

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ysely 100 mg filmom obložene tablete

Ysely 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ysely 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg linzagoliksa (u obliku linzagoliskolinijeve soli).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 119,4 mg laktoze.

Ysely 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg linzagoliksa (u obliku linzagoliskolinijeve soli).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 238,8 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ysely 100 mg filmom obložene tablete

Okrugle, blijedožute, filmom obložene tablete promjera 10 mm, s utisnutom brojkom „100” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ysely 200 mg filmom obložene tablete

Duguljaste, blijedožute, filmom obložene tablete dimenzija 19 mm x 9 mm, s utisnutom brojkom „200” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Ysely indiciran je za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena reproduktivne dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje lijekom Yselty treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju fibroida maternice.

Prije početka liječenja lijekom Yselty, mora se isključiti trudnoća.

Poželjno je da liječenje lijekom Yselty započne u prvom tjednu menstrualnog ciklusa i treba ga uzimati kontinuirano jednom dnevno.

Preporučena doza lijeka Yselty jest:

- 100 mg ili po potrebi 200 mg jednom dnevno uz istodobnu hormonsku dodatnu terapiju (engl. *add-back therapy*, ABT; tableta estradiola od 1 mg i noretisteronacetata od 0,5 mg jednom dnevno), vidjeti dio 5.1
- 100 mg jednom dnevno za žene u kojih se ne preporučuje ABT ili koje žele izbjeći hormonsku terapiju (vidjeti dio 5.1)
- 200 mg jednom dnevno za kratkoročnu primjenu (< 6 mjeseci) u kliničkim situacijama kada se želi smanjiti volumen maternice i fibroida (vidjeti dio 5.1). Veličina fibroida može se povećati nakon prekida liječenja. Zbog rizika od smanjenja mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) uz produljenu primjenu, doza od 200 mg bez istodobne primjene ABT-a ne smije se propisivati dulje od šest mjeseci.

U bolesnica s faktorima rizika od osteoporoze ili gubitka koštanog tkiva preporučuje se dvostruka apsorpciometrija X-zraka (engl. *dual X-ray absorptiometry*, DXA) prije početka liječenja lijekom Yselty (vidjeti dio 4.4).

Yselty se može uzimati bez prekida. Preporučuje se snimanje DXA nakon jedne godine liječenja za sve žene, a nakon toga postoji potreba za stalnim praćenjem BMD-a (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se propusti uzeti dozu, lijek se mora uzeti što prije, a zatim nastaviti sljedećeg dana u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u žena s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Liječenje lijekom Yselty treba izbjegavati u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje nuspojava u žena s blagim oštećenjem funkcije bubrega (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR = 60-89 ml/min; vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), ali nije potrebna prilagodba doze. Lijek Yselty treba izbjegavati u žena s umjerenim (eGFR = 30-59 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min) ili terminalnom bubrežnom bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Yselty u djece mlađe od 18 godina za indikaciju liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida maternice.

Način primjene

Peroralna primjena.

Lijek Yselty može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Doza od 200 mg može se uzeti kao jedna tableta od 200 mg ili dvije tablete od 100 mg.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća ili dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Poznata prisutnost osteoporoze
- Genitalno krvarenje nepoznate etiologije
- Ako se istodobno primjenjuje ABT, potrebno je poštovati kontraindikacije povezane s ABT-om

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječnički pregled / savjetovanje s liječnikom

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Yselyt potrebno je imati cjelovitu anamnezu (uključujući obiteljsku anamnezu). Potrebno je izmjeriti krvni tlak i obaviti tjelesni pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (vidjeti dio 4.3) i upozorenja pri uporabi (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja treba obavljati periodične kontrolne preglede u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

Prije uvođenja lijeka Yselyt, treba prestati uzimati svu hormonsku kontracepciju. Potrebno je isključiti trudnoću prije davanja ili ponovnog uvođenja lijeka Yselyt.

Mineralna gustoća kostiju

U nekih žena liječenih lijekom Yselyt, koje su na početku liječenja imale normalnu mineralnu gustoću kostiju (BMD), zabilježen je gubitak BMD-a u rasponu > 3 – 8 %.

Prije početka liječenja treba razmotriti koristi i rizike lijeka Yselyt u bolesnica s povijesti prijeloma koji su nastali uslijed slabe traume ili drugim čimbenicima rizika za osteoporozu ili gubitak koštanog tkiva (kao što su kronična uporaba alkohola i/ili duhana, česta obiteljska anamneza osteoporoze i niska tjelesna težina), uključujući i one koje uzimaju lijekove koji mogu utjecati na BMD (npr. kortikosteroide za sistemsku primjenu, antikonvulzive). U navedenih rizičnih bolesnica preporučuje se snimanje DXA prije početka liječenja lijekom Yselyt.

Nadalje, preporučuje se snimanje DXA nakon jedne godine liječenja za sve žene kako bi se potvrdilo da bolesnica nema neželjeni stupanj gubitka BMD-a. Nakon toga, ovisno o propisanoj dozi lijeka Yselyt, preporučuje se procjena BMD-a jednom godišnje (Yselyt 100 mg) ili prema učestalosti koju odredi nadležni liječnik na temelju individualnog rizika za bolesnicu i prethodne procjene BMD-a (Yselyt 100 mg s istodobnim ABT-om i Yselyt 200 mg s istodobnim ABT-om).

Ako rizik od smanjenja BMD-a premaši moguću korist od liječenja lijekom Yselyt, liječenje treba prekinuti.

Oštećenje funkcije jetre

Lijek Yselyt treba izbjegavati u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nije potrebna prilagodba doze u žena s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B), vidjeti dijelove 4.2 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Lijek Yselyt treba izbjegavati u žena s umjerenim (eGFR = 30–59 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min) ili terminalnom bubrežnom bolesti (vidjeti dio 4.2). Liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje nuspojava u žena s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR = 60–89 ml/min; vidjeti dio 5.2), ali nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularni poremećaji / produljenje QT intervala

Linzagoliks neznatno povećava QT interval, ali nema dokaza o klinički relevantnom riziku od produljenja QT intervala ili *torsade de pointes* (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez u bolesnica s poznatom kardiovaskularnom bolešću, obiteljskom poviješću produljenja QT intervala ili hipokalijemijom te kod istodobne primjene s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval. Potreban je oprez i u bolesnica s istodobnim poremećajima koji dovode do povišenih razina linzagoliksa u plazmi (vidjeti dio 5.2).

Kontracepcija

Nije dokazano da linzagoliks, u kombinaciji s ABT-om ili bez njega, osigurava kontracepciju. Žene reproduktivne dobi izložene mogućnosti trudnoće moraju tijekom liječenja lijekom Yselyt primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima (vidjeti dio 4.6).

Promjena obrasca menstrualnog krvarenja i smanjena sposobnost prepoznavanja trudnoće

Bolesnice treba obavijestiti da liječenje lijekom Yselyt obično dovodi do značajnog smanjenja menstrualnog krvarenja i često dovodi do amenoreje, što može smanjiti mogućnost pravodobnog prepoznavanja pojave trudnoće. Ako se sumnja na trudnoću, potrebno je provesti testiranje na trudnoću, a liječenje treba prekinuti ako se trudnoća potvrdi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Jetreni enzimi

Prijavljena su asimptomatska prolazna povišenja razine jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Bolesnice je potrebno uputiti da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju simptoma ili znakova koji mogu upućivati na oštećenje jetre, kao što je žutica. Liječenje treba prekinuti ako se pojavi žutica. Akutna odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid liječenja linzagoliksom sve dok se testovi jetrene funkcije ne vrate u normalu.

Žene s odstupanjima parametara jetrene funkcije (≥ 2 gornje granice normale, GGN) bile su isključene iz ispitivanja linzagoliksa. Stoga je u žena s anamnezom poremećaja funkcije jetre potrebno izmjeriti početnu vrijednost testova jetrene funkcije te je potrebno provoditi daljnje redovito praćenje. Te bolesnice treba oprezno liječiti.

Razine lipida

Tijekom liječenja linzagoliksom primijećena su povećanja razine lipida (vidjeti dio 5.1). Ta povećanja općenito nisu bila od kliničke važnosti. Međutim, u bolesnica s prethodno postojećim povišenim profilima lipida preporučuje se praćenje razina lipida.

