

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ysely 100 mg comprimidos recubiertos con película

Ysely 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ysely 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de linzagolix (como sal de colina).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 119,4 mg de lactosa.

Ysely 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de linzagolix (como sal de colina).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 238,8 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Ysely 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos, de color amarillo claro, recubiertos con película, de 10 mm de diámetro, con la inscripción «100» en una cara y lisos en la otra cara.

Ysely 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos oblongos, de color amarillo claro, recubiertos con película, de 19 mm por 9 mm, con la inscripción «200» en una cara y lisos en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ysely está indicado para el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Yselty lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los miomas uterinos.

Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Yselty.

Es preferible empezar el tratamiento con Yselty durante la primera semana del ciclo menstrual y se debe tomar una vez al día de forma continua.

La dosis recomendada de Yselty es:

- 100 mg o, si es necesario, 200 mg una vez al día con tratamiento hormonal complementario (THC, comprimido con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona, una vez al día) (ver sección 5.1).
- 100 mg una vez al día en mujeres en las que no se recomienda THC o que prefieren evitar el tratamiento hormonal (ver sección 5.1).
- 200 mg una vez al día para uso a corto plazo (< 6 meses) en situaciones clínicas en la que se desee reducir el volumen uterino y de los miomas (ver sección 5.1). El tamaño de los miomas puede aumentar cuando se interrumpe el tratamiento. Debido al riesgo de disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con el uso prolongado, la dosis de 200 mg sin THC concomitante no se debe prescribir durante más de 6 meses.

En pacientes con factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea, se recomienda realizar una exploración mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) antes de iniciar el tratamiento con Yselty (ver sección 4.4).

Yselty se puede tomar sin interrupción. Se recomienda realizar una exploración mediante DXA tras 1 año de tratamiento en todas las mujeres, y en adelante es necesario el control periódico de la DMO (ver sección 4.4).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe tomar lo antes posible y seguir al día siguiente con el tratamiento a la hora habitual.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). Se debe evitar el uso de Yselty en mujeres con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se recomienda que los médicos vigilen las reacciones adversas en mujeres con insuficiencia renal leve (TFGe = 60-89 ml/min; ver las secciones 4.4 y 5.2), aunque no es necesario ajustar la dosis. Se debe evitar el uso de Yselty en mujeres con insuficiencia renal moderada (TFGe = 30-59 ml/min), insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) o insuficiencia renal terminal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No procede el uso de Yselty en menores de 18 años para la indicación del tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos.

Forma de administración

Vía oral.

Yselty se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

La dosis de 200 mg se puede tomar como un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo o lactancia (ver sección 4.6)
- Osteoporosis
- Hemorragia genital de etiología desconocida
- Si se administra THC concomitante, se deben tener en cuenta las contraindicaciones relacionadas con el THC.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Examen/consulta médica

Antes de iniciar o restablecer el tratamiento con Yselty, se debe disponer de la historia clínica personal y familiar completa del paciente. También se debe medir la presión arterial y realizar un examen médico de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias de empleo (ver sección 4.4). Durante el tratamiento, se deben realizar revisiones periódicas según la práctica clínica habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con Yselty se debe suspender cualquier anticonceptivo hormonal. Asimismo, se debe descartar el embarazo antes de administrar o restablecer el tratamiento con Yselty.

Densidad mineral ósea

En algunas mujeres tratadas con Yselty, que tenían una densidad mineral ósea (DMO) normal al inicio del tratamiento, se notificó pérdida de DMO del 3 % al 8 %.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben valorar los beneficios y los riesgos de Yselty en pacientes con antecedentes de fractura por traumatismo menor u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea (como el consumo crónico de alcohol o tabaco, antecedentes familiares bien fundamentados de osteoporosis y bajo peso corporal), incluidas aquellas que tomen medicamentos que puedan afectar a la DMO (por ejemplo, corticoides sistémicos, anticonvulsivos). Se recomienda realizar una exploración mediante DXA antes de comenzar el tratamiento con Yselty en estas pacientes de riesgo.

Además, se recomienda realizar una exploración mediante DXA tras 1 año de tratamiento en todas las mujeres para comprobar que la paciente no tenga un grado no deseado de pérdida de DMO.

Posteriormente, en función de la dosis prescrita de Yselty, se recomienda evaluar la DMO anualmente (100 mg de Yselty) o con una frecuencia determinada por el médico responsable en función del riesgo individual de la mujer y la valoración previa de la DMO (Yselty 100 mg con THC concomitante y Yselty 200 mg con THC concomitante).

Se debe interrumpir el tratamiento si los riesgos de disminución de la DMO son mayores que los posibles beneficios del tratamiento con Yselty.

Insuficiencia hepática

Se debe evitar el uso de Yselty en mujeres con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No es necesario ajustar la dosis en mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh), ver las secciones 4.2 y 5.2.

Insuficiencia renal

Se debe evitar el uso de Yselty en mujeres con insuficiencia renal moderada (TFGe = 30–59 ml/min), insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) o insuficiencia renal terminal (ver sección 4.2). Se recomienda que los médicos vigilen las reacciones adversas en mujeres con insuficiencia renal leve (TFGe = 60-89 ml/min; ver sección 5.2), aunque no es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Trastornos cardiovasculares/prolongación del intervalo QT

Linzagolix aumenta ligeramente el intervalo QT, pero no mostró indicios de riesgo clínicamente relevante de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes (ver sección 5.1). Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT o hipopotasemia, y en el uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. También se debe tener precaución en pacientes con trastornos concurrentes que puedan provocar un aumento de los niveles plasmáticos de linzagolix (ver sección 5.2).

Anticoncepción

No se ha demostrado que Linzagolix, con o sin THC concomitante, tenga efectos anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil con riesgo de embarazo deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con Yselty (ver sección 4.6).

Cambio en el patrón de menorrea y disminución de la capacidad para reconocer el embarazo

Se debe informar a las mujeres de que el tratamiento con Yselty suele producir una reducción significativa del sangrado menstrual y, a menudo, causa amenorrea, lo que puede reducir la capacidad de reconocer un embarazo a tiempo. Se deben realizar pruebas de embarazo si se sospecha un embarazo y se debe interrumpir el tratamiento si este se confirma (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias asintomáticas de las enzimas hepáticas (ver sección 4.8). Se debe indicar a las pacientes que acudan rápidamente al médico en caso de que aparezcan síntomas o signos que puedan reflejar una lesión hepática, como ictericia. Se debe interrumpir el tratamiento si se desarrolla ictericia. Las anomalías agudas en las pruebas hepáticas pueden exigir la interrupción del tratamiento con linzagolix hasta que dichas pruebas indiquen de nuevo valores normales.

En los estudios con linzagolix se excluyó a las mujeres con parámetros anómalos de la función hepática (≥ 2 veces el límite superior de la normalidad, LSN). Por consiguiente, en las mujeres con antecedentes hepáticos anómalos, se debe determinar el nivel basal de las pruebas de función hepática y realizar un seguimiento periódico adicional. Estas pacientes deben ser tratadas con precaución.

Niveles de lípidos

Se observaron aumentos de los niveles de lípidos con el tratamiento con linzagolix (ver sección 5.1). Por lo general, estos aumentos no tuvieron relevancia clínica. Sin embargo, se recomienda vigilar estos niveles en mujeres con perfiles lipídicos elevados preexistentes.

Trastornos del estado de ánimo

Se han observado trastornos del estado de ánimo, como depresión, alteraciones del humor e inestabilidad emocional, con el tratamiento con antagonistas de la GnRH, incluido linzagolix (ver sección 4.8). Se deben extremar las precauciones en mujeres con antecedentes de depresión y/o ideas de suicidio. Durante el tratamiento, se debe hacer un meticuloso seguimiento de las pacientes con depresión o antecedentes de depresión. El tratamiento se debe interrumpir si vuelve a presentarse depresión en un grado importante.

