě (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)
Odhadovaný průměrný poměr objemu dělohy k výchozí hodnotě (95% CI)	1,02 (0,91; 1,15)	0,83 (0,74; 0,94)	1,06 (0,94; 1,20)	0,69 (0,62; 0,77)	0,92 (0,82; 1,03)	1,04 (0,92; 1,17)	0,85 (0,75; 0,96)	0,88 (0,77; 0,99)	0,57 (0,50; 0,64)	0,80 (0,71; 0,91)
Odhadovaný průměrný poměr objemu myomu k výchozí hodnotě (95% CI)	0,95 (0,75; 1,19)	0,75 (0,60; 0,94)	0,98 (0,77; 1,24)	0,57 (0,46; 0,70)	0,88 (0,70; 1,09)	1,04 (0,84; 1,29)	0,85 (0,68; 1,06)	0,93 (0,75; 1,17)	0,51 (0,41; 0,63)	0,79 (0,63; 0,99)
Odhadovaná průměrná změna skóre HRQL od výchozího stavu (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 Amenorea byla definována tak, že pomocí metody alkalického hematínu nebyla zjištěna žádná menstruační krev (nezahrnující špinění nebo MBL < 1 až 3 ml) po dobu 35 dnů a až do konce léčby po dobu až 24 týdnů.

² U žen s výchozí anémií (hemoglobin < 12 g/dl) představuje "n" počet žen s kompletními údaji za 24 týdnů.

³ Bolest byla hodnocena pomocí číselné hodnotící stupnice od 0 do 10 (NRS).

⁴ Skóre kvality života související se zdravím (HRQL) je součástí validovaného dotazníku týkajícího se děložních myomů – kvality života (UFS-QoL). Skóre se pohybuje od 0 do 100, přičemž vyšší skóre znamená lepší kvalitu života související se zdravím. Výchozí skóre bylo přibližně 40.

ABT: 1 mg estradiolu / 0,5 mg norethisteron-acetátu; směrodatná odchylka SD; interval spolehlivosti CI

Kostní minerální denzita

BMD byla hodnocena pomocí DXA snímku na začátku léčby (24. a 52. týden) a 6 měsíců po ukončení léčby (76. týden). Subjekty s významným rizikem osteoporózy, s osteoporózou v anamnéze, s již prokázanou osteoporózou nebo s jiným metabolickým onemocněním kostí byly ze studií PRIMROSE 1 a PRIMROSE 2 vyloučeny.

Průměrné procentuální snížení BMD pozorované ve 24. a 52. týdnu bylo závislé na dávce a čase a bylo zmírněno současnou ABT (tabulka 5).

Po 24 týdnech byla změna BMD nejvýraznější u žen, u kterých došlo k úplné supresi estradiolu přípravkem Yselty 200 mg (-3,70 %). V tomto režimu se nepokračovalo déle než 6 měsíců (viz bod 4.2).

Tyto změny byly méně výrazné u žen, které podstoupily jiné režimy léčby: -1,99 % u Yselty 100 mg, -0,96 % u Yselty 100 mg s ABT a -1,13 % u Yselty 200 mg s ABT.

Po 52 týdnech průměrné procentuální změny oproti výchozí hodnotě naznačily sníženou míru úbytku BMD: -2,36 % u Yselty 100 mg, -0,93 % u Yselty 100 mg s ABT a -1,61 % u Yselty 200 mg s ABT. Míra úbytku BMD způsobeného léčbou u této populace považovaná za klinicky významnou není dostatečně stanovena a bude záležet na konkrétní ženě, obecně však platí, že je třeba pečlivě zkoumat a monitorovat úbytky BMD o přibližně 3 % a více. Při posuzování úbytku BMD konkrétní ženy a poměru přínosů a rizik pokračování v léčbě je důležité zohlednit výchozí hodnotu BMD, věk a celkový rizikový profil osteoporózy dané ženy.

Po 24 týdnech od ukončení léčby došlo u většiny pacientek k úplnému nebo částečnému obnovení BMD bederní páteře: 53 %, 52 % a 64 % v případě podávání přípravku Yselty 100 mg, Yselty 100 mg s ABT a Yselty 200 mg s ABT ve studii PRIMROSE 1 a 59 %, 80 % a 67 % v případě podávání přípravku Yselty 100 mg, Yselty 100 mg s ABT a Yselty 200 mg s ABT ve studii PRIMROSE 2.

