

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ysely 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ysely 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ysely 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg linsagoliksi (koliinisoolana).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 119,4 mg laktoosi.

Ysely 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg linsagoliksi (koliinisoolana).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 238,8 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ysely 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused, kahvatukollased, 10 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „100“ ja teine külj on sile.

Ysely 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Piklikud, kahvatukollased õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 19 mm ja 9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „200“ ja teine külj on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ysely on näidustatud viljakas eas täiskasvanud naistel:

- emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks;
- endometrioosi sümptomaatiliseks raviks naistel, kellel on endometrioosi tõttu rakendatud varasemat medikamentooset või kirurgilist ravi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi Yselytyga peab alustama ja jälgima emakafibroidide ja/või endometrioosi diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Yselyty soovitatav annus on:

Emakafibroidide korral:

- 100 mg või vajadusel 200 mg üks kord ööpäevas koos samaaegse hormoonasendusraviga (*add-back therapy*, ABT, östradiool 1 mg ja noretisteroonatsetaat 0,5 mg, tablett üks kord ööpäevas), vt lõik 5.1.
- 100 mg üks kord ööpäevas naistel, kellel ei ole soovitatav kasutada ABT-d või kes eelistavad vältida hormoonravi (vt lõik 5.1);
- 200 mg üks kord ööpäevas lühiajaliseks kasutamiseks (< 6 kuud) kliinilistes olukordades, kui soovitakse vähendada emaka ja fibroidide ruumala (vt lõik 5.1). Fibroidide suurus võib ravi lõpetamisel suurened. Luu mineraalse tiheduse (*bone mineral density*, BMD) vähenemise riski tõttu pikaajalisel kasutamisel ei tohi 200 mg annust ilma kaasuva ABT-ta määrata kauem kui 6 kuud.

Endometrioosi korral:

- 200 mg üks kord ööpäevas koos samaaegse hormoonasendusraviga.

Enne Yselytyga ravi alustamist tuleb välistada rasedus.

Ravi Yselytyga tuleb eelistatavalt alustada menstruaaltsükli esimesel nädalal ja seda tuleb võtta pidevalt üks kord ööpäevas.

Osteoporoosi või luukao riskiteguritega patsientidel soovitatakse enne Yselytyga ravi alustamist teha kahekordne röntgenabsorptsiomeetria (*dual X-ray absorptiometry*, DXA) (vt lõik 4.4).

Yselyty võib võtta katkestusteta. Kõigil naistel on pärast 1-aastast ravi soovitatav teha DXA uuring ning seejärel on vaja jätkata BMD jälgimist (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb ravim võtta niipea kui võimalik ja seejärel jätkata järgmisel päeval tavapärasel ajal.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) naistel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) naistel tuleb Yselyty kasutamist vältida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Ravimi määrajatel soovitatakse jälgida kõrvaltoimeid kerge neerukahjustusega (eGFR = 60...89 ml/min; vt lõigud 4.4 ja 5.2) naistel, kuigi annust ei ole vaja kohandada. Yselyty tuleb vältida naistel, kellel on mõõdukas (eGFR = 30...59 ml/min), raske neerukahjustus (eGFR < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub asjakohane näidustus Yselyty kasutamiseks alla 18-aastastel lastel emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks.

Yselty ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta endometrioosi näidustuse korral ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Yseltyt tohib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

200 mg annust võib võtta kas ühe 200 mg tabletina või kaks korda 100 mg tabletina.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus või imetamine (vt lõik 4.6)
- Teadaolev osteoporoos
- Teadmata etioloogiaga suguelundite verejooks
- ABT samaaegsel manustamisel tuleb arvestada ABT-ga seotud vastunäidustusi

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arstlik läbivaatus/konsultatsioon

Enne ravi alustamist Yseltyga või taasalustamist tuleb võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekondlik anamnees). Vererõhku tuleb mõõta ja füüsiline läbivaatus tuleb teha arvestades vastunäidustusi (vt lõik 4.3) ning erihoiatusi kasutamisel (vt lõik 4.4). Ravi ajal tuleb teha perioodilisi tervisekontrolle vastavalt kliinilisele tavapraktikale.