Sustratos de la CYP2C8

Se debe evitar el uso de Yselyt en pacientes que utilicen medicamentos que sean sustratos sensibles de la enzima CYP2C8 y tengan un índice terapéutico estrecho (p. ej., paclitaxel, sorafenib y repaglinida, ver sección 4.5). Se recomienda vigilar por si se produce un aumento de las reacciones adversas asociadas a otros sustratos de la CYP2C8 cuando se administran conjuntamente con Yselyt.

Advertencias y precauciones relativas al THC

Si se prescribe THC concomitante, se deben tener en cuenta todas las advertencias y precauciones relativas al THC.

Lactosa

Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, alactasia o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, está esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que son sustratos de la CYP2C8

Se ha demostrado que linzagolix aumenta la exposición media a repaglinida (un sustrato sensible a la CYP2C8) en sujetos sanos en menos de 2 veces. Debido al riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas, se debe evitar la administración concomitante de Yselyt y de medicamentos que se eliminan principalmente por la vía metabólica del CYP2C8 y con un índice terapéutico estrecho, como paclitaxel, sorafenib y repaglinida (ver sección 4.4). Se recomienda a los médicos vigilar por si se produce un aumento de las reacciones adversas asociadas a otros sustratos del CYP2C8 cuando se administran conjuntamente con Yselyt.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se ha demostrado que Linzagolix, con o sin THC, tenga efectos anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil con riesgo de embarazo deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con Yselyt.

Embarazo

No se dispone de datos, o son limitados, sobre el uso de linzagolix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la exposición a linzagolix al principio del embarazo puede aumentar el riesgo de pérdida prematura del embarazo (ver sección 5.3). De acuerdo con los efectos farmacológicos, no se puede descartar un efecto adverso para el embarazo.

Ysely está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de linzagolix en la leche (para más detalles, ver sección 5.3).

Se desconoce si linzagolix o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Ysely está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ysely sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los estudios clínicos fundamentales de fase 3 fueron sofocos y cefaleas, que se notificaron con mayor frecuencia a las dosis más altas y con menor frecuencia cuando se administró THC de forma concomitante (que indicaremos como «con THC»). Se notificaron sofocos en el 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % y 31 % de las mujeres tratadas con 100 mg con THC, 200 mg con THC, 100 mg y 200 mg, respectivamente. Del mismo modo, los dolores de cabeza se notificaron con mayor frecuencia a las dosis más altas y disminuyeron con el THC (1,4 %, 2,4 %, 4 % y 6,2 % con 100 mg con THC, 200 mg con THC, 100 mg y 200 mg, respectivamente). Todas las demás reacciones adversas enumeradas a continuación se notificaron en menos del 3 % de las pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a linzagolix se notifican sobre la base de los datos agrupados de dos estudios fundamentales de fase 3 en los que participaron 828 pacientes con miomas uterinos que recibieron linzagolix y 209 pacientes que recibieron placebo durante un máximo de 6 meses. Se presentan en la Tabla 1 que figura a continuación.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se clasifican por categoría de frecuencia y clase de órganos o sistema del MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos fundamentales

| | Linzagolix 100 mg | Linzagolix 100 mg con THC | Linzagolix 200 mg | Linzagolix 200 mg con THC |
|--|---|---|---|---|
| Trastornos psiquiátricos | | | | |
| Frecuentes | Trastornos del estado de ánimo ^{a/*} | Trastornos del estado de ánimo ^{a/*} Disminución de la libido | Trastornos del estado de ánimo ^{a/*} Disminución de la libido | Trastornos del estado de ánimo ^{a/*} Disminución de la libido |
| Poco frecuentes | Disminución de la libido | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Frecuentes | Cefalea | Cefalea | Cefalea | Cefalea |

| Trastornos vasculares | | | | |
|--|--|---|---|--|
| Muy frecuente | Sofocos | | Sofocos | |
| Frecuentes | | Sofocos | | Sofocos Hipertensión |
| Poco frecuentes | Hipertensión | Hipertensión | Hipertensión | |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Frecuentes | | Náuseas/vómitos Dolor abdominal localizado en la parte superior | Náuseas/vómitos Estreñimiento | Náuseas/vómitos |
| Poco frecuentes | Dolor abdominal localizado en la parte superior | | Dolor abdominal localizado en la parte superior | Estreñimiento |
| Trastornos hepato biliares | | | | |
| Frecuentes | Elevación de las enzimas hepáticas* | Elevación de las enzimas hepáticas* | Elevación de las enzimas hepáticas* | Elevación de las enzimas hepáticas* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Frecuentes | Hiperhidrosis | | Hiperhidrosis Sudores nocturnos | |
| Poco frecuentes | Sudores nocturnos | | | Sudores nocturnos |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Frecuentes | Artralgias | Disminución de la densidad mineral ósea* | Artralgias Disminución de la densidad mineral ósea* | Artralgias |
| Poco frecuentes | Disminución de la densidad mineral ósea* | | | Disminución de la densidad mineral ósea* |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | |
| Frecuentes | Hemorragia vaginal ^{b/*} Dolor pélvico Cambio en el patrón de sangrado menstrual ^{c/*} | Hemorragia vaginal ^{b/*} Dolor pélvico | Hemorragia vaginal ^{b/*} Dolor pélvico Sequedad vulvovaginal | Hemorragia vaginal ^{b/*} Dolor pélvico Cambio en el patrón de sangrado menstrual ^{c/*} |
| Poco frecuentes | Sequedad vulvovaginal | Sequedad vulvovaginal Cambio en el patrón de sangrado menstrual ^{c/*} | Cambio en el patrón de sangrado menstrual ^{c/*} | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | |
| Frecuentes | Astenia | | | |
| Poco frecuentes | | | Astenia | Astenia |

THC: comprimido con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona una vez al día

*Para más información, ver las secciones 4.4 o 4.8, Descripción de algunas reacciones adversas

^aLos trastornos del estado de ánimo incluyen notificaciones de cambios de humor, inestabilidad emocional, irritabilidad, alteración del humor, ansiedad, depresión y humor depresivo.

^bLa hemorragia vaginal incluye notificaciones de hemorragia vaginal, metrorragia, menorragia, menometrorragia y hemorragia uterina.

^cEl cambio en el patrón de sangrado menstrual incluye notificaciones de retraso en la menstruación, menstruación irregular y amenorrea

Descripción de algunas reacciones adversas

Trastornos del estado de ánimo

Las reacciones adversas más frecuentes del trastorno del estado de ánimo fueron notificaciones de cambios de humor, que se comunicaron en hasta el 1,5 % de las pacientes de todos los grupos de dosis de linzagolix. Se notificaron inestabilidad emocional y ansiedad en el 0,6 % de las pacientes tratadas con linzagolix. Solo se notificó ansiedad en los grupos tratados con 200 mg, con o sin THC. Los informes de depresión y humor depresivo fueron infrecuentes. No más de una paciente de cada uno de los grupos de tratamiento con linzagolix notificó depresión o humor depresivo en los estudios clínicos de fase 2 o fase 3. Para recomendaciones específicas, ver sección 4.4.

Elevación de las enzimas hepáticas

Se notificaron aumentos asintomáticos de los niveles de enzimas hepáticas, principalmente alanina transaminasa y aspartato transaminasa (ALT y AST). La mayoría de los aumentos fueron de bajo grado y, por lo general, volvieron a la normalidad durante la continuación del tratamiento. La incidencia de aumentos de ALT y/o AST en los grupos de linzagolix fue inferior al 3 %. En aproximadamente el 1 % de las pacientes, los niveles de ALT/AST aumentaron hasta al menos 3 veces el LSN, notificándose los mayores aumentos con linzagolix 200 mg o 200 mg con THC. No se observó una elevación concomitante de la bilirrubina. Para recomendaciones específicas, ver sección 4.4.

Cambios en la densidad mineral ósea

El efecto de linzagolix sobre la DMO se evaluó con exploraciones mediante DXA. En los dos estudios clínicos de fase 3, se observaron cambios en la DMO dependientes de la dosis y del tiempo. El THC concomitante atenuó la pérdida de DMO (ver Tabla 2).