Rozsah a rychlost úbytku BMD při léčbě žen po dobu delší než 12 měsíců není v současné době známa.

Tabulka 5: Průměrná procentuální změna BMD bederní páteře od výchozí hodnoty (CfB) po 24 a 52 týdnech léčby ve studii PRIMROSE 1 a 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg + ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg + ABT
24 týdnů léčby					
Počet subjektů	130	121	122	138	127
Průměrné procento 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 týdnů léčby					
Počet subjektů	19	93	84	-	97
Průměrné procento 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

* Přípravek Yselty 200 mg byl hodnocen po dobu 6 měsíců.

** Placebo bylo použito až 12 měsíců ve studii PRIMROSE 1.

Účinky na endometrium

V rámci hodnocení bezpečnosti v obou studiích fáze 3 byly u podskupiny pacientek ve výchozím stavu ve 24. a 52. týdnu provedeny biopsie endometria. Výsledky nevyvolávají žádné obavy ohledně bezpečnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Yselty u všech podskupin pediatrické populace při léčbě leiomyomu dělohy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky linzagolixu 100 mg nebo 200 mg se linzagolix rychle vstřebává, přičemž C_{max} se objevuje přibližně 2 hodiny po podání. Linzagolix vykazuje v rozsahu léčebných dávek lineární farmakokinetiku a žádnou relevantní akumulaci v ustáleném stavu.

Podání linzagolixu (200 mg) s jídlem s vysokým obsahem tuku zřejmě oddaluje a mírně snižuje maximální plazmatické koncentrace, což je v souladu s opožděným vyprazdňováním žaludku po jídle s vysokým obsahem tuku, ale nemá žádný vliv na rozsah expozice. Není to považováno za klinicky významné.

Distribuce

Linzagolix se silně vázal (> 99 %) na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin, a nedistribuoval se do červených krvinek. Distribuční objem (Vd/F) po 7 po sobě jdoucích dnech perorálního podávání linzagolixu 100 mg nebo 200 mg byl 11,067 l (CV: 20,4 %), resp. 11,178 l (CV: 11,8 %).

Biotransformace

Profilování a identifikace metabolitů linzagolixu prokázaly až 7 metabolitů v plazmě, moči a stolici. Převládající složkou v profilech lidské plazmy byl nezměněný linzagolix. Podobně byl linzagolix hlavní složkou v moči a jednou z hlavních složek ve stolici. Všechny metabolity v plazmě byly přítomny v méně než 10 % celkové expozice související s linzagolixem.

Eliminace

Po opakovaných dávkách linzagolixu byl eliminační poločas $t_{1/2}$ přibližně 15 hodin. Linzagolix byl převážně vylučován močí a přibližně jedna třetina byla vyloučena stolicí. Po podání opakovaných dávek linzagolixu 100 mg a 200 mg byl geometrický průměr zdánlivé clearance linzagolixu (CL/F) 0,522 l/h (CV: 20,1 %), resp. 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

Zvláštní skupiny pacientek

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že věk nemá na expozici linzagolixu významný vliv. Analýza ukázala, že subjekty černošské rasy měly oproti bělošským subjektům 22,5% pokles CL/F; bezpečnostní profil linzagolixu mezi černošskými a bělošskými subjekty byl však podobný.