Poremećaji raspoloženja

Poremećaji raspoloženja, uključujući depresiju, promjene raspoloženja i emocionalnu labilnost, primijećeni su pri liječenju antagonistima gonadotropin-otpuštajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), uključujući linzagoliks (vidjeti dio 4.8). U bolesnica s anamnezom depresije i/ili suicidalnih misli potreban je oprez. Bolesnice s poznatom depresijom ili anamnezom depresije treba pažljivo pratiti tijekom liječenja. Liječenje treba prekinuti ako depresija ponovno napreduje do ozbiljnog stupnja.

Supstrati enzima CYP2C8

Primjenu lijeka Yselyt treba izbjegavati u bolesnica koje uzimaju lijekove koji su osjetljivi supstrati enzima CYP2C8 s uskim terapijskim indeksom (npr. paklitaksel, sorafenib i repaglinid, vidjeti dio 4.5). Preporučuje se praćenje pogoršanja nuspojava povezanih s drugim supstratima enzima CYP2C8 kad se primjenjuju istodobno s lijekom Yselyt.

Upozorenja i mjere opreza relevantni za ABT

Ako se istodobno propisuje ABT, potrebno je uzeti u obzir sva upozorenja i mjere opreza relevantne za ABT.

Laktoza

Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji su supstrati enzima CYP2C8

Pokazalo se da linzagoliks povećava srednju vrijednost izloženosti repaglinidu (osjetljivi supstrat CYP2C8) u zdravih ispitanica za manje od dva puta. Zbog rizika od povećanih koncentracija u plazmi, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Yselyt i lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem enzima CYP2C8 i s uskim terapijskim indeksom kao što su paklitaksel, sorafenib i repaglinid (vidjeti dio 4.4). Kada se primjenjuju istodobno s lijekom Yselyt, liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje pogoršanja nuspojava povezanih s drugim supstratima enzima CYP2C8.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nije dokazano da linzagoliks s ABT-om ili bez njega osigurava kontracepciju. Žene reproduktivne dobi izložene mogućnosti trudnoće moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima tijekom liječenja lijekom Yselyt.

Trudnoća

Ne postoje podatci o primjeni linzagoliksa u trudnica ili su podatci ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su da izlaganje linzagoliksu u ranoj fazi trudnoće može povećati rizik od ranog gubitka trudnoće (vidjeti dio 5.3). Na temelju farmakoloških učinaka, ne može se isključiti štetni učinak na trudnoću.

Lijek Yselyt kontraindiciran je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Liječenje treba prekinuti ako se potvrdi trudnoća.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podatci pokazali su da se u životinja linzagoliks izlučuje u mlijeko (za pojedinosti vidjeti 5.3).

Nije poznato izlučuju li se linzagoliks ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Yselyt je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Yselyt ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u ključnim kliničkim ispitivanjima 3. faze bile su navale vrućine i glavobolje, koje su prijavljene s većom učestalošću pri višim dozama i rjeđe kada se istodobno uzimao ABT (navodi se „s ABT-om”). Navale vrućine zabilježene su u 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % i 31 % žena liječenih dozom od 100 mg s ABT-om, 200 mg s ABT-om, 100 mg odnosno 200 mg. Slično tome, glavobolje su prijavljivane češće pri višim dozama, a učestalost se smanjila uz ABT (1,4 %, 2,4 %, 4 % i 6,2 % za 100 mg s ABT-om, 200 mg s ABT-om, 100 mg odnosno 200 mg). Sve druge nuspojave navedene u nastavku zabilježene su u manje od 3 % ispitanica.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s linzagoliksom prijavljene su na temelju objedinjenih podataka iz dvaju ključnih ispitivanja 3. faze koja su uključivala 828 bolesnica s fibroidima maternice koje su primale linzagoliks i 209 bolesnica koje su primale placebo do šest mjeseci. To je prikazano u tablici 1 u nastavku.

Nuspojave navedene u tablici 1 razvrstane su prema kategoriji učestalosti i klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave lijeka iz ključnih kliničkih ispitivanja

	Linzagoliks 100 mg	Linzagoliks 100 mg s ABT-om	Linzagoliks 200 mg	Linzagoliks 200 mg s ABT-om
Psijihijatrijski poremećaji				
Često	Poremećaji raspoloženja ^{a/*}	Poremećaji raspoloženja ^{a/*} Smanjenje libida	Poremećaji raspoloženja ^{a/*} Smanjenje libida	Poremećaji raspoloženja ^{a/*} Smanjenje libida
Manje često	Smanjenje libida			
Poremećaji živčanog sustava				
Često	Glavobolja	Glavobolja	Glavobolja	Glavobolja
Krvožilni poremećaji				
Vrlo često	Navala vrućine		Navala vrućine	
Često		Navala vrućine		Navala vrućine Hipertenzija
Manje često	Hipertenzija	Hipertenzija	Hipertenzija	
Poremećaji probavnog sustava				
Često		Mučnina/povraćanje Bol u gornjem dijelu abdomena	Mučnina/povraćanje Konstipacija	Mučnina/povraćanje
Manje često	Bol u gornjem dijelu abdomena		Bol u gornjem dijelu abdomena	Konstipacija
Poremećaj jetre i žuči				
Često	Povišene vrijednosti enzima jetre*	Povišene vrijednosti enzima jetre*	Povišene vrijednosti enzima jetre*	Povišene vrijednosti enzima jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Često	Hiperhidroza		Hiperhidroza Noćno znojenje	
Manje često	Noćno znojenje			Noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Često	Artralgija	Smanjena mineralna gustoća kostiju*	Artralgija Smanjena mineralna gustoća kostiju*	Artralgija
Manje često	Smanjena mineralna gustoća kostiju*			Smanjena mineralna gustoća kostiju*

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
Često	Vaginalno krvarenje ^{b/*} Bol u zdjelici Promjena obrasca menstrualnog krvarenja ^{c/*}	Vaginalno krvarenje ^{b/*} Bol u zdjelici	Vaginalno krvarenje ^{b/*} Bol u zdjelici Vulvovaginalna suhoća	Vaginalno krvarenje ^{b/*} Bol u zdjelici Promjena obrasca menstrualnog krvarenja ^{c/*}
Manje često	Vulvovaginalna suhoća	Vulvovaginalna suhoća Promjena obrasca menstrualnog krvarenja ^{c/*}	Promjena obrasca menstrualnog krvarenja ^{c/*}	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Često	Astenija			
Manje često			Astenija	Astenija

ABT: tableta estradiola od 1 mg i noretisteronacetata od 0,5 mg jednom dnevno

*za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.4 i/ili 4.8, Opis odabranih nuspojava

^aPoremećaji raspoloženja uključuju zabilježene promjene raspoloženja, afektivnu labilnost, emocionalne poremećaje, razdražljivost, promjene raspoloženja, anksioznost, depresiju, depresivno raspoloženje

^bVaginalno krvarenje obuhvaća zabilježeno vaginalno krvarenje, metroragiju, menoragiju, menometroragiju i krvarenje iz maternice

^cPromjena obrasca menstrualnog krvarenja uključuje zabilježeno kašnjenje menstruacije, neredovite menstruacije i amenoreju

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji raspoloženja

Najčešće zabilježena nuspojava poremećaja raspoloženja jest promjena raspoloženja, koja je zabilježena u do 1,5 % ispitanica u svim skupinama koje su primale linzagoliks. Afektivna labilnost i anksioznost zabilježene su u 0,6 % ispitanica koje su primale linzagoliks. Anksioznost je zabilježena samo u skupinama koje su primale dozu od 200 mg s ABT-om ili bez njega. Depresija i depresivno raspoloženje nisu zabilježene često. Najviše 1 ispitanica u svakoj skupini koja je primala linzagoliks prijavila je depresiju ili depresivno raspoloženje u kliničkim ispitivanjima 2. ili 3. faze. Posebne preporuke potražite u dijelu 4.4.