Enne raviga alustamist Yseltyga tuleb peatada mis tahes hormonaalne kontratseptsioon. Enne Yselty manustamist või ravi taasalustamist tuleb rasedus välistada.

Luu mineraalne tihedus

Mõnel Yseltyga ravitud naisel, kellel oli ravi alguses normaalne luu mineraalne tihedus (BMD), teatati BMD vähenemisest > 3...8%.

Enne ravi alustamist tuleb kaaluda Yselty kasulikkust ja riske patsientidel, kellel on anamneesis väike traumamurd või muud osteoporoosi või luukao riskitegurid (nt krooniline alkoholi- ja/või tubakatarbimine, oluline osteoporoosi anamnees perekonnas ja väike kehamass), sealhulgas patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis võivad mõjutada BMD-d (nt süsteemsed kortikosteroidid, antikonvulsandid). Neil riskirühma patsientidel on soovitatav teha enne ravi alustamist Yseltyga DXA uuring.

Lisaks soovitatakse kõigil naistel pärast 1-aastast ravi teha DXA uuring, et kontrollida, kas patsiendil ei esine soovimatut BMD vähenemist. Seejärel on olenevalt Yselty määratud annusest soovitatav hinnata BMD-d kord aastas (Yselty 100 mg) või sagedusega, mille määrab raviarst naise individuaalse riski ja varasema BMD hinnangu alusel (Yselty 100 mg koos samaaegse ABT-ga ja Yselty 200 mg koos samaaegse ABT-ga).

Kui BMD vähenemise risk ületab Yseltyga ravi võimaliku kasulikkuse, tuleb ravi katkestada.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) naistel tuleb Yselyt kasutamist vältida. Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) naistel ei ole vaja annust kohandada, vt lõigud 4.2 ja 5.2.

Neerukahjustus

Naistel, kellel on mõõdukas (eGFR = 30...59 ml/min), raske neerukahjustus (eGFR < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigus, tuleb Yselyt kasutamist vältida (vt lõik 4.2). Ravimi määrajatel soovitatakse jälgida kõrvaltoimeid kerge neerukahjustusega (eGFR = 60...89 ml/min; vt lõik 5.2) naistel, kuigi annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Kardiovaskulaarsed häired / QT-intervalli pikenemine

Linsagoliks suurendab mõnevõrra QT-intervalli, kuid ei näidanud kliiniliselt olulist QT-intervalli pikenemise ega *torsade de pointes*'i riski (vt lõik 5.1). Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, kelle perekonnas on esinenud QT-intervalli pikenemist või hüpokaleemiat, ning nende samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli. Ettevaatlik tuleb olla ka patsientidel, kellel esinevad samaaegselt häired, mis põhjustavad linsagoliksi plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 5.2).

Kontratseptsioon

Linsagoliks koos samaaegse ABT-ga või ilma ei taga kontratseptsiooni. Rasestumisvõimelised naised, kellel on risk rasestuda, peavad Yselytga ravi ajal kasutama efektiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Menstruaalveritsuse muutus ja vähenenud tõenäosus rasedust ära tunda

Naisi tuleb teavitada, et ravi Yselytga vähendab tavaliselt oluliselt menstruaalveritsust ja põhjustab sageli amenorröad, mis võib vähendada raseduse õigeaegse avastamise tõenäosust. Raseduse kahtluse korral tuleb teha rasedustest ning kui rasedus on kinnitatud, tuleb ravi lõpetada (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Maksaensüümid

Teatatud on asümptomaatilise mööduvast maksaensüümide sisalduse suurenemisest (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid, näiteks ikterus. Ikteruse tekkimisel tuleb ravi katkestada. Maksaanalüüside akuutse normist kõrvalekaldumiste tõttu võib olla vaja ravi linsagoliksiga katkestada, kuni maksaanalüüsid normaliseeruvad.