Na základě populační farmakokinetické analýzy bylo zjištěno, že tělesná hmotnost ovlivňuje farmakokinetiku linzagolixu. CL/F u pacientek s tělesnou hmotností 52,7 kg (5. percentil) se předpokládá o 19,2 % nižší a u pacientek s tělesnou hmotností 112 kg (95. percentil) o 42 % vyšší než u pacientek s tělesnou hmotností 70 kg. Analýzy podskupin údajů z pivotních studií fáze 3 však neukázaly žádné klinicky významné rozdíly, pokud jde o bezpečnost a účinnost, a nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Klinická studie provedená u žen s poruchou funkce jater (lehká – Child-Pugh A, středně těžká – Child-Pugh B a těžká – Child-Pugh C) neprokázala po podání jednotlivé dávky 200 mg linzagolixu žádný významný účinek na celkovou plazmatickou expozici linzagolixu. Nevázaná frakce linzagolixu nebyla ovlivněna lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater; u pacientek s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky přípravku Yselyt (viz bod 4.2). Přípravek Yselyt se nemá používat u žen s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C), protože byly zaznamenány 2krát až 3krát vyšší průměrné expozice nevázanému linzagolixu (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Klinická studie provedená u žen s poruchou funkce ledvin (lehká, středně těžká, těžká porucha funkce ledvin a terminální stadium onemocnění ledvin), kde byla rychlost glomerulární filtrace (GFR) hodnocena pomocí clearance kreatininu, neprokázala po podání jedné 200mg dávky linzagolixu žádný významný účinek na celkovou plazmatickou expozici linzagolixu. V případě nevázaného plazmatického linzagolixu byly C_{max} , AUC_{0-t} a AUC_{0-inf} zvýšeny o 30 %, 32 % a 33 % u žen s lehkou poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými subjekty s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit potenciální bezpečnostní riziko spojené s dlouhodobým užíváním, je předepisujícím lékařům doporučeno sledovat nežádoucí účinky u žen s lehkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4). Úprava dávky však není nutná (viz bod 4.2). Přípravek Yselyt se nemá používat u žen se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu, protože byly pozorovány přibližně 1,5násobně (u středně těžké poruchy) a 2násobně (u těžké poruchy funkce ledvin a ESRD) vyšší průměrné expozice nevázanému linzagolixu (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční a vývojová toxicita

V reprodukčních studiích na potkanech linzagolix vzhledem ke svému mechanismu účinku bránil početí a snižoval počet implantací, v embryo-fetálních studiích na potkanech a králících vedl k embryo-fetální mortalitě, úplné ztrátě vrhu nebo zániku březosti.

Ve studii na potkanech nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky ani nežádoucí účinky na prenatální a postnatální vývoj.

V hlavních studiích embryofetálního vývoje na potkanech a králících bylo prokázáno, že hladiny dávek 100 mg/kg a 3 mg/kg linzagolixu odpovídají hladině bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) pro reprodukční funkci, resp. embryonální/fetální vývoj (odpovídající 5,9, resp. 0,004násobku maximální doporučené dávky pro člověka na základě AUC).

Laktace

Bylo prokázáno, že je linzagolix vylučován do mléka potkanů. Až do 96 hodin po podání byla koncentrace radioaktivity v mléce nižší než v plazmě (méně než 0,3krát).

Mutagenita

Standardní série testů *in vitro* a *in vivo* neprokázala mutagenitu ani klinicky relevantní genotoxický potenciál léku.

Kancerogenita

Kancerogenní vlastnosti linzagolixu byly hodnoceny ve 26týdenní studii kancerogenity na transgenních Tg RasH2 myších. Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenity navozené linzagolixem až do nejvyšší dávky 500 mg/kg (což odpovídá 13,2násobku maximální doporučené dávky u lidí na základě AUC).

Ve dvouleté studii kancerogenity na potkanech byla pozorována zvýšená incidence adenokarcinomu endometria ve skupině se střední dávkou (50 mg/kg) a ve skupině s vysokou dávkou (500 mg/kg) (což odpovídá 6,8, resp. 9,6násobku maximální doporučené dávky pro člověka na základě AUC) a pouze při střední dávce (50 mg/kg) bylo pozorováno mírné zvýšení četnosti adenokarcinomu mléčné žlázy (odpovídající 6,8násobku maximální doporučené dávky pro člověka na základě AUC). Klinický význam těchto nálezů není znám.

Má se za to, že nekarcinogenní histopatologické nálezy na vaječnicích a děloze (myš) nebo na vaječnicích a mléčné žláze samice (potkan) souvisejí s farmakologickým účinkem linzagolixu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Částečně substituovaná hyprolóza
Hyprolóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E1209)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-PVDC/hliníkový blistr obsahující 14 potahovaných tablet v jednom blistru.