Los cambios en la DMO fueron más pronunciados con la dosis de 200 mg; tras 6 meses de tratamiento, se observaron reducciones medias con respecto al momento basal de > 3 % y > 8 % en la DMO de la columna lumbar en 55 % y 4 % de los pacientes, respectivamente.

Al cabo de 12 meses de tratamiento con linzagolix 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC, se observaron reducciones medias con respecto al momento basal de > 3 % y > 8 % en la DMO de la columna lumbar en el 38 % y el 7 %, en el 16 % y el 0 % y en el 27 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente.

Tabla 2: Proporción de pacientes con cambios en la DMO de la columna lumbar respecto al valor basal > 3 % y > 8 % a las 24 semanas y a las 52 semanas de tratamiento en los estudios PRIMROSE 1 y 2

| | Linzagolix 100 mg | Linzagolix 100 mg con THC | Linzagolix 200 mg | Linzagolix 200 mg con THC |
|--|----------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| 24 semanas de tratamiento | | | | |
| Porcentaje de pacientes (%) con CrMB de la DMO > 3 % / > 8 % | 36 / 3 | 20 / 0 | 55 / 4 | 26 / 1 |
| 52 semanas de tratamiento | | | | |
| Porcentaje de pacientes (%) con CrMB de la DMO > 3 % / > 8 % | 38 / 7 | 16 / 0 | -* | 27 / 1 |

THC: comprimido con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona una vez al día; CrMB: cambio respecto al momento basal

* Linzagolix 200 mg se estudió durante un máximo de 6 meses

A los 6 meses del final del tratamiento, se observaron aumentos de la DMO en todos los grupos de tratamiento, lo que indica una recuperación parcial. Para recomendaciones específicas, ver las secciones 4.2 y 4.4. Para más información sobre la disminución de la DMO, ver sección 5.1.

Hemorragia vaginal

Se notificó hemorragia vaginal (incluidos informes de hemorragia vaginal, hemorragia uterina, metrorragia, menorragia y menometrorragia) durante el tratamiento con linzagolix. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hemorragia vaginal, metrorragia y menorragia, que se notificaron en 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) y 5 (0,6 %) pacientes tratadas con linzagolix, respectivamente. La hemorragia vaginal se notificó con más frecuencia en pacientes de los grupos de 100 mg y 200 mg de linzagolix con THC (hasta el 2,4 %) en comparación con los grupos sin THC (1 %). Se notificó metrorragia en 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) y 4 (1,9 %) pacientes en los grupos de 100 mg, 100 mg con THC, 200 mg y 200 mg con THC, respectivamente, y se notificó menorragia en 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) y 1 (0,5 %) de las pacientes en los grupos de linzagolix 100 mg, 100 mg con THC, 200 mg y 200 mg con THC, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a la paciente y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

En las mujeres que reciben tratamientos con THC concomitante, la sobredosis de estrógenos y progestinas puede provocar síntomas relacionados con las hormonas, como, entre otros, náuseas, vómitos, sensibilidad en las mamas, dolor abdominal, somnolencia, cansancio y metrorragia de privación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos anti-hormona liberadora de gonadotropinas, código ATC: H01CC04.

Mecanismo de acción

Linzagolix es un antagonista selectivo, no peptídico, del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que inhibe la señalización endógena de la GnRH al unirse de forma competitiva a los receptores de la GnRH en la hipófisis, modulando así el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Efectos farmacodinámicos

Efectos sobre las hormonas hipofisarias y ováricas

La administración de linzagolix provoca una supresión dependiente de la dosis de la hormona luteinizante (lutropina) y la hormona folículo-estimulante (folitropina), lo que lleva a una disminución de las concentraciones sanguíneas de estradiol y progesterona.

En los estudios de fase 3, se observó una supresión completa del estradiol sérico (mediana < 20 pg/ml) con linzagolix 200 mg desde las 4 a las 24 semanas. Se observó supresión parcial con linzagolix 100 mg, 100 mg con THC concomitante (que indicaremos como «con THC») y 200 mg con THC de las 4 a las 52 semanas, con una mediana de niveles séricos de estradiol en el intervalo de 20 a 60 pg/ml. Los

niveles de progesterona se mantuvieron $\leq 3,1$ ng/ml en el 83 % de las mujeres que recibieron linzagolix 200 mg durante 24 semanas y en el 68 % de las mujeres que recibieron linzagolix 100 mg durante 52 semanas, y en torno al 90 % de las mujeres que recibieron linzagolix 100 mg con THC o 200 mg con THC durante 52 semanas.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del QTc, aleatorizado, controlado con placebo y con control positivo, abierto, de dosis única y con grupos cruzados, se evaluó el efecto de linzagolix sobre el intervalo QTc. Se administró a 48 mujeres sanas una dosis de 200 mg de linzagolix (exposición objetivo terapéutica), una dosis de 700 mg de linzagolix (exposición objetivo supraterapéutica), una dosis de 400 mg de moxifloxacino (control positivo) o placebo con un periodo de lavado adecuado. Se identificó un efecto marginal con dosis de linzagolix de 200 mg y 700 mg en la prolongación del intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca, con una media máxima observada a las 3 horas de la dosis de 8,34 ms (IC del 90 % de 6,44 a 10,23) y 9,92 ms (IC del 90 % de 8,03 a 11,81), respectivamente. Teniendo en cuenta la magnitud de la prolongación del intervalo QTc, la posterior modelización del efecto de la concentración y el subintervalo QT (JTpeakc), los efectos observados no se consideran clínicamente relevantes. La mayor concentración en estado estacionario prevista en el estudio QT se estimó en sujetos sanos, sin tener en cuenta el aumento de la exposición al linzagolix no unido debido a los trastornos existentes (ver sección 5.2).

Cambios en los parámetros lipídicos

Se evaluaron los niveles de lípidos en ayunas (HDL, LDL y colesterol total, y triglicéridos) cada tres meses desde el inicio del tratamiento con linzagolix hasta 3 meses después del tratamiento. Se observaron aumentos del colesterol LDL, del colesterol HDL y de los triglicéridos en todos los grupos de linzagolix (normalmente, menos del 15 % en el caso de las LDL y menos del 20 % en el caso de los triglicéridos) y, en general, los aumentos fueron mayores en los regímenes que solo contenían linzagolix. Estos aumentos fueron evidentes a partir de la semana 12 y los parámetros lipídicos se habían estabilizado generalmente al cabo de 52 semanas de tratamiento. Tras detener el tratamiento con linzagolix, los niveles de lípidos mostraron signos de vuelta hacia el valor basal en las 12 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento, pero se mantuvieron ligeramente elevados en relación con el valor basal (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia de Yselyt en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, PRIMROSE 1 y PRIMROSE 2, en los que participaron 511 y 501 mujeres, respectivamente. El estudio PRIMROSE 1 se llevó a cabo en Estados Unidos y el estudio PRIMROSE 2 principalmente en Europa, siendo cerca del 10 % de las pacientes estadounidenses. Los estudios tenían un diseño esencialmente duplicado, con 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento después del tratamiento. No se dispone de datos sobre la eficacia o la seguridad del tratamiento después de 52 semanas.

Las pacientes candidatas tenían hemorragia menstrual intensa (HMI: > 80 ml de pérdida de sangre menstrual [PSM]/ciclo) y un útero miomatoso con al menos un mioma ≥ 2 cm confirmado por ecografía y ningún mioma > 12 cm. La PSM se midió utilizando el método de la hematina alcalina.