Linsagoliksiga tehtud uuringutest jäeti välja naised, kellel olid ebanormaalsed maksatalitluse näitajad (≥ 2 üle normi ülempiiri, [*upper limit of normal*] ULN). Seetõttu tuleb teadaoleva maksatalitluse häirega naistel teha maksafunktsiooni analüüsid enne ravi ja edaspidi regulaarselt jälgida. Neid patsiente tuleb ravida ettevaatlikult.

Lipiidide sisaldus

Linsagoliksiga ravimisel täheldati lipiidide sisalduse suurenemist (vt lõik 5.1). Need suurenemised ei olnud üldiselt kliiniliselt olulised. Naistel, kellel varem on olnud lipiidide sisaldus suurenenud, on siiski soovitatav lipiidide sisaldust jälgida.

Meeleoluhäired

Ravi ajal GnRH antagonistidega, sealhulgas linsagoliksiga, on täheldatud meeleoluhäireid, sealhulgas depressiooni, meeleolu muutusi ja emotsionaalset labiilsust (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla

depressiooni ja/või suitsiidimõtetega naiste korral. Patsiente, kellel on teadaolevalt depressioon või on olnud depressioon, tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Ravi tuleb katkestada, kui korduv depressioon on raske.

CYP2C8 substraadid

Yselty kasutamist tuleb vältida patsientidel, kes kasutavad kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8-tundlikke substraate (nt paklitakseel, sorafeniib ja repagliniid, vt lõik 4.5). Koos Yseltyga manustamisel on soovitatav jälgida teiste CYP2C8 substraatidega seotud kõrvaltoimete sagenemist.

Samaaegse hormoonasendusraviga seotud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui määratakse samaaegne ABT ravi, tuleb arvestada kõiki selle ravimiga seotud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

Laktoos

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP2C8 substraate sisaldavad ravimid:

Linsagoliks suurendas tervetel isikutel repagliniidi (CYP2C8 tundlik substraat) keskmist ekspositsiooni vähem kui 2 korda. Plasmakontsentratsiooni suurenemise riski tõttu tuleb vältida Yselty manustamist samaaegselt peamiselt CYP2C8 metabolismi abil erituvate ravimitega ja koos kitsa terapeutilise indeksiga ravimitega, näiteks paklitakseeli, sorafeniibi ja repagliniidiga (vt lõik 4.4). Arstidel soovitatakse jälgida teiste CYP2C8 substraatidega seotud kõrvaltoimete sagenemist manustamisel koos Yseltyga .

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Linsagoliks koos ABT-ga või ilma ei taga kontratseptsiooni. Rasestumisvõimelised naised, kellel on risk rasestuda, peavad Yseltyga ravi ajal kasutama efektiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Linsagoliksi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsetes on näidanud, et kokkupuude linsagoliksiga raseduse varajases etapis võib suurendada raseduse varase katkemise riski (vt lõik 5.3). Farmakoloogilise toime põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet rasedusele.

Yselty on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui rasedus on kinnitatud, tuleb ravi katkestada.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamiliste/toksikoloogiliste loomkatsete andmed on tõendanud linsagoliksi eritumist piima (üksikasjalik teave vt 5.3).

Ei ole teada, kas linsagoliks/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Ysely on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ysely ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Yselyt uuriti 1605 patsiendil keskses kontrolliga uuringutes kuni 6 kuu vältel või kauem. Need uuringud hõlmasid nii emakafibroididega patsiente kui ka lühiajalise ja pikaajalise püsiva endometrioosiga patsiente.