Velikost balení: 28 potahovaných tablet (dva blistry po 14 potahovaných tabletách) nebo 84 potahovaných tablet (šest blisterů po 14 potahovaných tabletách) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. června 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Evropské unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 100mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yselty 100 mg potahované tablety
linzagolixum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje linzagolixum 100 mg (jako linzagolixum cholinum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1606/001 28 potahovaných tablet
EU/1/21/1606/003 84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Yselty 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr pro 100mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yselty 100 mg tablety
linzagolixum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theramex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 200mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yselty 200 mg potahované tablety
linzagolixum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje linzagolixum 200 mg (jako linzagolixum cholinum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1606/002 28 potahovaných tablet
EU/1/21/1606/004 84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Yselty 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr pro 200mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yselty 200 mg tablety
linzagolixum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theramex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacientku

Yselty 100 mg potahované tablety linzagolixum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Yselty a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yselty užívat
3. Jak se přípravek Yselty užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yselty uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Yselty a k čemu se používá

Přípravek Yselty obsahuje léčivou látku linzagolix. Používá se k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních fibroidů (běžně označovaných jako myomy), což jsou nezhoubné nádory dělohy. Přípravek Yselty se používá u dospělých žen (starších 18 let) v plodném věku. U některých žen mohou děložní myomy způsobovat silné menstruační krvácení a bolest v oblasti pánve (bolest v dolní části břicha).

Linzagolix blokuje působení hormonu uvolňujícího gonadotropin, který pomáhá regulovat uvolňování ženských pohlavních hormonů estradiolu a progesteronu. Tyto hormony spouští u žen menstruaci. Pokud je hormon uvolňující gonadotropin blokován, dochází ke snížení hladin estrogeneru a progesteronu cirkulujícího v těle. Snížením jejich hladiny linzagolix zastavuje nebo snižuje menstruační krvácení a snižuje bolest a nepříjemné pocity v oblasti pánve a další příznaky spojené s děložními myomy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yselty užívat

Neužívejte přípravek Yselty

Jestliže u Vás platí cokoli z níže uvedeného:

- jestliže jste alergická na linzagolix nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo pokud kojíte,
- jestliže máte osteoporózu (onemocnění, které způsobuje křehkost kostí),
- jestliže máte jakékoli krvácení z genitálií neznámého původu.

Pokud užíváte přípravek Yselty společně s další hormonální léčbou sestávající z estradiolu a norethisteron-acetátu (známou jako add-back terapie), postupujte podle pokynů uvedených v části „Neužívejte...“ příbalových informací pro estradiol a norethisteron-acetát.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Yselty se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby přípravkem Yselty s Vámi lékař probere Vaši osobní a rodinnou anamnézu a relevantní rizikové faktory. Lékař Vám také bude muset zkontrolovat krevní tlak a ujistit se, že nejste těhotná. Před zahájením léčby budete možná muset také podstoupit lékařské vyšetření a další kontroly, například vyšetření ke zjištění, jak silné jsou Vaše kosti, které bude specifické pro Vaše zdravotní potřeby a/nebo potíže.

Přestaňte užívat Yselty a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc, pokud si všimnete:

- známky onemocnění jater:
 - žloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka),
 - pocit na zvracení nebo zvracení, horečka, závažná únava,
 - tmavá moč, svědění nebo bolest v horní části břicha.
- pokud otěhotníte.