Povišene vrijednosti enzima jetre

Zabilježena su asimptomatska povećanja razine enzima jetre, uglavnom alanin transaminaze i aspartat transaminaze (ALT i AST). Većina povećanja bila je niskog stupnja te se općenito vratila na normalne vrijednosti tijekom nastavka liječenja. Incidencija povećanja ALT-a i/ili AST-a u skupinama koje su primale linzagoliks bila je ispod 3 %. U otprilike 1 % ispitanica, razine ALT-a/AST-a povećale su se na najmanje 3 puta iznad gornje granice normale, pri čemu su najviša povećanja zabilježena pri primjeni linzagoliksa u dozi od 200 mg ili 200 mg s ABT-om. Nije opaženo istodobno povišenje vrijednosti bilirubina. Posebne preporuke potražite u dijelu 4.4.

Promjene mineralne gustoće u kostima

Učinak linzagoliksa na BMD procijenjen je snimanjem DXA. U dvama kliničkim ispitivanjima 3. faze opažene su promjene BMD-a ovisne o dozi i vremenu. Istodobnim uzimanjem ABT-a smanjen je gubitak BMD-a (vidjeti tablicu 2).

Promjene BMD-a bile su najizraženije pri dozi od 200 mg. Nakon šest mjeseci terapije, srednje vrijednosti smanjenja BMD-a u odnosu na početnu vrijednost od > 3% i > 8% u lumbalnom dijelu kralježnice zabilježene su u 55 % i 4 % bolesnica.

Nakon 12 mjeseci terapije linzagoliksom od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om, srednje vrijednosti smanjenja BMD-a u odnosu na početnu vrijednost od > 3% i > 8% u lumbalnom dijelu kralježnice zabilježene su u 38 % i 7 %, 16 % i 0 % te u 27 % i 1 % bolesnica.

Tablica 2: Udio bolesnica s promjenom BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice u odnosu na početnu vrijednost od > 3 % i > 8 % nakon 24 tjedna i 52 tjedna liječenja u sklopu ispitivanja PRIMROSE 1 i 2

	Linzagoliks 100 mg	Linzagoliks 100 mg s ABT-om	Linzagoliks 200 mg	Linzagoliks 200 mg s ABT-om
--	-----------------------	--------------------------------	-----------------------	--------------------------------

24 tjedna liječenja				
Postotak ispitanica (%) s BMD-om CfB > 3% / > 8%	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1
52 tjedna liječenja				
Postotak ispitanica (%) s BMD-om CfB > 3% / > 8%	38 / 7	16 / 0	-*	27 / 1

ABT: tableta estradiola od 1 mg i noretisteronacetata od 0,5 mg jednom dnevno, CfB (engl. *change from baseline*): promjena u odnosu na početnu vrijednost

* Linzagoliks 200 mg ispitivan je do 6 mjeseci

Šest mjeseci nakon završetka liječenja, zabilježena su povećanja BMD-a u svim skupinama liječenja, što upućuje na djelomičan oporavak. Posebne preporuke potražite u dijelovima 4.2 i 4.4. Detaljne informacije o smanjenju BMD-a potražite u dijelu 5.1.

Vaginalno krvarenje

Tijekom liječenja linzagoliksom zabilježeno je vaginalno krvarenje (uključujući vaginalno krvarenje, krvarenje iz maternice, metroragiju, menoragiju i menometroragiju). Najčešće nuspojave bile su vaginalno krvarenje, metroragija i menoragija, koje su zabilježene u 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) odnosno 5 (0,6 %) ispitanica liječenih linzagoliksom. Vaginalno krvarenje češće je zabilježeno u skupini ispitanica koje su primale dozu od 100 mg i 200 mg linzagoliksa s ABT-om (do 2,4 %) u usporedbi sa skupinama bez ABT-a (1 %). Metroragija je zabilježena u 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) i 4 (1,9 %) ispitanice u skupinama koje su primale 100 mg, 100 mg s ABT-om, 200 mg i 200 mg s ABT-om, a menoragija je zabilježena u 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) i 1 (0,5 %) ispitanice u skupinama koje su primale dozu linzagoliksa od 100 mg, 100 mg s ABT-om, 200 mg i 200 mg s ABT-om.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen slučaj predoziranja.

U slučaju predoziranja, potrebno je pomno pratiti bolesnice, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

U žena koje uzimaju terapiju s istodobnim ABT-om, predoziranje estrogenom i progestinom može uzrokovati simptome povezane s hormonima koji mogu uključivati, ali nisu ograničeni na mučninu, povraćanje, osjetljivost grudi, bol u abdomenu, omamljenost, umor i krvarenje zbog ustezanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori oslobađanja gonadotropina, ATK oznaka: H01CC04.

Mehanizam djelovanja

Linzagoliks je selektivni, nepeptidni antagonist receptora hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH), koji inhibira signalizaciju endogenog GnRH-a vezujući se kompetitivno na receptore GnRH-a u hipofizi, čime se modulira os hipotalamus-hipofiza-gonade.

Farmakodinamički učinci

Učinci na hipofizu i hormone jajnika

Primjena linzagoliksa rezultira supresijom luteinizirajućeg hormona i hormona koji stimulira folikule, ovisnom o dozi lijeka, što dovodi do smanjene koncentracije estradiola i progesterona u krvi. U ispitivanjima 3. faze potpuna supresija serumskog estradiola (medijan < 20 pg/ml) uočena je uz linzagoliks u dozi od 200 mg od 4. do 24. tjedna. Djelomična supresija uočena je uz linzagoliks u dozi od 100 mg, 100 mg istodobno s ABT-om (navodi se kao „s ABT-om”) i 200 mg s ABT-om od 4. do 52. tjedna, s medijanom razina serumskog estradiola u rasponu od 20 do 60 pg/ml. Razine progesterona održale su se na $\leq 3,1$ ng/ml u 83 % žena koje su primale linzagoliks u dozi od 200 mg tijekom 24 tjedna i 68 % žena koje su primale linzagoliks u dozi od 100 mg tijekom 52 tjedna te otprilike 90 % žena koje su primale linzagoliks u dozi od 100 mg s ABT-om ili 200 mg s ABT-om tijekom 52 tjedna.

Elektrofiziologija srca

U jednom randomiziranom, placebom i aktivnom lijekom kontroliranom, otvorenom, unakrsnom temeljitom ispitivanju QTc intervala nakon primjene jedne doze ocijenjen je učinak linzagoliksa na QTc interval. Četrdeset i osam zdravih ispitanica primilo je dozu od 200 mg linzagoliksa (terapijska ciljana izloženost), dozu od 700 mg linzagoliksa (supraterapijska ciljana izloženost), dozu od 400 mg moksifloksacina (pozitivna kontrola) ili placebo s odgovarajućim periodom ispiranja. S dozama linzagoliksa od 200 mg i 700 mg utvrđen je marginalni učinak na produljenje QT intervala korigiranog prema broju otkucaja srca, s maksimalnom zabilježenom srednjom vrijednošću 3 sata nakon doze od 8,34 ms (90 % CI 6,44 – 10,23) odnosno 9,92 ms (90 % CI 8,03 – 11,81). Na temelju opsega produljenja QTc intervala, naknadnog modeliranja učinka koncentracije i QT podintervala (JTpeakc) smatra se da uočeni učinci nisu klinički relevantni. Na zdravim ispitanicama procijenjena je najviša očekivana koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u ispitivanju QT intervala, ne uzimajući u obzir povećanja izloženosti nevezanom linzagoliksu zbog postojećih poremećaja (vidjeti dio 5.2).

Promjene u parametrima lipida

Razine lipida natašte (HDL, LDL i ukupni kolesterol te trigliceridi) procjenjivane su svaka tri mjeseca od početka liječenja linzagoliksom do 3 mjeseca nakon liječenja. Došlo je do porasta razine LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida u svim skupinama koje su primale linzagoliks (obično manje od 15 % u slučaju LDL-a i manje od 20 % u slučaju triglicerida), a povećanja su općenito bila veća za monoterapiju linzagoliksom. Ta su povećanja bila očita od 12. tjedna, a parametri lipida općenito su se stabilizirali nakon 52 tjedna liječenja. Nakon prekida liječenja linzagoliksom, razine lipida pokazale su znakove povratka na početne vrijednosti 12 tjedana nakon prekida liječenja, ali su i dalje ostale blago povišene u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Yselyt procijenjena je u dvama ispitivanjima 3. faze, tj. randomiziranim, dvostruko slijepim i placebom kontroliranim ispitivanjima PRIMROSE 1 i PRIMROSE 2, u kojima je sudjelovalo 511 odnosno 501 ispitanica. Ispitivanje PRIMROSE 1 provedeno je u SAD-u, a ispitivanje PRIMROSE 2 provedeno je prvenstveno u Europi, pri čemu je oko 10 % ispitanica bilo iz SAD-a. Ispitivanja su u osnovi imala plan ponavljanja s 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja bolesnica nakon liječenja. Nema podataka o djelotvornosti ili sigurnosti liječenja duljeg od 52 tjedna.