La media de edad de las mujeres era de 42 años (intervalo de 20 a 58) y el índice de masa corporal medio era de $29,9$ kg/m² (intervalo de 16,8 a 58,6). Aproximadamente el 34,5 % de las mujeres eran de raza negra, el 63,5 % de raza blanca y el 2 % de otras razas. Los síntomas notificados con más frecuencia, además de HMI, eran dolor abdominal (67,9 % de las mujeres), presión abdominal (52,5 %), menstruación que duraba más de lo habitual (50,4 %), dolor lumbar (50,2 %), aumento de la frecuencia urinaria (34,5 %) y dolor durante las relaciones sexuales (27,7 %). La mediana del volumen uterino era de 241 cm³ (intervalo de 32 a 2 075 cm³) y la mediana del volumen de los miomas era de 53 cm³ (intervalo de 0 a 1 142 cm³). Casi todas las mujeres (99,7 %) tenían al menos un mioma ≥ 2 cm de largo y el 97,5 % tenían una clasificación FIGO de 1 a 6.

Se aleatorizó a las pacientes a uno de 5 tratamientos: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg con THC concomitante (1 mg de estradiol/0,5 mg de acetato de noretisterona, que indicaremos como «con THC») o Yselty 200 mg con THC, todos con administración una vez al día. Las pacientes aleatorizadas a placebo o a Yselty 200 mg cambiaron a Yselty 200 mg con THC al cabo de 24 semanas, excepto en el estudio PRIMROSE 1, en el que el 50 % de las pacientes con placebo continuaron con el placebo hasta 52 semanas.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue una respuesta, definida como una PSM \leq 80 ml y una reducción \geq 50 % con respecto al momento basal durante los últimos 28 días previos a la semana 24. El tratamiento con Yselty con o sin THC dio lugar a una mayor proporción de mujeres con reducción de la PSM en la semana 24, comparado con el placebo. El porcentaje de pacientes con respuesta fue del 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % y 75,5 % con Yselty 100 mg, 100 mg con THC, 200 mg y 200 mg con THC, respectivamente, en el estudio PRIMROSE 1, y del 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % y 93,9 %, respectivamente, en el estudio PRIMROSE 2 (Tabla 3). En la semana 52, el porcentaje de pacientes con respuesta fue del 57,4 %, 79,9 % y 87,9 % con Yselty 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC, respectivamente, en el estudio PRIMROSE 1, y del 53,2 %, 91,3 % y 91,6 %, respectivamente, en el estudio PRIMROSE 2.

Tabla 3: Pacientes con respuesta (mujeres con reducción de la pérdida de sangre menstrual) a las 24 semanas

| Estudio | PRIMROSE 1 | | | | | PRIMROSE 2 | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Placebo | Yselty | | | | Placebo | Yselty | | | |
| | | 100 mg | 100 mg + THC | 200 mg | 200 mg + THC | | 100 mg | 100 mg + THC | 200 mg | 200 mg + THC |
| N | 103 | 94 | 107 | 105 | 102 | 102 | 97 | 101 | 103 | 98 |
| Porcentaje (IC del 95 %) de pacientes con respuesta ^{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) |

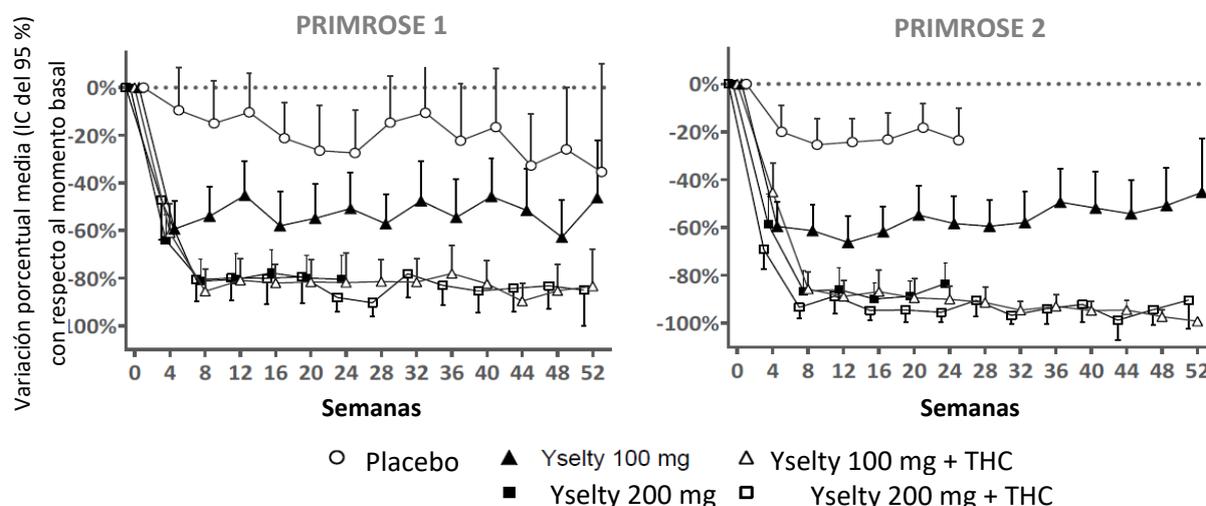
¹ Las pacientes con respuesta eran mujeres con \leq 80 ml de PSM y reducción \geq 50 % con respecto al momento basal

² Clopper-Pearson IC del 95 %; valores de $p \leq 0,003$ para la odds-ratio frente al placebo, obtenidos en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con la raza como factor de estratificación.

THC: 1 mg de estradiol/0,5 mg de acetato de noretisterona

En la Figura 1 se muestra la reducción porcentual media de la PSM a lo largo del tiempo. El tratamiento con Yselty 100 mg logró un efecto máximo de una reducción de alrededor del 60 % de la PSM a las 4 semanas. El tratamiento con Yselty 100 mg con THC o 200 mg con o sin THC alcanzó un efecto máximo de una reducción de alrededor del 80 % al 95 % de la PSM a las 8 semanas. Estas reducciones se mantuvieron hasta 52 semanas.

Figura 1: Variación porcentual media de la pérdida de sangre menstrual en cada periodo de 28 días hasta la semana 52



En los dos estudios fundamentales de fase 3, se observaron mejoras en los criterios de valoración secundarios al cabo de 24 semanas en los grupos de dosis de Ysely, en comparación con el placebo (Tabla 4), como un aumento de la proporción de mujeres que lograron amenorrea, una reducción de las puntuaciones del dolor, unos niveles más altos de hemoglobina en las pacientes anémicas (< 12 g/dl al inicio) y un aumento de las puntuaciones de la calidad de vida relacionadas con la salud. Estas mejoras fueron mayores con Ysely 200 mg (con o sin THC) y con Ysely 100 mg con THC, que con Ysely 100 mg.

Las mejoras en los criterios de valoración secundarios a las 24 semanas se mantuvieron generalmente después de 52 semanas en los grupos de Ysely 100 mg, con y sin THC, y de Ysely 200 mg con THC. Los volúmenes uterinos y del mioma se redujeron de forma notable y consistente al cabo de 24 semanas, solo en el grupo de Ysely 200 mg sin THC. En los estudios PRIMROSE 1 y 2, respectivamente, los volúmenes uterinos se redujeron en un 31 % y un 43 %, y los volúmenes de los miomas, en un 43 % y un 49 %. Los volúmenes medios del útero y los miomas aumentaron hacia los volúmenes basales cuando se añadió THC después de 6 meses de tratamiento con Ysely 200 mg sin THC.