Před použitím přípravku Yselty se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte sníženou funkci jater nebo ledvin.
Přípravek Yselty se nedoporučuje u žen se závažně sníženou funkcí jater nebo středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin, neboť hladina linzagolixu v krvi může být příliš vysoká.
- máte zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
Během léčby přípravkem Yselty se může objevit přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi bez příznaků.
- máte problémy se srdcem nebo krevním oběhem, máte v rodinné anamnéze změny elektrické aktivity srdce známé jako „prodloužení QT intervalu“ nebo užíváte léčivý přípravek, který mění elektrickou aktivitu srdce.
- máte zvýšenou hladinu tuku v krvi (cholesterol). Tyto hladiny je třeba během léčby monitorovat, protože přípravek Yselty může vést k jejich dalšímu zvýšení.
- máte v anamnéze zlomeninu, která nebyla způsobena velkým úrazem, nebo jiné rizikové stavy spojené s úbytkem kostní hmoty nebo snížením hustoty kostní tkáně. Přípravek Yselty může snižovat kostní minerální hustotu, a proto ji lékař může chtít v takovém případě předem zkontrolovat.
- jestliže jste dříve trpěla depresí, změnami nálady, myšlenkami na sebevraždu nebo jakýmkoli depresivními příznaky, protože tyto byly hlášeny u léků, které účinkují stejným způsobem jako přípravek Yselty.
- jestliže si myslíte, že byste mohla být těhotná. Přípravek Yselty obvykle vede k významnému snížení nebo dokonce zastavení menstruačního krvácení během léčby a několik týdnů poté, což ztěžuje rozpoznání těhotenství. Viz bod „Těhotenství a kojení“.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Yselty působil jako antikoncepce. Viz bod „Těhotenství a kojení“.

Přípravek Yselty lze použít spolu s další tabletou obsahující hormony estradiol a norethisteron-acetát (rovněž známé jako hormonální add-back terapie). Pokud Vám bude přípravek předepsán, přečtěte si pozorně příbalovou informaci tablety obsahující tyto hormony a také tuto příbalovou informaci.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Yselty dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje, neboť u této věkové skupiny nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Yselty

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně hormonální antikoncepce.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte:

- repaglinid (léčivý přípravek používaný k léčbě cukrovky),
- paklitaxel, sorafenib (léky používané k léčbě rakoviny).

Přípravek Ysely se nedoporučuje, pokud užíváte některý z těchto léků.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Ysely, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože by mohl poškodit Vaše dítě.

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem před tím, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud otěhotníte, přestaňte užívat přípravek Ysely a kontaktujte svého lékaře. Protože přípravek Ysely zkracuje nebo zastavuje menstruaci, může být obtížné rozpoznat těhotenství. Pokud existuje možnost, že byste mohla být těhotná, proveďte těhotenský test.

Ženy, které by mohly otěhotnět, mají při užívání přípravku Ysely používat účinnou nehormonální antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ysely nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Ysely obsahuje laktózu a sodík.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ysely užívá

Léčbu přípravkem Ysely předepíše lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientek s děložními myomy. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám stanoví správnou dávku přípravku Ysely. **Jsou možné tyto možnosti dávkování:**

- Buď 100 mg přípravku Ysely (jedna tableta), nebo 200 mg přípravku Ysely (dvě 100mg tablety) užívané jednou denně spolu s další tabletou užívanou jednou denně a obsahující hormony estradiol a norethisteron-acetát (rovněž známé jako add-back terapie). Pokud lékař předepíše tuto add-back terapii, je důležité tuto tabletu užívat společně s tabletami přípravku Ysely, neboť to přispěje ke snížení nežádoucích účinků, včetně rizika ztráty kostní minerální hustoty a jejího rozsahu.
- U žen, pro které není estradiol a norethisteron-acetát vhodný, lze přípravek Ysely užívat v dávce jedné tablety o obsahu 100 mg denně, tj. bez estradiolu a norethisteron-acetátu.
- Ke krátkodobému užívání (pouze po dobu 6 měsíců) lze k léčbě příznaků spojených s velkým myomem nebo nadměrnou velikostí dělohy podávat jednu tabletu přípravku Ysely 200 mg (dvě 100mg tablety) jednou denně bez estradiolu a norethisteron-acetátu.

Užívejte doporučenou dávku **jednou denně**.

Začněte užívat přípravek Ysely pokud možno v prvním týdnu menstruačního cyklu, což je týden, kdy máte krvácení.

Tabletu/tablety spolkněte a zapijte sklenicí vody, s jídlem nebo bez jídla.

Délka užívání

Lékař rozhodne, jak dlouho v léčbě pokračovat, na základě rizika ztráty kostní minerální hustoty. Dávka 200 mg (dvě 100mg tablety) bez add-back terapie se nemá předepisovat na déle než 6 měsíců. Lékař zkontroluje Vaši kostní minerální hustotu provedením kontrolního snímku po prvních 12 měsících léčby přípravkem Yselty, aby zjistil, zda může léčba pokračovat. Pokud budete pokračovat v léčbě přípravkem Yselty déle než jeden rok, lékař Vám bude v pravidelných intervalech kontrolovat kostní minerální hustotu.