Bolesnice koje su ispunjavale uvjete imale su obilno menstrualno krvarenje (engl. *heavy menstrual bleeding*, HMB: > 80 ml menstrualnog krvarenja [engl. *menstrual blood loss*, MBL]/ciklus) i miomatoznu maternicu s najmanje jednim fibroidom ≥ 2 cm potvrđenim ultrazvukom i bez mioma > 12 cm. MBL je mjereno metodom alkalnog hematina.

Srednja vrijednost dobi žena bila je 42 godine (raspon od 20 do 58 godina), a srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 29,9 kg/m² (raspon od 16,8 do 58,6). Oko 34,5 % žena bile su crkinje, 63,5 % bjelkinje, a 2 % ostalih rasa. Uz HMB, najčešće zabilježeni simptomi bili su bol u abdomenu (67,9 % ispitanica), pritisak u abdomenu (52,5 %), menstruacija koja traje dulje od uobičajene (50,4 %), bol u donjem dijelu leđa (50,2 %), povećana učestalost mokrenja (34,5 %) i bol tijekom spolnog odnosa (27,7 %). Medijan volumena maternice iznosio je 241 cm³ (raspon od 32 do 2075 cm³), a medijan volumena fibroida bio je 53 cm³ (raspon od 0 do 1142 cm³). Gotovo sve žene (99,7 %) imale su najmanje jedan fibroid dužine ≥ 2 cm, a 97,5 % njih imalo je FIGO (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) klasifikaciju od 1 do 6.

Ispitanice su randomizirane na primanje jedne od pet terapija: placebo, Yselyt 100 mg, Yselyt 200 mg, Yselyt 100 mg s istodobnom primjenom ABT-a (estradiol 1 mg / noretisteronacetat 0,5 mg, navodi se kao „s ABT-om“) ili Yselyt 200 mg s ABT-om, a sve se uzimaju jednom dnevno. Randomizirane ispitanice koje su primale placebo ili Yselyt u dozi od 200 mg prebačene su na dozu lijeka Yselyt od 200 mg s ABT-om nakon 24 tjedna, osim u ispitivanju PRIMROSE 1, u kojem je 50 % ispitanica koje su primale placebo nastavilo primati placebo do 52. tjedna.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je odgovor na terapiju, definiran kao MBL od ≤ 80 ml i smanjenje od ≥ 50 % u odnosu na početnu vrijednost tijekom posljednjih 28 dana prije 24. tjedna. Liječenje lijekom Yselyt uz ABT ili bez njega dovelo je do većeg udjela ispitanica sa smanjenim MBL-om u 24. tjednu u usporedbi s placebom. Postotak ispitanica koje su odgovorile na liječenje iznosio je 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % i 75,5 % s lijekom Yselyt u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om, 200 mg i 200 mg s ABT-om, u ispitivanju PRIMROSE 1 te 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % i 93,9 % u ispitivanju PRIMROSE 2 (tablica 3). U 52. tjednu postotak ispitanica koje su odgovorile na liječenje iznosio je 57,4 %, 79,9 % i 87,9 % s lijekom Yselyt u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om u ispitivanju PRIMROSE 1 te 53,2 %, 91,3 % i 91,6 % u ispitivanju PRIMROSE 2.

Tablica 3: Ispitanice koje su odgovorile na liječenje (bolesnice sa smanjenim menstrualnim krvarenjem) nakon 24 tjedna

Ispitivanje	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Yselyt				Placebo	Yselyt			
		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
Postotak (95 % CI) bolesnica s odgovorom ^{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)

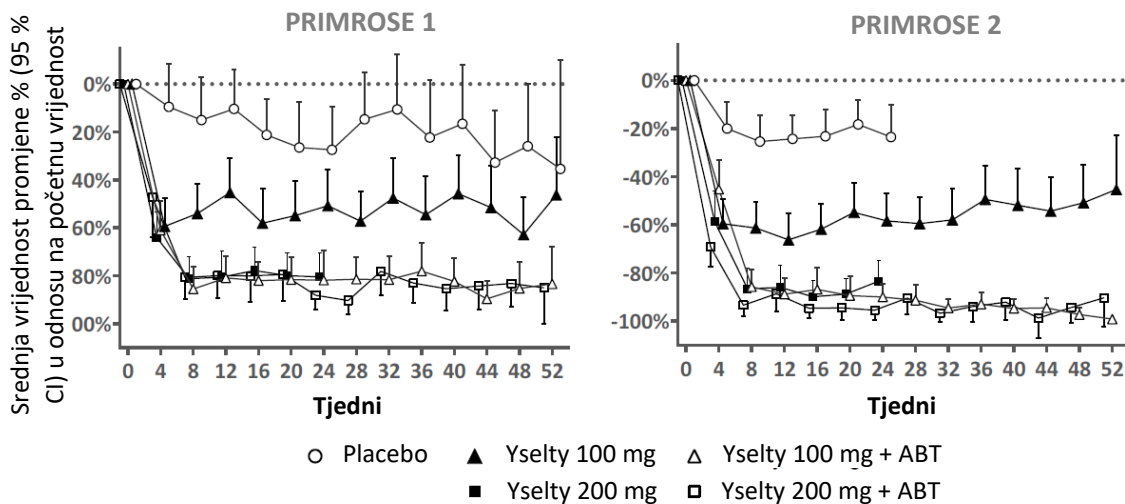
¹ Ispitanice koje su odgovorile na liječenje bile su žene s MBL-om od ≤ 80 ml i ≥ 50 % smanjenja u odnosu na početnu vrijednost

² Clopper-Pearson 95 % CI. p-vrijednosti ≤ 0,003 za omjer izgleda u odnosu na placebo iz testa Cochran-Mantel-Haenszel s rasom kao faktorom stratifikacije.

ABT: estradiol 1 mg / noretisteronacetat 0,5 mg

Srednja vrijednost postotka smanjenja MBL-a tijekom vremena prikazana je na slici 1. Liječenje lijekom Yselyt u dozi od 100 mg postiglo je maksimalni učinak od oko 60 % smanjenja MBL-a za 4 tjedna. Liječenje lijekom Yselyt od 100 mg s ABT-om ili od 200 mg s ABT-om ili bez njega postiglo je maksimalni učinak smanjenja MBL-a od oko 80 % do 95 % za osam tjedana. Ta su se smanjenja održala do 52. tjedna.

Slika 1: Srednja vrijednost postotka promjene u menstrualnom krvarenju za svako 28-dnevno razdoblje do 52. tjedna



U oba ključna ispitivanja 3. faze opažena su poboljšanja u sekundarnim mjerama ishoda nakon 24 tjedna u skupinama koje su primale lijek Ysely u usporedbi s placebo (tablica 4), uključujući povećani udio ispitanica koje su postigle amenoreju, niže rezultate na ljestvici boli, više razine hemoglobina u anemičnih bolesnica (< 12 g/dl na početku liječenja) i povećane ocjene kvalitete života povezane sa zdravljem. Ta su poboljšanja bila izraženija pri primjeni lijeka Ysely u dozi od 200 mg (s ABT-om ili bez njega) i pri primjeni lijeka Ysely u dozi od 100 mg s ABT-om u usporedbi s primjenom lijeka Ysely u dozi od 100 mg.

Poboljšanja u sekundarnim mjerama ishoda u 24. tjednu općenito su se održala nakon 52 tjedna u skupinama koje su primale lijek Ysely u dozi od 100 mg s ABT-om i bez njega te lijek Ysely u dozi od 200 mg s ABT-om. Volumeni maternice i fibroida značajno su se i postojano smanjivali nakon 24 tjedna samo u skupini koja je primala lijek Ysely u dozi od 200 mg bez ABT-a. U ispitivanjima PRIMROSE 1 i 2 volumeni maternice smanjeni su za 31 %, odnosno 43 %, a volumeni fibroida smanjeni su za 43 %, odnosno 49 %. Srednje vrijednosti volumena maternice i fibroida povećale su se prema početnim vrijednostima volumena kada je ABT dodan nakon šest mjeseci liječenja lijekom Ysely u dozi od 200 mg bez ABT-a.