Tabla 4: Criterios de valoración secundarios a las 24 semanas

| Estudio | PRIMROSE 1 | | | | | PRIMROSE 2 | | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Placebo | Ysely | | | | Placebo | Ysely | | | |
| 100 mg | | 100 mg + THC | 200 mg | 200 mg + THC | 100 mg | | 100 mg + THC | 200 mg | 200 mg + THC | |
| N | 103 | 94 | 107 | 105 | 102 | 102 | 97 | 101 | 103 | 98 |
| Porcentaje de mujeres con amenorrea (IC del 95 %)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) |
| Cambio medio desde el momento basal en los niveles de hemoglobina – g/dl (DE, 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) |
| Variación media estimada con | -1,06 (-1,74, | -2,70 (-3,38, | -3,11 (-3,81, | -3,85 (-4,47, | -3,68 (-4,34, | -0,44 (-1,14, | -1,61 (-2,35, | -1,91 (-2,64, | -2,55 (-3,25, | -2,27 (-3,00, |

| | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| respecto al momento basal en la puntuación del dolor (IC del 95 %) ³ | -0,37) | -2,02) | -2,41) | -3,23) | -3,01) | 0,27) | -0,88) | -1,18) | -1,84) | -1,55) |
| Proporción media estimada respecto al momento basal en el volumen uterino (IC del 95 %) | 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) |
| Razón media estimada respecto al momento basal en el volumen de los miomas (IC del 95 %) | 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) |
| Cambio medio estimado con respecto al momento basal en la puntuación de CdVRS (IC del 95 %) 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 Se definió la amenorrea como la ausencia de sangre menstrual detectada por el método de la hematina alcalina (sin incluir manchado o PSM < 1 a 3 ml) durante 35 días y hasta el final del tratamiento, hasta 24 semanas.

² En mujeres con anemia basal (hemoglobina < 12 g/dl). n representa el número de mujeres con datos no ausentes a las 24 semanas.

³ El dolor se evaluó utilizando una escala de calificación numérica (ECN) de 0 a 10.

⁴ La puntuación de la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) forma parte del cuestionario validado de síntomas de miomas uterinos – calidad de vida (UFS-QoL). La puntuación va de 0 a 100 y una puntuación más alta indica una mejor calidad de vida relacionada con la salud. La puntuación basal era de alrededor de 40.

THC: 1 mg de estradiol/0,5 mg de acetato de noretisterona; DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza

Densidad mineral ósea

Se evaluó la DMO utilizando la exploración de DXA en el momento basal, durante el tratamiento (semanas 24 y 52) y 6 meses después del final del tratamiento (semana 76). Se excluyó de los ensayos PRIMROSE 1 y PRIMROSE 2 a las pacientes con un riesgo significativo de osteoporosis, con antecedentes de osteoporosis o con osteoporosis u otra enfermedad ósea metabólica.

Las reducciones porcentuales medias de la DMO observadas a las 24 y 52 semanas fueron dependientes de la dosis y del tiempo y se vieron atenuadas por el THC concomitante (Tabla 5).

A las 24 semanas, el cambio en la DMO fue más pronunciado en las mujeres con supresión completa del estradiol con Yselyt 200 mg (-3,70 %). Esta pauta no se mantuvo durante más de 6 meses (ver sección 4.2). Los cambios fueron menos pronunciados en las mujeres que recibieron otras pautas: -- 1,99 % con Yselyt 100 mg, -0,96 % con Yselyt 100 mg con THC y -1,13 % con Yselyt 200 mg con THC.

A las 52 semanas, las variaciones porcentuales medias con respecto al momento basal indicaron reducción del ritmo de pérdida de DMO: --2,36 % con Yselyt 100 mg, -0,93 % con Yselyt 100 mg con THC y -1,61 % con Yselyt 200 mg con THC.

Aunque el nivel de pérdida de DMO inducida por el tratamiento en esta población considerado como relevante en términos clínicos no está bien establecido y depende de cada mujer, en general, las pérdidas de DMO en torno al 3 % o superiores se deben revisar y controlar cuidadosamente. Es importante tener en cuenta la DMO, la edad y el perfil de riesgo de osteoporosis general de la mujer en el momento basal a la hora de evaluar su pérdida de DMO y el beneficio-riesgo de continuar con el tratamiento.

A las 24 semanas de finalizar el tratamiento, la mayoría de las pacientes experimentaron una recuperación total o parcial de la DMO de la columna lumbar: 53 %, 52 % y 64 % con Ysely 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC, respectivamente, en el estudio PRIMROSE 1 y 59 %, 80 % y 67 % con Ysely 100 mg, 100 mg con THC y 200 mg con THC en el estudio PRIMROSE 2.

Actualmente se desconoce el alcance y el ritmo de pérdida de DMO cuando se trata a mujeres durante más de 12 meses.

Tabla 5: Cambio porcentual medio respecto al momento basal (CrMB) en la DMO de la columna lumbar después de 24 y 52 semanas de tratamiento en los estudios PRIMROSE 1 y 2

| | Placebo | Ysely 100 mg | Ysely 100 mg+THC | Ysely 200 mg* | Ysely 200 mg+THC |
|----------------------------------|-------------|--------------|------------------|---------------|------------------|
| 24 semanas de tratamiento | | | | | |
| Número de pacientes | 130 | 121 | 122 | 138 | 127 |
| CrMB porcentual medio | 0,46 | -1,99 | -0,96 | -3,70 | -1,13 |
| IC del 95 % | 0,06; 0,85 | -2,47; -1,50 | -1,45; -0,48 | -4,18; -3,22 | -1,60; -0,66 |
| 52 semanas de tratamiento | | | | | |
| Número de pacientes | 19 | 93 | 84 | - | 97 |
| CrMB porcentual medio | -0,83 ** | -2,36 | -0,93 | - | -1,61 |
| IC del 95 % | -2,08; 0,42 | -3,10; -1,63 | -1,40; -0,47 | - | -2,22; -0,99 |

* Ysely 200 mg se estudió durante un máximo de 6 meses.

** El placebo se utilizó durante un máximo de 12 meses en el estudio PRIMROSE 1.

Efectos en el endometrio

Se realizaron biopsias endometriales en un subgrupo de pacientes en el momento basal, en las semanas 24 y 52, como parte de la evaluación de la seguridad en los dos estudios de fase 3. Los resultados no plantearon preocupaciones de seguridad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ysely en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de los leiomiomas uterinos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg o 200 mg, linzagolix se absorbe rápidamente y la $C_{\text{máx}}$ se alcanza aproximadamente 2 h después de la administración. Linzagolix muestra una farmacocinética lineal respecto a la dosis y no presenta acumulación relevante en el estado de equilibrio.

La administración de linzagolix (200 mg) con una comida rica en grasas pareció retrasar y disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas máximas, lo que concuerda con el retraso en el vaciado gástrico tras una comida rica en grasas, pero no tuvo ningún efecto sobre el alcance de la exposición. No se considera de importancia clínica.

Distribución

Linzagolix se une en gran medida (> 99 %) a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina, y no pasa al interior de los glóbulos rojos. El volumen de distribución (Vd/F) tras 7 días consecutivos de administración oral de linzagolix 100 mg o 200 mg fue de 11,067 l (CV: 20,4 %) y 11,178 l (CV: 11,8 %), respectivamente.

Biotransformación

La elaboración de perfiles y la identificación de metabolitos de linzagolix cuantificó hasta 7 metabolitos en el plasma, la orina y las heces. El componente predominante en los perfiles plasmáticos de los seres humanos fue linzagolix inalterado. Del mismo modo, linzagolix fue el componente predominante en la orina y uno de los principales componentes en las heces. Todos los metabolitos plasmáticos estaban presentes en menos del 10 % de la exposición total relacionada con linzagolix.

Eliminación

Tras dosis múltiples de linzagolix, el $t_{1/2}$ de linzagolix fue de aproximadamente 15 horas. Linzagolix se excretó principalmente en la orina y aproximadamente un tercio se eliminó a través de las heces. Tras la administración de dosis múltiples de linzagolix 100 mg y 200 mg, la media geométrica del aclaramiento aparente (CL/F) de linzagolix fue de 0,522 l/h (CV: 20,1 %) y 0,499 l/h (CV: 15,2 %), respectivamente.

Poblaciones especiales

El análisis de FC de poblaciones indica que la edad no tiene un efecto significativo en la exposición a linzagolix. El análisis demostró que las pacientes de raza negra presentaron una disminución del 22,5 % en el CL/F en comparación con las pacientes de raza blanca; sin embargo, el perfil de seguridad de linzagolix entre las pacientes de raza negra y caucásica fue similar.