Jestliže jste užila více přípravku Yselty, než jste měla

Pokud se domníváte, že jste užila příliš mnoho přípravku Yselty, informujte o tom svého lékaře.

Při současném užití několika dávek tohoto přípravku nebyly hlášeny žádné závažné škodlivé účinky. Pokud se přípravek Yselty používá spolu s další hormonální léčbou sestávající z estradiolu a norethisteron-acetátu, může předávkování hormony způsobit pocit na zvracení a zvracení, citlivost prsů, bolest žaludku, ospalost, únavu a krvácení ze spádu.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Yselty

Pokud dávku vynecháte, užijte ji, jakmile si to uvědomíte, a poté pokračujte v užívání tablety následující den jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Yselty

Pokud chcete přestat užívat přípravek Yselty, poraďte se nejprve se svým lékařem. Lékař Vám vysvětlí účinky ukončení léčby a prodiskutuje s Vámi další možnosti.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto frekvencí:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- návaly horka

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- poruchy nálady, jako jsou změny nálady, afektivní labilita (tj. rychlé změny emocí), úzkost, deprese, podrážděnost, emocionální poruchy
- nadměrné, nepravidelné nebo prodloužené krvácení z dělohy (děložní krvácení)
- vaginální suchost
- bolest v oblasti pánve
- bolest kloubů
- bolest hlavy
- snížení kostní minerální hustoty nebo pevnosti kostí
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
- pocit na zvracení, zvracení, bolest v oblasti žaludku
- zácpa
- snížený zájem o sex (libido)
- slabost
- zvýšené pocení
- noční pocení
- vysoký krevní tlak

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yselty uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Yselty obsahuje

- Léčivou látkou je linzagolixum.
Jedna tableta přípravku Yselty 100 mg obsahuje linzagolixum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, částečně substituovaná hyprolóza, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Yselty obsahuje laktózu a sodík“.
Potahová vrstva tablety: roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E1209), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Yselty vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Yselty 100 mg jsou kulatého tvaru o průměru 10 mm, světle žluté, s vrytým „100“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Yselty je dodáván v krabičce se 2 nebo 6 blistry obsahujícími 14 potahovaných tablet (tablet) v jednom blistru.

Velikosti balení: 28 nebo 84 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu

Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacientku

Yselty 200 mg potahované tablety linzagolixum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Yselty a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yselty užívat
3. Jak se přípravek Yselty užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yselty uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Yselty a k čemu se používá

Přípravek Yselty obsahuje léčivou látku linzagolix. Používá se k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních fibroidů (běžně označovaných jako myomy), což jsou nezhoubné nádory dělohy. Přípravek Yselty se používá u dospělých žen (starších 18 let) v plodném věku. U některých žen mohou děložní myomy způsobovat silné menstruační krvácení a bolest v oblasti pánve (bolest v dolní části břicha).

Linzagolix blokuje působení hormonu uvolňujícího gonadotropin, který pomáhá regulovat uvolňování ženských pohlavních hormonů estradiolu a progesteronu. Tyto hormony spouští u žen menstruaci. Pokud je hormon uvolňující gonadotropin blokován, dochází ke snížení hladin estrogenu a progesteronu cirkulujícího v těle. Snížením jejich hladiny linzagolix zastavuje nebo snižuje menstruační krvácení a snižuje bolest a nepříjemné pocity v oblasti pánve a další příznaky spojené s děložními myomy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yselty užívat

Neužívejte přípravek Yselty

Jestliže u Vás platí cokoli z níže uvedeného:

- jestliže jste alergická na linzagolix nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo pokud kojíte,
- jestliže máte osteoporózu (onemocnění, které způsobuje křehkost kostí),
- jestliže máte jakékoli krvácení z genitálií neznámého původu.