Tablica 4: Sekundarne mjere ishoda u 24. tjednu

Ispitivanje	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Ysely				Placebo	Ysely			
		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
Postotak ispitanica s amenorejom (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)
Srednja vrijednost promjene u razinama hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost – 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)
Procijenjena srednja vrijednost promjene rezultata za bol u odnosu na početnu vrijednost (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)
Procijenjena srednja vrijednost omjera u odnosu na početnu vrijednost volumena maternice (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)
Procijenjena srednja vrijednost omjera u odnosu na početnu vrijednost volumena fibroida (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)
Procijenjena srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u rezultatu HRQL-a (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 Amenoreja je definirana kao nepostojanje menstrualne krvi uočene metodom alkalnog hematina (ne uključujući točkasto krvarenje ili MBL < 1 do 3 ml) tijekom 35 dana i do kraja liječenja u trajanju do 24 tjedna

² U ispitanica s početnom anemijom (hemoglobin < 12 g/dl). n predstavlja broj žena s podacima koji ne nedostaju u 24 tjedna

³ Bol je procijenjena s pomoću ljestvice numeričkih ocjena od 0 do 10.

⁴ Ocjena kvalitete života povezane sa zdravljem (engl. *The Health-Related Quality of Life score*, HRQL score) dio je validiranog upitnika Simptomi fibroida maternice – kvaliteta života (engl. *Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life*, UFS-QoL). Rezultat je od 0 do 100, a viši rezultat upućuje na bolju kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Početni rezultat bio je otprilike 40.

ABT: estradiol 1 mg/noretisteronacetat 0,5 mg; standardna devijacija SD; interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*) CI

Mineralna gustoća kostiju

BMD je procijenjen na temelju snimanja DXA na početku liječenja, tijekom liječenja (24. i 52. tjedan) i šest mjeseci nakon završetka liječenja (76. tjedan). Ispitanice sa značajnim rizikom od osteoporoze, s poviješću poznate osteoporoze ili drugim metaboličkim bolestima kostiju isključene su iz ispitivanja PRIMROSE 1 i PRIMROSE 2.

Srednja vrijednost postotka smanjenja BMD-a zabilježena u 24. i 52. tjednu ovisila je o dozi i vremenu te je smanjen istodobnom primjenom ABT-a (tablica 5.).

Nakon 24 tjedna promjena BMD-a bila je najizraženija u ispitanica koje su imale potpunu supresiju estradiola pri primjeni lijeka Yselty u dozi od 200 mg (-3,70 %). Ta terapija nije trajala više od šest mjeseci (vidjeti dio 4.2). Promjene su bile manje izražene u ispitanica koje su primale druge terapije: -1,99 % sa 100 mg lijeka Yselty, -0,96 % sa 100 mg lijeka Yselty s ABT-om i -1,13 % s 200 mg lijeka Yselty s ABT-om.

Nakon 52 tjedna srednja vrijednost postotka promjena u odnosu na početnu vrijednost upućivala je na smanjenu stopu gubitka BMD-a: -2,36 % s lijekom Yselty u dozi od 100 mg, -0,93 % s lijekom Yselty u dozi od 100 mg s ABT-om i -1,61 % s lijekom Yselty u dozi od 200 mg s ABT-om. Stupanj gubitka BMD-a izazvanog terapijom u toj populaciji koji se smatrao klinički značajnim nije dobro utvrđen i ovisit će o pojedinačnim bolesnicama, ali općenito gledajući, gubitke BMD-a od otprilike 3 % ili više treba preispitati i pomno pratiti. Važno je uzeti u obzir individualnu početnu vrijednost BMD-a u bolesnica, njihovu dob i ukupni rizik od osteoporoze prilikom donošenja procjene o individualnom gubitku BMD-a te omjer koristi i rizika od nastavka terapije.

Nakon 24 tjedna od prestanka liječenja, većina bolesnica imala je potpuni ili djelomični oporavak BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice: 53 %, 52 % i 64 % za lijek Yselty u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om u ispitivanju PRIMROSE 1 te 59 %, 80 % i 67 % za lijek Yselty u dozi od 100 mg, 100 mg s ABT-om i 200 mg s ABT-om u ispitivanju PRIMROSE 2.

Opseg i stopa gubitka BMD-a u liječenju ispitanica nakon 12 mjeseci trenutačno nisu poznati.

Tablica 5: Srednja vrijednost postotka promjene u odnosu na početnu vrijednost (CfB) BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice nakon 24 tjedna i 52 tjedna liječenja u ispitivanjima PRIMROSE 1 i 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24 tjedna liječenja					
Broj ispitanica	130	121	122	138	127
Srednja vrijednost postotka CfB-a	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 tjedna liječenja					
Broj ispitanica	19	93	84	-	97
Srednja vrijednost postotka CfB-a	-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

* Lijek Yselty u dozi od 200 mg ispitivan je do 6 mjeseci.

** Placebo se upotrebljavao do 12 mjeseci u ispitivanju PRIMROSE 1.

Učinci na endometriju

Biopsije endometrija provedene su u podskupini bolesnica na početku ispitivanja, u 24. i 52. tjednu kao dio procjene sigurnosti u obama ispitivanjima 3. faze. Rezultati nisu pokazali nikakve razloge za zabrinutost u pogledu sigurnosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Yselty u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju leiomioma maternice (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg ili 200 mg linzagoliks se brzo apsorbira, pri čemu se C_{max} javlja približno dva sata nakon primjene. Linzagoliks pokazuje farmakokinetiku linearno ovisnu o dozi i nema relevantne akumulacije u stanju dinamičke ravnoteže.

Čini se da primjena linzagoliksa (200 mg) uz obrok s visokim udjelom masti odgađa i blago smanjuje vršne koncentracije u plazmi, što je u skladu s odgođenim pražnjenjem želuca nakon obroka s visokim udjelom masti, ali nije imala učinka na opseg izloženosti. Ne smatra se da je od kliničkog značaja.

Distribucija

Linzagoliks je bio visoko vezan (> 99 %) na proteine plazme, posebno na albumin, i nije ulazio u crvene krvne stanice. Volumen distribucije (Vd/F) nakon 7 uzastopnih dana peroralne primjene linzagoliksa u dozi od 100 mg ili 200 mg iznosio je 11,067 L (CV: 20,4 %) i 11,178 l (CV: 11,8 %).

Biotransformacija

Profiliranjem i identifikacijom metabolita linzagoliksa kvantificirano je do 7 metabolita u plazmi, urinu i fecesu. Dominantna komponenta u profilima ljudske plazme bio je nepromijenjeni linzagoliks. Slično tome, linzagoliks je bio glavna komponenta u urinu i jedna od glavnih komponenti u fecesu. Svi metaboliti u plazmi bili su prisutni pri manje od 10 % ukupne izloženosti povezane s linzagoliksom.