De acuerdo con el análisis de FC de poblaciones, se observó que el peso influía en la FC del linzagolix. Se predijo que el CL/F en las pacientes que pesaban 52,7 kg (percentil 5) era aproximadamente un 19,2 % inferior, y en las pacientes que pesaban 112 kg (percentil 95), aproximadamente un 42 % superior que en las pacientes que pesaban 70 kg. Sin embargo, los análisis de subgrupos de los datos de los estudios fundamentales de fase 3 no indicaron diferencias clínicamente relevantes con respecto a la seguridad y la eficacia, por lo que no se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Un estudio clínico realizado en mujeres con insuficiencia hepática (leve: clase A de Child-Pugh; moderada: clase B de Child-Pugh y grave: clase C de Child-Pugh) no reveló ningún efecto de interés en la exposición plasmática total a linzagolix tras la administración de una dosis única de 200 mg de linzagolix. La fracción no unida de linzagolix no se vio afectada por la insuficiencia hepática leve o moderada; no es necesario ajustar la dosis de Yselyt en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se debe utilizar Yselyt en mujeres con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), ya que se registraron exposiciones medias a linzagolix no unido, de 2 a 3 veces más altas (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Un estudio clínico realizado en mujeres con insuficiencia renal (leve, moderada, grave y terminal) en el que se evaluó la tasa de filtración glomerular (TFG) utilizando el aclaramiento de creatinina, no reveló ningún efecto de interés en la exposición plasmática total a linzagolix tras la administración de una dosis única de 200 mg de linzagolix. La $C_{máx}$ de linzagolix en plasma no unido, el AUC_{0-t} y el AUC_{0-inf} se incrementaron en un 30 %, 32 % y 33 % en mujeres con insuficiencia renal leve, en comparación con mujeres sanas con función renal normal. Dado que no puede descartarse un posible problema de seguridad con el uso a largo plazo, se recomienda a los médicos que vigilen las posibles reacciones adversas en mujeres con insuficiencia renal leve (ver sección 4.4). Sin embargo, no es

necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2). No se debe utilizar Yselty en mujeres con insuficiencia renal moderada, grave o terminal, ya que se observaron exposiciones medias a linzagolix no unido, aproximadamente 1,5 veces más altas (en la moderada) y 2 veces más altas (en la insuficiencia renal grave o terminal) (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Debido a su mecanismo de acción, linzagolix impidió la concepción y redujo la implantación en estudios de fertilidad con ratas y provocó mortalidad embriofetal, pérdida total de la camada o supresión de la gestación en estudios embriofetales con ratas y conejos.

En un estudio con ratas, no se observaron efectos teratógenos ni efectos adversos sobre el desarrollo prenatal y posnatal.

Se demostró que niveles posológicos de 100 mg/kg y 3 mg/kg de linzagolix eran las dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) para la función reproductora y el desarrollo embriofetal en los principales estudios de desarrollo embrionario con ratas y conejos, respectivamente (lo que, en su caso, corresponde a 5,9 y 0,004 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos basada en el AUC).

Lactancia

Se ha demostrado que linzagolix se excreta en la leche materna en ratas. Hasta 96 h después de la administración, la concentración de radiactividad fue menor en la leche que en el plasma (menos de 0,3 veces).

Mutagenicidad

Una batería estándar de pruebas in vitro e in vivo no reveló pruebas de potencial mutagénico ni genotóxico clínicamente relevante del fármaco.

Carcinogenicidad

Se evaluaron las propiedades carcinogénicas de linzagolix en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas de duración en ratones transgénicos Tg RasH2. No hubo pruebas de carcinogenicidad inducida por linzagolix hasta la dosis más alta, de 500 mg/kg (correspondiente a 13,2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos basada en el AUC).

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, se observó un aumento de la incidencia de adenocarcinoma de endometrio uterino en los grupos de dosis media (50 mg/kg) y alta (500 mg/kg) (correspondiente, respectivamente, a 6,8 y 9,6 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos basada en el AUC) y un aumento marginal de la frecuencia de adenocarcinoma de glándula mamaria en la dosis media (50 mg/kg) únicamente (6,8 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos basada en el AUC). Sigue sin conocerse la relevancia clínica de estos hallazgos.

Se consideró que los hallazgos histopatológicos no carcinogénicos en el ovario y el útero (ratón) o en el ovario y la glándula mamaria femenina (rata) estaban relacionados con la acción farmacológica de linzagolix.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Hidroxipropilcelulosa

Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Copolímero de injerto de macrogol y poli (alcohol polivinílico) (E 1209) Talco (E 553b)
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVDC/aluminio que contiene 14 comprimidos recubiertos con película por blíster.

Envase de 28 comprimidos recubiertos con película (dos blísteres de 14 comprimidos recubiertos con película) o 84 comprimidos recubiertos con película (seis blísteres de 14 comprimidos recubiertos con película por cada caja de cartón).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de junio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón para comprimidos de 100 mg recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yselty 100 mg comprimidos recubiertos con película
linzagolix

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de linzagolix (como sal de colina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Consulte información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1606/001 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1606/003 84 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ysely 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster de comprimidos de 100 mg recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ysely 100 mg comprimidos
linzagolix

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Theramex

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón para comprimidos de 200 mg recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yselty 200 mg comprimidos recubiertos con película
linzagolix

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de linzagolix (como sal de colina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Consulte información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1606/002 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1606/004 84 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Yselty 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster de comprimidos de 200 mg recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ysely 200 mg comprimidos
linzagolix

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Theramex

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Yselty 100 mg comprimidos recubiertos con película linzagolix

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Yselty y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Yselty
3. Cómo tomar Yselty
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yselty
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Yselty y para qué se utiliza

Yselty contiene el principio activo linzagolix. Se utiliza para tratar los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos, que son tumores no cancerosos del útero (la matriz). Yselty se utiliza en mujeres adultas (mayores de 18 años) en edad fértil. En algunas mujeres, los miomas uterinos pueden provocar una intensa hemorragia menstrual (reglas con mucha pérdida de sangre) y dolor pélvico (dolor por debajo del botón del vientre).

Linzagolix bloquea la acción de una hormona, la hormona liberadora de gonadotropinas, que ayuda a regular la liberación de las hormonas sexuales femeninas estradiol y progesterona. Estas hormonas desencadenan la menstruación (regla) en las mujeres. Cuando se bloquea, se reducen las concentraciones de las hormonas estrógenos y progesterona que circulan en el organismo. Al disminuir sus niveles, linzagolix detiene o reduce la hemorragia menstrual y disminuye el dolor y las molestias pélvicas y otros síntomas asociados a los miomas uterinos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Yselty

No tome Yselty

Si tiene alguna de las afecciones enumeradas a continuación:

- es alérgica a linzagolix o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está embarazada o cree que podría estar embarazada o si está en periodo de lactancia
- tiene osteoporosis (una enfermedad que hace que los huesos estén frágiles)
- padece alguna hemorragia genital de origen desconocido.

Si está tomando Ysely junto con un tratamiento hormonal adicional de estradiol y acetato de noretisterona (también conocido como tratamiento complementario), siga las instrucciones que figuran en la sección «No tome...» de los prospectos del estradiol y el acetato de noretisterona.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ysely.

Antes de empezar el tratamiento con Ysely, su médico analizará sus antecedentes médicos y familiares y le explicará los factores de riesgo pertinentes. Su médico también tendrá que comprobar su presión arterial y asegurarse de que no está embarazada. Es posible que también se tenga que someter a una exploración física y a controles adicionales antes de iniciar el tratamiento, como una exploración para medir la solidez de los huesos, que será específica para sus necesidades o problemas médicos.