Käesolevas lõigus kirjeldatud ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Yselyga neljas keskses III faasi uuringus. Keskses III faasi kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed emakafibroidide suhtes ravitud populatsioonis olid kuumahood ja peavalud, millest teatati sagedamini suuremate annuste kasutamisel ja harvem, kui samal ajal kasutati ABT-d (edaspidi „koos ABT-ga“). Kuumahogudest teatati 5,2%-l, 9,6%-l, 10,1%-l ja 31%-l naistest, keda raviti vastavalt annustega 100 mg koos ABT-ga, 200 mg koos ABT-ga, 100 mg ja 200 mg. Samuti teatati sagedamini peavalust suuremate annuste kasutamisel ja see vähenes koos ABT-ga (vastavalt 1,4%, 2,4%, 4% ja 6,2% annustega 100 mg koos ABT-ga, 200 mg koos ABT-ga, 100 mg ja 200 mg).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest teatati endometrioosi populatsioonis, keda raviti soovitatava annusega 200 mg koos ABTga, olid kuumahood (6,3%) ja peavalu (5,7%).

Kõrvaltoimete tabel

Linsagoliksiga seotud kõrvaltoimetest teatatakse kahe keskse III faasi uuringu koondandmete alusel emakafibroididega patsientidel, (milles osales 828 patsienti, kes said linsagoliksi, ja 209 patsienti, kes said platseebot), ja kahe keskse III faasi uuringu koondandmete alusel endometrioosiga patsientidel (milles osales 379 patsienti, kes said linsagoliksi, ja 189 patsienti, kes said platseebot) kuni 6 kuu jooksul. Need on loetletud alljärgnevas tabelis 1.

Tabelis 1 loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse kategooria ja MedDRA organsüsteemi klassi alusel. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Tabel 1. Kliinilistes põhiuuringutes esinenud kõrvaltoimed

	Linsagoliks 100 mg	Linsagoliks 100 mg koos ABT-ga	Linsagoliks 200 mg	Linsagoliks 200 mg koos ABT-ga
Psühhiaatrilised häired				
Sage	Meeleoluhäired ^{a/*}	Meeleoluhäired ^{a/*} Libiido langus	Meeleoluhäired ^{a/*} Libiido langus	Meeleoluhäired ^{a/*}
Aeg-ajalt	Libiido langus			Libiido langus
Närvisüsteemi häired				
Sage	Peavalu	Peavalu	Peavalu	Peavalu
Vaskulaarsed häired				
Väga sage	Kuumahood		Kuumahood	
Sage		Kuumahood		Kuumahood

Aeg-ajalt	Hüpertensioon	Hüpertensioon	Hüpertensioon	Hüpertensioon
Seedetrakti häired				
Sage		Iiveldus, oksendamine Ülakõhuvalu	Iiveldus, oksendamine Kõhukinnisus	Iiveldus, oksendamine
Aeg-ajalt	Ülakõhuvalu		Ülakõhuvalu	Kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häire				
Sage	Maksaensüümide aktiivsuse tõus*	Maksaensüümide aktiivsuse tõus*	Maksaensüümide aktiivsuse tõus*	Maksaensüümide aktiivsuse tõus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sage	Hüperhidroos		Hüperhidroos Öine higistamine	
Aeg-ajalt	Öine higistamine			Öine higistamine
Lihaskonna ja sidekoe kahjustused				
Sage	Liigesevalu	Luu mineraalse tiheduse vähenemine*	Liigesevalu Luu mineraalse tiheduse vähenemine*	
Aeg-ajalt	Luu mineraalse tiheduse vähenemine*			Liigesevalu Luu mineraalse tiheduse vähenemine*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				
Sage	Vaginaalne hemorraagia ^{b/*} Vaagnavalu Menstruaalveritsuse muutus ^{c/*}	Vaginaalne hemorraagia ^{b/*} Vaagnavalu	Vaginaalne hemorraagia ^{b/*} Vaagnavalu Vulvovaginaalne kuivus	Vaginaalne hemorraagia ^{b/*} Vaagnavalu Menstruaalveritsuse muutus ^{c/*}
Aeg-ajalt	Vulvovaginaalne kuivus	Vulvovaginaalne kuivus Menstruaalveritsuse muutus ^{c/*}	Menstruaalveritsuse muutus ^{c/*}	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Sage	Asteenial			
Aeg-ajalt			Asteenial	Asteenial