Pokud užíváte přípravek Yselty společně s další hormonální léčbou sestávající z estradiolu a norethisteron-acetátu (známou jako add-back terapie), postupujte podle pokynů uvedených v části „Neužívejte...“ příbalových informací pro estradiol a norethisteron-acetát.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Yselty se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby přípravkem Yselty s Vámi lékař probere Vaši osobní a rodinnou anamnézu a relevantní rizikové faktory. Lékař Vám také bude muset zkontrolovat krevní tlak a ujistit se, že nejste těhotná. Před zahájením léčby budete možná muset také podstoupit lékařské vyšetření a další kontroly, například vyšetření ke zjištění, jak silné jsou Vaše kosti, které bude specifické pro Vaše zdravotní potřeby a/nebo potíže.

Přestaňte užívat Yselty a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc, pokud si všimnete:

- známky onemocnění jater:
 - žloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka),
 - pocit na zvracení nebo zvracení, horečka, závažná únava,
 - tmavá moč, svědění nebo bolest v horní části břicha.
- pokud otěhotníte.

Před použitím přípravku Yselty se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte sníženou funkci jater nebo ledvin.
Přípravek Yselty se nedoporučuje u žen se závažně sníženou funkcí jater nebo středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin, neboť hladina linzagolixu v krvi může být příliš vysoká.
- máte zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
Během léčby přípravkem Yselty se může objevit přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi bez příznaků.
- máte problémy se srdcem nebo krevním oběhem, máte v rodinné anamnéze změny elektrické aktivity srdce známé jako „prodloužení QT intervalu“ nebo užíváte léčivý přípravek, který mění elektrickou aktivitu srdce.
- máte zvýšenou hladinu tuku v krvi (cholesterol). Tyto hladiny je třeba během léčby monitorovat, protože přípravek Yselty může vést k jejich dalšímu zvýšení.
- máte v anamnéze zlomeninu, která nebyla způsobena velkým úrazem, nebo jiné rizikové stavy spojené s úbytkem kostní hmoty nebo snížením hustoty kostní tkáně. Přípravek Yselty může snižovat kostní minerální hustotu, a proto ji lékař může chtít v takovém případě předem zkontrolovat.
- jestliže jste dříve trpěla depresí, změnami nálady, myšlenkami na sebevraždu nebo jakýmkoli depresivními příznaky, protože tyto byly hlášeny u léků, které účinkují stejným způsobem jako přípravek Yselty.
- jestliže si myslíte, že byste mohla být těhotná. Přípravek Yselty obvykle vede k významnému snížení nebo dokonce zastavení menstruačního krvácení během léčby a několik týdnů poté, což ztěžuje rozpoznání těhotenství. Viz bod „Těhotenství a kojení“.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Yselty působil jako antikoncepce. Viz bod „Těhotenství a kojení“.

Přípravek Yselty lze použít spolu s další tabletou obsahující hormony estradiol a norethisteron-acetát (rovněž známé jako hormonální add-back terapie). Pokud Vám bude přípravek předepsán, přečtěte si pozorně příbalovou informaci tablety obsahující tyto hormony a také tuto příbalovou informaci.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Yselty dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje, neboť u této věkové skupiny nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Yselty

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně hormonální antikoncepce.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte:

- repaglinid (léčivý přípravek používaný k léčbě cukrovky),
- paklitaxel, sorafenib (léky používané k léčbě rakoviny).

Přípravek Ysely se nedoporučuje, pokud užíváte některý z těchto léků.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Ysely, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože by mohl poškodit Vaše dítě.

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem před tím, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud otěhotníte, přestaňte užívat přípravek Ysely a kontaktujte svého lékaře. Protože přípravek Ysely zkracuje nebo zastavuje menstruaci, může být obtížné rozpoznat těhotenství. Pokud existuje možnost, že byste mohla být těhotná, proveďte těhotenský test.