Deje de tomar Ysely y solicite atención médica urgente si:

- nota signos de enfermedad hepática:
 - coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia).
 - náuseas o vómitos, fiebre, cansancio intenso.
 - orina de color oscuro, picor o dolor abdominal localizado en la parte superior.
- se queda embarazada.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ysely si:

- tiene deterioradas las funciones del hígado o el riñón.
No se recomienda el uso de Ysely en mujeres con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal moderada o grave, ya que el nivel sanguíneo de linzagolix puede llegar a ser demasiado alto.
- presenta un aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre.
Durante el tratamiento con Ysely se puede producir un aumento temporal de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre sin síntomas.
- sufre problemas cardíacos o de la circulación sanguínea, antecedentes familiares de cambios en la actividad eléctrica del corazón conocidos como «prolongación del intervalo QT» o si está tomando un medicamento que modifique la actividad eléctrica del corazón.
- tiene aumentados los niveles de grasa en sangre (colesterol). Estos niveles se deben vigilar durante el tratamiento, ya que Ysely puede causar mayores aumentos.
- ha tenido una fractura que no estaba causada por un traumatismo importante o tiene otros riesgos de pérdida de mineral ósea o de reducción de la densidad ósea. Ysely puede reducir la densidad mineral ósea, por lo que es posible que su médico quiera comprobarla de antemano en este caso.
- ha padecido previamente depresión, cambios de estado de ánimo, pensamientos sobre el suicidio o cualquier síntoma depresivo, ya que se han notificado con medicamentos que actúan de la misma forma que Ysely.
- cree que podría estar embarazada. Por lo general, Ysely reduce significativamente o incluso puede llegar a detener la hemorragia menstrual (regla) durante el tratamiento y unas semanas después, lo que dificulta el reconocimiento del embarazo. Ver el apartado "Embarazo y lactancia".

No se ha demostrado que Ysely tenga efectos anticonceptivos. Ver el apartado "Embarazo y lactancia".

Ysely se puede utilizar junto con otro comprimido que contenga las hormonas estradiol y acetato de noretisterona (también conocido como tratamiento hormonal complementario). Si se lo recetan, lea atentamente el prospecto del comprimido que contiene estas hormonas, así como este prospecto.

Niños y adolescentes

No se recomienda Ysely para niñas y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Yselty

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluida la anticoncepción hormonal.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- repaglinida (un medicamento utilizado para tratar la diabetes)
- paclitaxel, sorafenib (medicamentos utilizados para tratar el cáncer)

No se recomienda el uso de Yselty si está utilizando uno de estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

No utilice Yselty si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que podría perjudicar a su bebé. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si se queda embarazada, deje de tomar Yselty y póngase en contacto con su médico. Dado que Yselty reduce o detiene la menstruación, puede ser difícil reconocer el embarazo. Realice una prueba de embarazo si existe alguna posibilidad de que pueda estar embarazada.

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz cuando tomen Yselty.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Yselty sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Yselty contiene lactosa y sodio

Si le han informado de que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Yselty

El tratamiento con Yselty lo prescribirá un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con miomas uterinos. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Su médico calculará la dosis adecuada de Yselty para usted. **Son posibles las siguientes opciones de dosis:**

- 100 mg de Yselty (un comprimido) o 200 mg de Yselty (dos comprimidos de 100 mg), tomados una vez al día junto con otro comprimido, también una vez al día, que contiene las hormonas estradiol y acetato de noretisterona (también conocido como tratamiento complementario). Si su médico le prescribe el tratamiento complementario, es importante que lo tome siempre junto con los comprimidos de Yselty, ya que esto le ayudará a reducir los efectos adversos, como el riesgo y el alcance de la pérdida de densidad mineral ósea.
- En las mujeres en las que el estradiol y el acetato de noretisterona no sean adecuados, Yselty se puede tomar en una dosis de un comprimido de 100 mg al día sin el estradiol y el acetato de noretisterona.
- Para un uso a corto plazo (solo hasta 6 meses), se pueden administrar Yselty 200 mg al día (dos comprimidos de 100 mg) sin estradiol ni acetato de noretisterona para tratar los síntomas asociados a un tamaño grande del mioma o del útero.

Tome la dosis recomendada **una vez al día**.

Empiece a tomar Ysely, preferiblemente durante la primera semana de su ciclo menstrual, que es la semana en la que tiene hemorragia.

Trague los comprimidos con un vaso de agua, con o sin alimentos.

Duración del tratamiento

Su médico decidirá cuánto tiempo debe continuar el tratamiento, en función del riesgo de pérdida de densidad mineral ósea. La dosis de 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) sin tratamiento complementario no se debe prescribir durante un periodo superior a 6 meses.

Su médico comprobará la densidad mineral ósea solicitando una exploración después de los primeros 12 meses de tratamiento con Ysely, para comprobar si el tratamiento puede continuar. Si continúa el tratamiento con Ysely más de un año, su médico seguirá comprobando su densidad mineral ósea a intervalos periódicos.

Si toma más Ysely del que debe

Informe a su médico si cree que ha tomado demasiado Ysely.

No se han notificado efectos perjudiciales graves al tomar varias dosis de este medicamento a la vez. Si Ysely se utiliza junto con el tratamiento hormonal adicional de estradiol y acetato de noretisterona, la sobredosis de las hormonas puede causar náuseas y vómitos, sensibilidad en las mamas, dolor abdominal, somnolencia, cansancio y metrorragia de privación.

Si olvidó tomar Ysely

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y, a continuación, vuelva a tomar el comprimido al día siguiente, como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Ysely

Si desea dejar de tomar Ysely, consulte primero a su médico. Su médico le explicará los efectos de la interrupción del tratamiento y le comentará otras posibilidades.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden aparecer con las frecuencias siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sofocos

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- trastornos del estado de ánimo, como alteraciones del humor e inestabilidad emocional (es decir, cambios rápidos de las emociones), ansiedad, depresión, irritabilidad y trastorno emocional
- sangrado excesivo, irregular o prolongado de la matriz (sangrado uterino)
- sequedad vaginal
- dolor pélvico
- dolor en las articulaciones
- cefalea
- reducción de la densidad mineral ósea o de la resistencia del hueso
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre
- náuseas, vómitos, dolor en la región abdominal
- estreñimiento
- disminución del interés por el sexo (libido)
- debilidad

- aumento de la sudoración
- sudores nocturnos
- presión arterial alta

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Yselty

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja de cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Yselty

- El principio activo es linzagolix.
Un comprimido de Yselty 100 mg contiene 100 mg de linzagolix.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Ver sección 2 «Yselty contiene lactosa y sodio».
Recubrimiento pelicular: copolímero de injerto de macrogol y poli (alcohol polivinílico) (E 1209), talco (E 553b), dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Yselty 100 mg son comprimidos recubiertos con película, redondos, de 10 mm de diámetro, de color amarillo claro, con la inscripción «100» en una cara y lisos en la otra cara.

Yselty se presenta en una caja de cartón con 2 ó 6 blísteres que contienen 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Tamaños de envases: 28 o 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el paciente

Yselty 200 mg comprimidos recubiertos con película linzagolix

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Yselty y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Yselty
3. Cómo tomar Yselty
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yselty
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Yselty y para qué se utiliza

Yselty contiene el principio activo linzagolix. Se utiliza para tratar los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos, que son tumores no cancerosos del útero (la matriz). Yselty se utiliza en mujeres adultas (mayores de 18 años) en edad fértil. En algunas mujeres, los miomas uterinos pueden provocar una intensa hemorragia menstrual (reglas con mucha pérdida de sangre) y dolor pélvico (dolor por debajo del botón del vientre).

Linzagolix bloquea la acción de una hormona, la hormona liberadora de gonadotropinas, que ayuda a regular la liberación de las hormonas sexuales femeninas estradiol y progesterona. Estas hormonas desencadenan la menstruación (regla) en las mujeres. Cuando se bloquea, se reducen las concentraciones de las hormonas estrógenos y progesterona que circulan en el organismo. Al disminuir sus niveles, linzagolix detiene o reduce la hemorragia menstrual y disminuye el dolor y las molestias pélvicas y otros síntomas asociados a los miomas uterinos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Yselty

No tome Yselty

Si tiene alguna de las afecciones enumeradas a continuación:

- es alérgica a linzagolix o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está embarazada o cree que podría estar embarazada o si está en periodo de lactancia
- tiene osteoporosis (una enfermedad que hace que los huesos estén frágiles)
- padece alguna hemorragia genital de origen desconocido.