ABT: östradiool 1 mg ja noretisteroonatsetaat 0,5 mg tablett üks kord ööpäevas

*Lisateave: vt lõigud 4.4 ja/või 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^aMeeleoluhäired hõlmavad meeleolumuutuste, labiilsuse häirete, emotsionaalsete häirete, ärrituvuse, meeleolumuutuste, ärevuse, paanikahoo, närvilisuse, depressiooni ja depressiivse meeleolu teateid.

^bVaginaalne hemorraagia hõlmab vaginaalse hemorraagia, metrorraagia, menorraagia, menometrorraagia ja emaka verejooksu teateid.

^cMenstruaalveritsuse muutused hõlmavad menstruatsiooni hilinemist, ebaregulaarset menstruatsiooni ja amenorröat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Meeleoluhäired

Kõige tavalisemad meeleoluhäirete kõrvaltoimed olid meeleolu kõikumised, millest teatati kuni 2,5%-l kõigist linsagoliksi annuse rühma osalistest. Afektselt labiilsusest ja ärevusest teatati 0,6%-l linsagoliksiga ravitud patsientidest. Ärevusest teatati ainult 200 mg rühmades, koos ABT-ga või ilma. Depressioonist ja meeleolu langusest teatati harva. II või III faasi kliinilistes uuringutes teatas kummaski linsagoliksi ravirühmas kuni 2 osalejat depressioonist või meeleolu langusest. Konkreetset soovitusi on lõigus 4.4.

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Teatati maksaensüümide, peamiseltalaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaataminotransferaasi (ASAT) sisalduse asümptomaatilise suurenemisest. Enamik juhtudest olid kerged ja normaliseerusid ravi jätkamisel. ALAT-i ja/või ASAT-i sisalduse suurenemine linsagoliksi rühmades oli alla 3%. Ligikaudu 1%-l uuringus osalenutest suurenes ALAT/ASAT sisaldus vähemalt kolm korda üle normi ülempiiri, kusjuures suurimat teatatud suurenemist täheldati linsagoliksi 200 mg või 200 mg koos ABT-ga kasutamisel. Bilirubiinisalduse samaaegset suurenemist ei täheldatud. Konkreetset soovitusi on lõigus 4.4.

Luu mineraalse tiheduse muutused

Emakafibroidide ravi saanud populatsioon:

Linsagoliksi toimet BMD-le hinnati DXA uuringuga. Kahes III faasi kliinilises uuringus täheldati annusest ja ajast sõltuvaid muutusi BMD-s. Samaaegne ABT vähendas BMD kadu (vt tabel 2). BMD muutused olid kõige väljendunud annusega 200 mg; 6 ravikuu järel oli patsiente, kelle lülisamba nimmeosas täheldati BMD algväärtuse keskmist vähenemist > 3% ja > 8%, vastavalt 55% ja 4%.

12 ravikuu järel linsagoliksiga annuses 100 mg, 100 mg koos ABT-ga ja 200 mg koos ABT-ga oli patsiente, kellel täheldati BMD algväärtuste vähenemist > 3% ja > 8% lülisamba nimmeosas, vastavalt 38% ja 7%, 16% ja 0% ning 27% ja 1.

Endometrioosi ravi saanud populatsioon:

Pärast 6-kuulist ravi soovitatava annusega linsagoliksiga 200 mg koos ABT-ga täheldati lülisamba nimmepiirkonna BMD keskmist langust algväärtusest >3% ja >8% vastavalt 14% ja 0% patsientidest. Pärast 12-kuulist ravi linsagoliksiga 200 mg koos ABT-ga täheldati lülisamba nimmepiirkonna BMD keskmist langust algväärtusest >3% ja >8% vastavalt 27% ja 2% patsientidest (vt tabel 2).