Eliminacija

Nakon višestrukih doza linzagoliksa, $t_{1/2}$ linzagoliksa iznosio je otprilike 15 sati. Linzagoliks se uglavnom izlučivao urinom, a otprilike jedna trećina eliminirana je fecesom. Nakon primjene višestrukih doza linzagoliksa od 100 mg i 200 mg, geometrijska srednja vrijednost prividnog klirensa linzagoliksa (CL/F) iznosila je 0,522 l/h (CV: 20,1 %) i 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike upućuje na to da dob nema značajan učinak na izloženost linzagoliksu. Analiza je pokazala da su crkinje imale smanjenje CL/F od 22,5 % u odnosu na bjelkinje; međutim, sigurnosni profil linzagoliksa između crkinja i bjelkinja bio je sličan.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike utvrđeno je da tjelesna težina utječe na farmakokinetiku linzagoliksa. Procijenjeno je da je vrijednost CL/F u bolesnica tjelesne težine 52,7 kg (5. percentil) za otprilike 19,2 % niža, a u bolesnica tjelesne težine 112 kg (95. percentil) za otprilike 42 % viša nego u bolesnica tjelesne težine 70 kg. Međutim, analize podskupina podataka iz ključnih ispitivanja 3. faze nisu upućivale na klinički relevantne razlike u pogledu sigurnosti i djelotvornosti te se ne preporučuje prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Kliničko ispitivanje provedeno na ispitanicima s oštećenjem funkcije jetre (blagim: Child-Pugh stadij A, umjerenim: Child-Pugh stadij B i teškim: Child-Pugh stadij C) nije otkrilo nikakav relevantan učinak na ukupnu izloženost linzagoliksu u plazmi nakon primjene jedne doze linzagoliksa od 200 mg. Blago i umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na nevezanu frakciju linzagoliksa; u bolesnica s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu bile potrebne prilagodbe doze lijeka Yselty (vidjeti

dio 4.2). Ysely se ne smije primjenjivati u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) jer su zabilježene 2 do 3 puta veće srednje vrijednosti izloženosti nevezanom linzagoliksi (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kliničko ispitivanje provedeno na ispitanicama s oštećenjem funkcije bubrega (blaga, umjerena, teška i terminalna bubrežna bolest), pri čemu je brzina glomerularne filtracije (GFR) procijenjena klirensom kreatinina, nije pokazalo relevantan učinak na ukupnu izloženost linzagoliksi u plazmi nakon primjene jedne doze linzagoliksa od 200 mg. C_{max} , AUC_{u0-t} i AUC_{u0-inf} nevezanog linzagoliksa u plazmi povećani su za 30 %, 32 % i 33 % u bolesnica s blagim oštećenjem bubrega u usporedbi sa zdravim ispitanicama s normalnom funkcijom bubrega. Budući da se ne može isključiti mogući sigurnosni rizik kod dugoročne primjene, liječnicima koji propisuju lijek preporučuje se praćenje nuspojava u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Međutim, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Ysely se ne smije primjenjivati u žena s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnom bubrežnom bolesti jer su uočene približno 1,5 puta veće vrijednosti (kod umjerenog) i dvostruko veće (kod teškog oštećenja funkcije bubrega i terminalne bubrežne bolesti) srednje vrijednosti izloženosti nevezanom linzagoliksi (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Zbog svojeg mehanizma djelovanja linzagoliks je u ispitivanjima plodnosti štakora spriječio začeće i smanjio stopu implantacije te je doveo do smrtnosti embrija i fetusa, gubitka cijelog legla ili prekida trudnoće u ispitivanjima embrija i fetusa u štakora i kunića.

U ispitivanju na štakorima nisu primijećeni teratogeni učinci ni štetni učinci na prenatalni i postnatalni razvoj.

Razine doze od 100 mg/kg i 3 mg/kg linzagoliksa pokazale su se kao razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za reproduktivnu funkciju i razvoj embrija i fetusa u glavnim ispitivanjima razvoja embrija u štakora i kunića (što odgovara dozi 5,9 odnosno 0,004 puta maksimalna preporučena doza za ljude na temelju AUC-a).

Laktacija

Pokazalo se da se linzagoliks izlučuje u mlijeko štakora. Do 96 sati nakon primjene koncentracija radioaktivnosti bila je niža u mlijeku nego u plazmi (manje od 0,3 puta).

Mutagenost

Standardni skup *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nije dao nikakav dokaz mutagenog ili klinički relevantnog genotoksičnog potencijala lijeka.

Kancerogenost

Kancerogena svojstva linzagoliksa procijenjena su u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim miševima Tg RasH2. Nije bilo dokaza o kancerogenosti izazvanoj linzagoliksiom do najviše doze od 500 mg/kg (što odgovara dozi 13,2 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC-a).

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, povećana incidencija adenokarcinoma endometrija maternice uočena je u skupinama koje su primale srednju (50 mg/kg) i visoku dozu (500 mg/kg) (što odgovara dozi 6,8 i 9,6 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC-a), a neznatno povećanje učestalosti adenokarcinoma mliječnih žlijezda primijećeno je samo pri srednjoj dozi (50 mg/kg) (6,8 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC-a). Klinička relevantnost ovih nalaza i dalje je nepoznata.

Smatra se da su nekancerogeni histopatološki nalazi u jajniku i maternici (miševi) ili jajniku i ženskoj mliječnoj žlijezdi (štakori) povezani s farmakološkim djelovanjem linzagoliksa.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična
Djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza
Hidroksipropilceluloza
Umreženi karmelozanatrij
Magnezijev stearat

Film ovojnica

Makrogolpoli(vinilni alkohol) graftirani kopolimer (E1209)
Talk (E553b)
Titanijev dioksid (E171)
Žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC-PVDC/aluminijski blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta po blisteru.

Veličina pakiranja od 28 filmom obloženih tableta (dva blistera s 14 filmom obloženih tableta) ili 84 filmom obložene tablete (šest blistera s 14 filmom obloženih tableta) po kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. lipnja 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Europske unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonska kutija za filmom obložene tablete od 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ysely 100 mg filmom obložene tablete
linzagoliks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg linzagoliksa (u obliku linzagolikskolinijeve soli).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1606/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/21/1606/003 84 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yselty 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister za filmom obložene tablete od 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Yselty 100 mg tablete
linzagoliks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Theramex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonska kutija za filmom obložene tablete od 200 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ysely 200 mg filmom obložene tablete
linzagoliks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg linzagoliksa (u obliku linzagoliskolinijeve soli).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1606/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/21/1606/004 84 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yselty 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister za filmom obložene tablete od 200 mg

1. NAZIV LIJEKA

Yselty 200 mg tablete
linzagoliks

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Theramex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yselty 100 mg filmom obložene tablete linzagoliks

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži za Vas važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Yselty i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yselty
3. Kako uzimati Yselty
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yselty
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yselty i za što se koristi

Yselty sadrži djelatnu tvar linzagoliks. Koristi se za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice (obično poznatih kao miomi), odnosno nekancerogenih tumora maternice. Yselty se koristi u odraslih žena (starijih od 18 godina) u reproduktivnoj dobi. U nekih žena fibroidi maternice mogu prouzročiti obilno menstrualno krvarenje (mjesečnicu) i bol u zdjelici (bol ispod pupka).

Linzagoliks blokira djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropin, koji pomaže regulirati oslobađanje ženskih spolnih hormona estradiola i progesterona. Ti hormoni potiču mjesečnicu (menstruaciju). Kada su blokirani, smanjuju se razine hormona estrogena i progesterona koji cirkuliraju u tijelu. Snižavanjem njihove razine, linzagoliks zaustavlja ili smanjuje menstrualno krvarenje te ublažava bol i nelagodu u zdjelici i druge simptome povezane s fibroidima maternice.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yselty

Nemojte uzimati lijek Yselty

Ako imate bilo koji od sljedećih zdravstvenih problema:

- ako ste alergični na linzagoliks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili ako dojite
- ako imate osteoporozu (bolest koja kosti čini krhkima)
- ako imate genitalno krvarenje nepoznatog podrijetla.

Ako uzimate lijek Yselty zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom (engl. *add-back therapy*), slijedite upute u dijelu „Nemojte uzimati...” u uputi o lijeku za estradiol i noretisteronacetat.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Yselyt.

Prije nego što započnete liječenje lijekom Yselyt, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o Vašoj i obiteljskoj povijesti bolesti i relevantnim čimbenicima rizika. Liječnik će Vam također morati provjeriti krvni tlak i uvjeriti se da niste trudni. Možda će Vam biti potreban i sistematski pregled te dodatne provjere prije početka liječenja, kao što je snimanje kojim se mjeri koliko su kosti čvrste, a koje će biti specifične za Vaše zdravstvene potrebe i/ili probleme.

Prestanite uzimati lijek Yselyt i potražite hitnu medicinsku pomoć:

- ako primijetite znakove bolesti jetre:
 - žutu boju kože ili bjeloočnica (žutica).
 - mučninu ili povraćanje, vrućicu, teški umor.
 - tamnu boju mokraće, svrbež ili bol u gornjem dijelu trbuha.
- ako ostanete trudni.