Ženy, které by mohly otěhotnět, mají při užívání přípravku Ysely používat účinnou nehormonální antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ysely nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Ysely obsahuje laktózu a sodík.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ysely užívá

Léčbu přípravkem Ysely předepíše lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientek s děložními myomy. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám stanoví správnou dávku přípravku Ysely. **Pro přípravek Ysely 200 mg jsou možné tyto možnosti dávkování:**

- Jedna tableta přípravku Ysely 200 mg užívaná jednou denně spolu s další tabletou obsahující hormony estradiol a norethisteron-acetát (rovněž známé jako add-back terapie) jednou denně. Add-back terapie obecně snižuje nežádoucí účinky včetně rizika ztráty kostní minerální hustoty a jejího rozsahu. Pokud lékař předepíše tuto add-back terapii, je důležité tuto tabletu užívat společně s tabletami přípravku Ysely, neboť to přispěje ke snížení nežádoucích účinků, včetně rizika ztráty kostní minerální hustoty a jejího rozsahu.
- Ke krátkodobému užívání (pouze po dobu 6 měsíců) lze k léčbě příznaků spojených s velkým myomem nebo velikostí dělohy podávat jednu tabletu přípravku Ysely 200 mg jednou denně bez estradiolu a norethisteron-acetátu.

Pokud je zapotřebí nižší dávka, je možné užívat přípravek Ysely 100 mg.

Užívejte doporučenou dávku **jednou denně**.

Začněte užívat přípravek Ysely pokud možno v prvním týdnu menstruačního cyklu, což je týden, kdy máte krvácení.

Tabletu spolkněte a zapijte sklenicí vody, s jídlem nebo bez jídla.

Délka užívání

Lékař rozhodne, jak dlouho v léčbě pokračovat, na základě rizika ztráty kostní minerální hustoty. Dávka 200 mg bez add-back terapie se nemá předepisovat déle než 6 měsíců.

Lékař zkontroluje Vaši kostní minerální hustotu provedením kontrolního snímku po prvních 12 měsících léčby přípravkem Ysely, aby zjistil, zda může léčba estradiolem a norethisteron-acetátem pokračovat. Pokud budete pokračovat v léčbě přípravkem Ysely déle než jeden rok, lékař Vám bude v pravidelných intervalech kontrolovat kostní minerální hustotu.

Jestliže jste užila více přípravku Ysely, než jste měla

Pokud se domníváte, že jste užila příliš mnoho přípravku Ysely, informujte o tom svého lékaře.

Při současném užití několika dávek tohoto přípravku nebyly hlášeny žádné závažné škodlivé účinky. Pokud se přípravek Ysely používá spolu s další hormonální léčbou sestávající z estradiolu a norethisteron-acetátu, může předávkování hormony způsobit pocit na zvracení a zvracení, citlivost prsů, bolest žaludku, ospalost, únavu a krvácení ze spádu.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Ysely

Pokud dávku vynecháte, užijte ji, jakmile si to uvědomíte, a poté pokračujte v užívání tablety následující den jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Ysely

Pokud chcete přestat užívat přípravek Ysely, poraďte se nejprve se svým lékařem. Lékař Vám vysvětlí účinky ukončení léčby a prodiskutuje s Vámi další možnosti.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto frekvencí:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- návaly horka

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- poruchy nálady, jako jsou změny nálady, afektivní labilita (tj. rychlé změny emocí), úzkost, deprese, podrážděnost, emocionální poruchy
- nadměrné, nepravidelné nebo prodloužené krvácení z dělohy (děložní krvácení)
- vaginální suchost
- bolest v oblasti pánve
- bolest kloubů
- bolest hlavy
- snížení kostní minerální hustoty nebo pevnosti kostí
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
- pocit na zvracení, zvracení, bolest v oblasti žaludku
- zácpa
- snížený zájem o sex (libido)
- slabost
- zvýšené pocení
- noční pocení
- vysoký krevní tlak

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yselty uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Yselty obsahuje

- Léčivou látkou je linzagolixum.
Jedna tableta přípravku Yselty 200 mg obsahuje linzagolixum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, částečně substituovaná hypulóza, hypulóza, sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Yselty obsahuje laktózu a sodík“.
Potahová vrstva tablety: roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E1209), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Yselty vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Yselty 200 mg jsou podlouhlé (19 × 9 mm), světle žluté, s vyrytým „200“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Yselty je dodáván v krabičce se 2 nebo 6 blistry obsahujícími 14 potahovaných tablet (tablet) v jednom blistru.

Velikosti balení: 28 nebo 84 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Patheon France
40 boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>