Tabel 2. Patsientide osakaal, kelle nimmepiirkonna BMD muutus algväärtusest > 3% ja > 8% vastavalt 6. ja 12. ravikuul PRIMROSE 1 ja 2 ning EDELWEISS 3 ja 6 uuringutes.

	PRIMROSE 1 ja 2				EDELWEISS 3 ja 6
	Linsagoliks 100 mg	Linsagoliks 100 mg koos ABT-ga	Linsagoliks 200 mg	Linsagoliks 200 mg koos ABT-ga	Linsagolix 200mg koos ABT-ga
6 kuud ravi					
Uuringualuste protsent (%) BMD-ga Cfb >3% / >8%	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 kuud ravi					
Uuringualuste protsent (%) BMD-ga Cfb >3% / >8%	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

ABT: östradiool 1 mg ja noretisteroonatsetaat 0,5 mg tablett üks kord ööpäevas, Cfb: muutus algtasemest (*change from baseline*)

* Linsagoliksi 200 mg uuriti kuni 6 kuud.

6 kuud pärast ravi lõppu täheldati nii emakafibroidide kui endometrioosiga populatsioonides BMD suurenemist, mis viitab osalisele taastumisele. Konkreetset soovitusi on lõikudes 4.2 ja 4.4. Üksikasjalik teave BMD vähenemise kohta on lõigus 5.1.

Vaginaalne hemorraagia

Linsagoliksiga ravi ajal teatati vaginaalse hemorraagia juhtudest (sh vaginaalse hemorraagia, emaka verejooksu, metrorraagia, menorraagia ja menometrorraagia juhud). Kõige sagedamad kõrvaltoimed emakafibroidide uuringutes olid tupeverejooks, metrorraagia ja menorraagia, millest teatati vastavalt 13 (1,6%), 11 (1,3%) ja 5 (0,6%) linsagoliksiga ravitud osalejatest. Tupeverejooksust teatati sagedamini linsagoliksi 100 mg ja 200 mg koos ABT-ga rühma patsientidel (kuni 2,4%) võrreldes ilma ABT-ta patsientide rühmadega (1%). Metrorraagiast teatati 3 (1,5%), 3 (1,4%), 1 (0,5%) ja 4 (1,9%) patsientidest vastavalt 100 mg, 100 mg koos ABT-ga, 200 mg ja 200 mg koos ABT-ga rühmades ning menorraagiast teatati 1 (0,5%), 1 (0,5%), 2 (1,0%) ja 1 (0,5%) vastavalt linsagoliksi 100 mg, 100 mg koos ABT-ga, 200 mg ja 200 mg koos ABT-ga saanud rühmas.

Endometrioosi uuringutes kinnitas ohutusprofiil eespool kirjeldatud leide.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

Naistel, kes kasutavad samaaegselt hormoonasendusravi, võib östrogeeni ja progestiini üleannustamine põhjustada hormoonidega seotud sümptomeid, sealhulgas (kuid mitte ainult) iiveldust, oksendamist, rindade valulikkust, kõhuvalu, unisust, väsimust ja menstruaaltsükli häireid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antigonadotropiini vabastavad hormoonid, ATC-kood: H01CC04.

Toimemehhanism

Linsagoliks on selektiivne mittepeptiidne gonadotropiini vabastav hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) retseptori antagonist, mis pärsib endogeenset GnRH signaali, seondudes konkureerivalt GnRH retseptoritega hüpofüüsis, moduleerides seeläbi hüpotaalamuse-hüpofüüsi-sugunäärmete telge.