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Yselyt ako imate:

- smanjenu funkciju jetre ili bubrega.
Lijek Yselyt ne preporučuje se u žena s teškim smanjenjem funkcije jetre ili umjereno ili teško smanjenom funkcijom bubrega jer razina linzagoliksa u krvi može postati previsoka.
- povišene razine jetrenih enzima u krvi.
Tijekom liječenja lijekom Yselyt, mogu se javiti privremeno povišene razine jetrenih enzima u krvi bez simptoma.
- probleme sa srcem ili krvotokom, obiteljsku povijest promjena električne aktivnosti srca poznate kao „produljenje QT intervala“ ili uzimate lijek koji mijenja električnu aktivnost u srcu.
- povišenu razinu masnoće u krvi (kolesterol). Te je razine potrebno pratiti tijekom liječenja jer Yselyt može dovesti do daljnjih povećanja.
- ako ste imali prijelom koji nije bio uzrokovan teškom ozljedom ili druge rizike od gubitka minerala u kostima ili smanjenja gustoće kostiju. Yselyt može smanjiti mineralnu gustoću kostiju pa bi u tom slučaju Vaš liječnik to mogao prethodno provjeriti.
- ako ste prethodno patili od depresije, promjena raspoloženja, samoubilačkih misli ili bilo kakvih depresivnih simptoma jer su isti zabilježeni kod lijekova koji djeluju na isti način kao i Yselyt.
- ako mislite da biste mogli biti trudni. Yselyt obično dovodi do značajnog smanjenja ili čak zaustavljanja menstrualnog krvarenja (mjesečnice) tijekom liječenja i nekoliko tjedana nakon toga, što otežava prepoznavanje trudnoće. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Nije dokazano da Yselyt osigurava kontracepciju. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Yselyt se može primjenjivati zajedno s drugom tabletom koja sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (poznato i kao hormonska dodatna terapija). Ako Vam je propisana, pažljivo pročitajte uputu o lijeku koji sadrži te hormone, kao i ovu uputu.

Djeca i adolescenti

Yselyt se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Yselyt

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući hormonsku kontracepciju.

Posebice obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- repaglinid (lijek koji se koristi za liječenje dijabetesa)
- paklitaksel, sorafenib (lijekovi za liječenje raka)

Yselyt se ne preporučuje ako uzimate jedan od tih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Yselyt ako ste trudni ili dojite jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu. Ako

mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Ako zatrudnite, prestanite uzimati lijek Yselyt i obratite se svojem liječniku. Budući da Yselyt smanjuje ili zaustavlja mjesečnicu, moglo bi biti teško prepoznati trudnoću. Napravite test na trudnoću ako postoji mogućnost da ste trudni.

Žene koje bi mogle zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima prilikom uzimanja lijeka Yselyt.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yselyt ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Yselyt sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Yselyt

Liječenje lijekom Yselyt propisat će liječnik s iskustvom u liječenju bolesnica s fibroidima maternice. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti pravu dozu lijeka Yselyt za Vas. **Moguće su sljedeće opcije doziranja:**

- Ili Yselyt od 100 mg (jedna tableta) ili Yselyt od 200 mg (dvije tablete od 100 mg) uzimaju se jednom dnevno zajedno s drugom tabletom koja se uzima jednom dnevno, a sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (također poznato i kao dodatna terapija). Ako vam liječnik propiše ovu dodatnu terapiju, važno ju je uvijek uzeti uz tablete lijeka Yselyt jer će ublažiti nuspojave, uključujući rizik i opseg gubitka mineralne gustoće kostiju.
- U žena u kojih estradiol i noretisteronacetat nisu prikladni, Yselyt se može uzimati samostalno u dozi od jedne tablete od 100 mg dnevno, tj. bez estradiola i noretisteronacetata.
- Za kratkoročnu primjenu (najviše 6 mjeseci) Yselyt u dozi od 200 mg dnevno (dvije tablete od 100 mg) može se primjenjivati bez estradiola i noretisteronacetata za liječenje simptoma povezanih s velikim fibroidima ili veličinom maternice.

Preporučenu dozu uzimajte **jedanput dnevno**.

Počnite uzimati lijek Yselyt po mogućnosti u prvom tjednu menstrualnog ciklusa, odnosno u tjednu u kojem imate krvarenje.

Progutajte tablete s jednom čašom vode, s hranom ili bez nje.

Trajanje primjene

Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate nastaviti liječenje na temelju rizika od gubitka mineralne gustoće kostiju. Doza od 200 mg (dvije tablete od 100 mg) bez dodatne terapije ne smije se propisivati više od 6 mjeseci.

Vaš liječnik provjerit će Vašu gustoću minerala u kostima snimanjem nakon prvih 12 mjeseci liječenja lijekom Yselyt kako bi utvrdio može li se liječenje nastaviti. Ako nastavite liječenje lijekom Yselyt dulje od jedne godine, liječnik će redovito provjeravati gustoću minerala u kostima.

Ako uzmete više lijeka Yselyt nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Yselyt, obratite se liječniku.

Nisu zabilježeni ozbiljni štetni učinci od uzimanja nekoliko doza ovog lijeka odjednom. Ako se Yselty koristi zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom, predoziranje hormonima može uzrokovati mučninu i povraćanje, osjetljivost grudi, bol u želucu, omamljenost, umor i prijelomno krvarenje.

Ako ste zaboravili uzeti Yselty

Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite s uzimanjem tablete sljedeći dan kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Yselty

Ako želite prestati uzimati lijek Yselty, prvo se obratite svojem liječniku. On će Vam objasniti učinke prestanka liječenja i s Vama će raspraviti druge mogućnosti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- navala vrućine

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- poremećaji raspoloženja, kao što su promjene raspoloženja, afektivna labilnost (tj. brze promjene emocija), tjeskoba, depresija, razdražljivost, emocionalni poremećaj
- prekomjerno, nepravilno ili produljeno krvarenje iz maternice (krvarenje iz maternice)
- suhoća rodnice
- bol u zdjelici
- bol u zglobovima
- glavobolja
- smanjenje mineralne gustoće ili čvrstoće kostiju
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- mučnina, povraćanje, bol u području želuca
- zatvor
- smanjen interes za seks (libido)
- slabost
- pojačano znojenje
- noćno znojenje
- visoki krvni tlak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Yselty**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kartonskoj kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži lijek Yselty

- Djelatna tvar je linzagoliks.
Jedna tableta lijeka Yselty 100 mg sadrži 100 mg linzagoliksa.
- Drugi su sastojci sljedeći:
Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, umreženi karmelozanatrij i magnezijev stearat. Vidjeti dio 2. „Yselty sadrži laktozu i natrij“.
Film ovojnica: makrogolpoli(vinilni alkohol) graftirani kopolimer (E1209), talk (E553b), titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

Kako Yselty izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete lijeka Yselty od 100 mg okruglog su oblika i promjera 10 mm, blijedožute boje, s utisnutom brojkom „100“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Yselty se isporučuje u kartonskoj kutiji s 2 ili 6 blistera koji sadrže 14 filmom obloženih tableta po blisteru.

Veličine pakiranja: 28 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ysely 200 mg filmom obložene tablete linzagoliks

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži za Vas važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ysely i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ysely
3. Kako uzimati Ysely
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ysely
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ysely i za što se koristi

Ysely sadrži djelatnu tvar linzagoliks. Koristi se za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice (obično poznatih kao miomi), odnosno nekancerogenih tumora maternice. Ysely se koristi u odraslih žena (starijih od 18 godina) u reproduktivnoj dobi. U nekih žena fibroidi maternice mogu prouzročiti obilno menstrualno krvarenje (mjesečnicu) i bol u zdjelici (bol ispod pupka).

Linzagoliks blokira djelovanje hormona koji oslobađa gonadotropin, koji pomaže regulirati oslobađanje ženskih spolnih hormona estradiola i progesterona. Ti hormoni potiču mjesečnicu (menstruaciju). Kada su blokirani, smanjuju se razine hormona estrogena i progesterona koji cirkuliraju u tijelu. Snižavanjem njihove razine, linzagoliks zaustavlja ili smanjuje menstrualno krvarenje te ublažava bol i nelagodu u zdjelici i druge simptome povezane s fibroidima maternice.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ysely

Nemojte uzimati lijek Ysely

Ako imate bilo koji od sljedećih zdravstvenih problema:

- ako ste alergični na linzagoliks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili ako dojite
- ako imate osteoporozu (bolest koja kosti čini krhkima)
- ako imate genitalno krvarenje nepoznatog podrijetla.