Si está tomando Ysely junto con un tratamiento hormonal adicional de estradiol y acetato de noretisterona (también conocido como tratamiento complementario), siga las instrucciones que figuran en la sección «No tome...» de los prospectos del estradiol y el acetato de noretisterona.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ysely.

Antes de empezar el tratamiento con Ysely, su médico analizará sus antecedentes médicos y familiares y le explicará los factores de riesgo pertinentes. Su médico también tendrá que comprobar su presión arterial y asegurarse de que no está embarazada. Es posible que también se tenga que someter a una exploración física y a controles adicionales antes de iniciar el tratamiento, como una exploración para medir la solidez de los huesos, que será específica para sus necesidades o problemas médicos.

Deje de tomar Ysely y solicite atención médica urgente si:

- nota signos de enfermedad hepática:
 - coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia).
 - náuseas o vómitos, fiebre, cansancio intenso.
 - orina de color oscuro, picor o dolor abdominal localizado en la parte superior.
- se queda embarazada.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ysely si:

- tiene deterioradas las funciones del hígado o el riñón.
No se recomienda el uso de Ysely en mujeres con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal moderada o grave, ya que el nivel sanguíneo de linzagolix puede llegar a ser demasiado alto.
- presenta un aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre.
Durante el tratamiento con Ysely se puede producir un aumento temporal de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre sin síntomas.
- sufre problemas cardíacos o de la circulación sanguínea, antecedentes familiares de cambios en la actividad eléctrica del corazón conocidos como «prolongación del intervalo QT» o si está tomando un medicamento que modifique la actividad eléctrica del corazón.
- tiene aumentados los niveles de grasa en sangre (colesterol). Estos niveles deben vigilarse durante el tratamiento, ya que Ysely puede causar mayores aumentos.
- ha tenido una fractura que no estaba causada por un traumatismo importante o tiene otros riesgos de pérdida de mineral óseo o de reducción de la densidad ósea. Ysely puede reducir la densidad mineral ósea, por lo que es posible que su médico quiera comprobarla de antemano en este caso.
- ha padecido previamente depresión, cambios de estado de ánimo, pensamientos sobre el suicidio o cualquier síntoma depresivo, ya que se han notificado con medicamentos que actúan de la misma forma que Ysely.
- cree que podría estar embarazada. Por lo general, Ysely reduce significativamente o incluso puede llegar a detener la hemorragia menstrual (regla) durante el tratamiento y unas semanas después, lo que dificulta el reconocimiento del embarazo. Ver el apartado "Embarazo y lactancia".

No se ha demostrado que Ysely tenga efectos anticonceptivos. Ver el apartado "Embarazo y lactancia".

Ysely se puede utilizar junto con otro comprimido que contenga las hormonas estradiol y acetato de noretisterona (también conocido como tratamiento hormonal complementario). Si se lo recetan, lea atentamente el prospecto del comprimido que contiene estas hormonas, así como este prospecto.

Niños y adolescentes

No se recomienda Ysely para niñas y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ysely

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluida la anticoncepción hormonal.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- repaglinida (un medicamento utilizado para tratar la diabetes)
- paclitaxel, sorafenib (medicamentos utilizados para tratar el cáncer)

No se recomienda el uso de Ysely si está utilizando uno de estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

No utilice Ysely si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que podría perjudicar a su bebé. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si se queda embarazada, deje de tomar Ysely y póngase en contacto con su médico. Dado que Ysely reduce o detiene la menstruación, puede ser difícil reconocer el embarazo. Realice una prueba de embarazo si existe alguna posibilidad de que pueda estar embarazada.

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz cuando tomen Ysely.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Ysely sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Ysely contiene lactosa y sodio

Si le han informado de que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Ysely

El tratamiento con Ysely lo prescribirá un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con miomas uterinos. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Su médico calculará la dosis adecuada de Ysely para usted. **Son posibles las siguientes opciones de dosis para Ysely en comprimidos de 200 mg:**

- Un comprimido de 200 mg de Ysely tomado una vez al día junto con otro comprimido, también una vez al día, que contiene las hormonas estradiol y acetato de noretisterona (también conocido como tratamiento complementario). Si su médico le prescribe el tratamiento complementario, es importante que lo tome siempre junto con los comprimidos de Ysely, ya que esto le ayudará a reducir los efectos adversos, como el riesgo y el alcance de la pérdida de densidad mineral ósea.
- Para un uso a corto plazo (solo hasta 6 meses), se puede administrar un comprimido de Ysely 200 al día sin estradiol ni acetato de noretisterona para tratar los síntomas asociados al tamaño grande del mioma o el útero.

Téngase en cuenta que, en caso de necesitarse una dosis más reducida, se puede utilizar Ysely en dosis de 100 mg.

Tome la dosis recomendada **una vez al día**.

Empiece a tomar Ysely, preferiblemente durante la primera semana de su ciclo menstrual, que es la semana en la que tiene hemorragia.

Trague el comprimido con un vaso de agua, con o sin alimentos.

Duración del tratamiento

Su médico decidirá cuánto tiempo debe continuar el tratamiento, en función del riesgo de pérdida de densidad mineral ósea. La dosis de 200 mg sin tratamiento complementario no se debe prescribir durante un periodo superior a 6 meses.

Su médico comprobará la densidad mineral ósea solicitando una exploración después de los primeros 12 meses de tratamiento con Ysely, para comprobar si el tratamiento con estradiol y acetato de noretisterona puede continuar. Si continúa el tratamiento con Ysely más de un año, su médico seguirá comprobando su densidad mineral ósea a intervalos periódicos.

Si toma más Ysely del que debe

Informe a su médico si cree que ha tomado demasiado Ysely.

No se han notificado efectos perjudiciales graves al tomar varias dosis de este medicamento a la vez. Si Ysely se utiliza junto con el tratamiento hormonal adicional de estradiol y acetato de noretisterona, la sobredosis de las hormonas puede causar náuseas y vómitos, sensibilidad en las mamas, dolor abdominal, somnolencia, cansancio y metrorragia de privación.

Si olvidó tomar Ysely

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y, a continuación, vuelva a tomar el comprimido al día siguiente, como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Ysely

Si desea dejar de tomar Ysely, consulte primero a su médico. Su médico le explicará los efectos de la interrupción del tratamiento y le comentará otras posibilidades.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden aparecer con las frecuencias siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sofocos

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- trastornos del estado de ánimo, como alteraciones del humor e inestabilidad emocional (es decir, cambios rápidos de las emociones), ansiedad, depresión, irritabilidad y trastorno emocional
- sangrado excesivo, irregular o prolongado de la matriz (sangrado uterino)
- sequedad vaginal
- dolor pélvico
- dolor en las articulaciones
- cefalea
- reducción de la densidad mineral ósea o de la resistencia del hueso
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre
- náuseas, vómitos, dolor en la región abdominal
- estreñimiento
- disminución del interés por el sexo (libido)
- debilidad

- aumento de la sudoración
- sudores nocturnos
- presión arterial alta
-

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Yselty

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja de cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Yselty

- El principio activo es linzagolix.
Un comprimido de Yselty 200 mg contiene 200 mg de linzagolix.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Ver sección 2 «Yselty contiene lactosa y sodio».
Recubrimiento pelicular: copolímero de injerto de macrogol y poli (alcohol polivinílico) (E 1209), talco (E 553b), dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Yselty 200 mg son comprimidos recubiertos con película, oblongos (19 × 9 mm), de color amarillo claro, con la inscripción «200» en una cara y lisos en la otra cara.

Yselty se presenta en una caja de cartón con 2 ó 6 blísteres que contienen 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Tamaños de envases: 28 o 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>