Farmakodünaamilised toimed

Toime hüpofüüsi- ja munasarjahormoonidele

Linsagoliksi manustamine põhjustab luteiniseeriva hormooni ja folliikuleid stimuleeriva hormooni annusest sõltuva supressiooni, mis vähendab östradiooli ja progesterooni kontsentratsiooni veres.

Emakafibroidide ravi saanud populatsioon:

III faasi uuringutes täheldati seerumi östradiooli (mediaan < 20 pg/ml) täielikku supressiooni linsagoliksi 200 mg kasutamisel 4...24 nädalat. Osalist supressiooni täheldati linsagoliksi 100 mg, 100 mg samaaegse ABT-ga (edaspidi „koos ABT-ga“) ja 200 mg koos ABT-ga manustamisel 4...52 nädalat, kui seerumi östradiooli keskmine sisaldus oli vahemikus 20...60 pg/ml. Progesterooni sisaldus püsis ≤ 3,1 ng/ml tasemel 83%-l naistest, kes said 24 nädala jooksul linsagoliksi 200 mg annuse, ja 68%-l naistest, kes said 52 nädala jooksul linsagoliksi 100 mg annuse, ja ligikaudu 90%-l naistest, kes said 52 nädala jooksul linsagoliksi 100 mg annuse koos ABT-ga või 200 mg annuse koos ABT-ga.

Endometrioosi ravi saanud populatsioon:

Östradiooli mediaanne sisaldus seerumis isikutel, kellele manustati 200 mg koos samaaegse ABT-ga, oli vahemikus 20 kuni 60 pg/ml.

Südame elektrofüsioloogia

Ühes randomiseeritud, platseebo- ja positiivse kontrolliga avatud ühekordse annusega ristavas QTc-intervalli uuringus hinnati linsagoliksi toimet QTc-intervallile. 48 tervet naist said 200 mg annuse linsagoliksi (terapeutiline sihtannus), 700 mg annuse linsagoliksi (supraterapeutiline sihtannus), 400 mg annuse moksifloksatsiini (positiivne kontroll) või platseebot koos sobiva väljauhtega. Linsagoliksi 200 mg ja 700 mg annuste marginaalne toime südamelöögisagedusega korrigeeritud QT-intervalli pikendamisele tuvastati, kusjuures maksimaalne täheldatud keskmine 3 tundi pärast manustamist oli vastavalt 8,34 ms (90% usaldusvahemik 6,44...10,23) ja 9,92 ms (90% usaldusvahemik 8,03...11,81). QTc-intervalli pikendamise ulatuse, sellele järgneva kontsentratsiooni toime modelleerimise ja QT-intervalli alajaotise põhjal ei peeta täheldatud toimeid kliiniliselt

oluliseks. Maksimaalset eeldatavat tasakaalukontsentratsiooni QT-uuringus hinnati tervetel isikutel, arvestamata sidumata linsagoliksi ekspositsiooni suurenemist olemasolevate häirete tõttu (vt lõik 5.2).

Lipiidide parameetrite muutused

Tühja kõhu lipiidisisaldust (HDL, LDL ja üldkolesterool ning triglütseriidid) hinnati iga kolme kuu järel alates linsagoliksiga ravi alustamisest kuni 3 kuud pärast ravi. LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus suurenes kõigis linsagoliksi rühmades (LDL-kolesterooli korral tavaliselt alla 15% ja triglütseriidide korral alla 20%) ning üldiselt oli tõus suurem ainult linsagoliksi rühmades. See suurenemine ilmnes alates 12. nädalast ja lipiidide parameetrid olid üldiselt pärast 52 ravinädalat stabiliseerunud. Pärast linsagoliksiga ravi lõpetamist täheldati lipiidisisalduse taastumist algtasemele 12 nädala jooksul pärast ravi lõppu, kuid see jäi siiski veidi suuremaks kui ravi alguses (vt lõik 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Emakafibroidide ravi saanud populatsioon:

Ysely efektiivsust hinnati kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas ja platseebokontrolliga uuringus PRIMROSE 1 ja PRIMROSE 2, milles osales vastavalt 511 ja 501 naist. PRIMROSE 1 viidi läbi USAs ja PRIMROSE 2 peamiselt Euroopas ning ligikaudu 10% uuringus osalenutest olid USAst. Uuringute ülesehitus oli sisuliselt sarnane 52-nädalase ravi ja 24-nädalase ravi järgse järelkontrolliga. Puuduvad andmed raviäegse efektiivsuse või ohutuse kohta pärast 52 nädalat.