Ako uzimate Ysely zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom (engl. *add-back therapy*), slijedite upute u dijelu „Nemojte uzimati...” u uputi o lijeku za estradiol i noretisteronacetat.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Ysely.

Prije nego što započnete liječenje lijekom Ysely, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o Vašoj i obiteljskoj povijesti bolesti i relevantnim čimbenicima rizika. Liječnik će vam također morati provjeriti krvni tlak i uvjeriti se da niste trudni. Možda će Vam biti potreban i sistematski pregled te dodatne provjere prije početka liječenja, kao što je snimanje kojim se mjeri koliko su kosti čvrste, a koje će biti specifične za Vaše zdravstvene potrebe i/ili probleme.

Prestanite uzimati lijek Ysely i potražite hitnu medicinsku pomoć:

- ako primijetite znakove bolesti jetre:
 - žutu boju kože ili bjeloočnica (žutica).
 - mučninu ili povraćanje, vrućicu, teški umor.
 - tamnu boju mokraće, svrbež ili bol u gornjem dijelu trbuha.
- ako ostanete trudni.

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Ysely ako imate:

- smanjenu funkciju jetre ili bubrega.
Lijek Ysely ne preporučuje se u bolesnika s teškim smanjenjem funkcije jetre ili umjereno ili teško smanjenom funkcijom bubrega jer razina linzagoliksa u krvi može postati previsoka.
- povišene razine jetrenih enzima u krvi.
Tijekom liječenja lijekom Ysely, mogu se javiti privremeno povišene razine jetrenih enzima u krvi bez simptoma.
- probleme sa srcem ili krvotokom, obiteljsku povijest promjena električne aktivnosti srca poznate kao „produljenje QT intervala“ ili uzimate lijek koji mijenja električnu aktivnost u srcu.
- povišenu razinu masnoće u krvi (kolesterol). Te je razine potrebno pratiti tijekom liječenja jer Ysely može dovesti do daljnjih povećanja.
- ako ste imali prijelom koji nije bio uzrokovan teškom ozljedom ili druge rizike od gubitka minerala u kostima ili smanjenja gustoće kostiju. Ysely može smanjiti mineralnu gustoću kostiju pa bi u tom slučaju Vaš liječnik to mogao prethodno provjeriti.
- ako ste prethodno patili od depresije, promjena raspoloženja, samoubilačkih misli ili bilo kakvih depresivnih simptoma jer su isti zabilježeni kod lijekova koji djeluju na isti način kao i Ysely.
- ako mislite da biste mogli biti trudni. Ysely obično dovodi do značajnog smanjenja ili čak zaustavljanja menstrualnog krvarenja (mjesečnice) tijekom liječenja i nekoliko tjedana nakon toga, što otežava prepoznavanje trudnoće. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Nije dokazano da Ysely osigurava kontracepciju. Vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“.

Ysely se može primjenjivati zajedno s drugom tabletom koja sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (poznato i kao hormonska dodatna terapija). Ako Vam je propisana, pažljivo pročitajte uputu o lijeku koji sadrži te hormone, kao i ovu uputu.

Djeca i adolescenti

Ysely se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Ysely

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući hormonsku kontracepciju.

Posebice obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- repaglinid (lijek koji se koristi za liječenje dijabetesa)
- paklitaksel, sorafenib (lijekovi za liječenje raka)

Ysely se ne preporučuje ako uzimate jedan od tih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Ysely ako ste trudni ili dojite jer bi to moglo naškoditi Vašem djetetu. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije

nego što uzmete ovaj lijek.

Ako zatrudnite, prestanite uzimati lijek Yselyt i obratite se svojem liječniku. Budući da Yselyt smanjuje ili zaustavlja mjesečnicu, moglo bi biti teško prepoznati trudnoću. Napravite test na trudnoću ako postoji mogućnost da ste trudni.

Žene koje bi mogle zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije koja se ne bazira na hormonima prilikom uzimanja lijeka Yselyt.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yselyt ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Yselyt sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Yselyt

Liječenje lijekom Yselyt propisat će liječnik s iskustvom u liječenju bolesnica s fibroidima maternice. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti pravu dozu lijeka Yselyt za Vas. **Moguće su sljedeće opcije doziranja za tablete lijeka Yselyt od 200 mg:**

- Jedna tableta lijeka Yselyt od 200 mg koja se uzima jednom dnevno zajedno s drugom tabletom koja se uzima jednom dnevno i sadrži hormone estradiol i noretisteronacetat (također poznato i kao dodatna terapija). Ako Vam liječnik propiše ovu dodatnu terapiju, važno ju je uvijek uzeti uz tablete lijeka Yselyt jer će ublažiti nuspojave, uključujući rizik i opseg gubitka mineralne gustoće kostiju.
- Za kratkoročnu primjenu (najviše 6 mjeseci), jedna tableta lijeka Yselyt od 200 mg jednom dnevno može se dati bez estradiola i noretisteronacetata za liječenje simptoma povezanih s velikim fibroidima ili veličinom maternice.

Važno je napomenuti da je moguće primijeniti dozu lijeka Yselyt od 100 mg ako je potrebna manja doza.

Preporučenu dozu uzimajte **jedanput dnevno**.

Počnite uzimati lijek Yselyt po mogućnosti u prvom tjednu menstrualnog ciklusa, odnosno u tjednu u kojem imate krvarenje.

Progutajte tabletu s jednom čašom vode, s hranom ili bez nje.

Trajanje primjene

Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate nastaviti liječenje na temelju rizika od gubitka mineralne gustoće kostiju. Doza od 200 mg bez dodatne terapije ne smije se propisivati više od 6 mjeseci.

Vaš liječnik provjerit će Vašu gustoću minerala u kostima snimanjem nakon prvih 12 mjeseci liječenja lijekom Yselyt kako bi utvrdio može li se liječenje estradiolom i noretisteronacetatom nastaviti. Ako nastavite liječenje lijekom Yselyt dulje od jedne godine, liječnik će redovito provjeravati gustoću minerala u kostima.

Ako uzmete više lijeka Yselyt nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Yselyt, obratite se liječniku.

Nisu zabilježeni ozbiljni štetni učinci od uzimanja nekoliko doza ovog lijeka odjednom. Ako se Ysely koristi zajedno s dodatnom hormonskom terapijom estradiolom i noretisteronacetatom, predoziranje hormonima može uzrokovati mučninu i povraćanje, osjetljivost grudi, bol u želucu, omamljenost, umor i prijelomno krvarenje.

Ako ste zaboravili uzeti Ysely

Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite s uzimanjem tablete sljedeći dan kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Ysely

Ako želite prestati uzimati lijek Ysely, prvo se obratite svojem liječniku. On će Vam objasniti učinke prestanka liječenja i s Vama će raspraviti druge mogućnosti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- navala vrućine

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- poremećaji raspoloženja, kao što su promjene raspoloženja, afektivna labilnost (tj. brze promjene emocija), tjeskoba, depresija, razdražljivost, emocionalni poremećaj
- prekomjerno, nepravilno ili produljeno krvarenje iz maternice (krvarenje iz maternice)
- suhoća rodnice
- bol u zdjelici
- bol u zglobovima
- glavobolja
- smanjenje mineralne gustoće ili čvrstoće kostiju
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- mučnina, povraćanje, bol u području želuca
- zatvor
- smanjen interes za seks (libido)
- slabost
- pojačano znojenje
- noćno znojenje
- visoki krvni tlak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ysely

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kartonskoj kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži lijek Yselyt

- Djelatna tvar je linzagoliks.
Jedna tableta lijeka Yselyt 200 mg sadrži 200 mg linzagoliksa.
- Drugi su sastojci sljedeći:
Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat. Vidjeti dio 2. „Yselyt sadrži laktozu i natrij“.
Film ovojnica: makrogolpoli(vinilni alkohol) graftirani kopolimer (E1209), talk (E553b), titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

Kako Yselyt izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete lijeka Yselyt 200 mg duguljastog su oblika (19 × 9 mm), blijedožute boje, s utisnutom brojkom „200“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Yselyt se isporučuje u kartonskoj kutiji s 2 ili 6 blistera koji sadrže 14 filmom obloženih tableta po blisteru.

Veličine pakiranja: 28 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>