Sobilikel patsientidel oli tugev menstruaalverejooks: > 80 ml menstruaalvere kaotust (*menstrual blood loss*, MBL)/menstruaaltsükli kohta) ja müomatootiline emakas, mille vähemalt üks fibroid ≥ 2 cm on kinnitatud ultraheliga ja müoom ei olnud > 12 cm. MBL mõõdeti aluselise hematiini meetodiga.

Naiste keskmine vanus oli 42 aastat (vahemikus 20...58) ja keskmine kehamassiindeks oli $29,9 \text{ kg/m}^2$ (vahemikus 16,8... 58,6). Ligikaudu 34,5% naistest olid mustanahalised, 63,5% valgenahalised ja 2% muudest rassidest. Lisaks tugevale menstruaalverejooksule olid kõige sagedamini teatatud sümptomid kõhuvalu (67,9% naistest), surve kõhus (52,5%), tavalisest pikem menstruatsioon (50,4%), alaseljavalu (50,2%), suurenenud urineerimissagedus (34,5%) ja valu vahekorra ajal (27,7%). Emakamahu mediaan oli 241 cm^3 (vahemik $32...2075 \text{ cm}^3$) ja fibroidide ruumala mediaan 53 cm^3 (vahemik $0...1142 \text{ cm}^3$). Peaaegu kõigil naistel (99,7%) oli vähemalt üks fibroid pikkusega ≥ 2 cm ja 97,5%-l oli FIGO klassifikatsioon 1...6.

Patsiendid randomiseeriti ühte viiest ravimeetodist: platseebo, Ysely 100 mg, Ysely 200 mg, Ysely 100 mg koos samaaegse ABT-ga (östradiool 1 mg / noretisteroonatsetaat 0,5 mg, edaspidi „koos ABT-ga“) või Ysely 200 mg koos ABT-ga, kõik üks kord ööpäevas. 200 mg platseeboga või 200 mg Yselyga randomiseeritud uuritavad viidi 24 nädala pärast üle 200 mg Ysely koos ABT-ga kasutamisele, va uuringus PRIMROSE 1, kus 50% platseeborühma patsientidest jätkas platseebot kuni 52 nädalani.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravivastus, mis määratleti kui $MBL \leq 80 \text{ ml}$ ja $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes algtasemega viimase 28 päeva jooksul enne 24. nädalat. Ravi tulemusel Yselyga koos või ilma ABT-ta oli vähenenud MBL-iga naiste osakaal 24. nädalal võrreldes platseeboga suurem. Ravivastusega patsiente oli Ysely 100 mg, 100 mg koos ABT-ga, 200 mg ja 200 mg koos ABT-ga korral PRIMROSE 1 rühmas vastavalt 56,4%, 66,4%, 71,4% ja 75,5% ning PRIMROSE 2 rühmas vastavalt 56,7%, 77,2%, 77,7% ja 93,9% (tabel 3). 52. nädalal oli ravivastusega patsiente Ysely 100 mg, 100 mg koos ABT-ga, 200 mg ja 200 mg koos ABT-ga korral PRIMROSE 1 rühmas vastavalt 57,4%, 79,9% ja 87,9% ning PRIMROSE 2 rühmas vastavalt 53,2%, 91,3% ja 91,6%.

Tabel 3. Ravivastusega patsiente (vähenenud menstruaalvere kaotusega naised) 24. nädalal

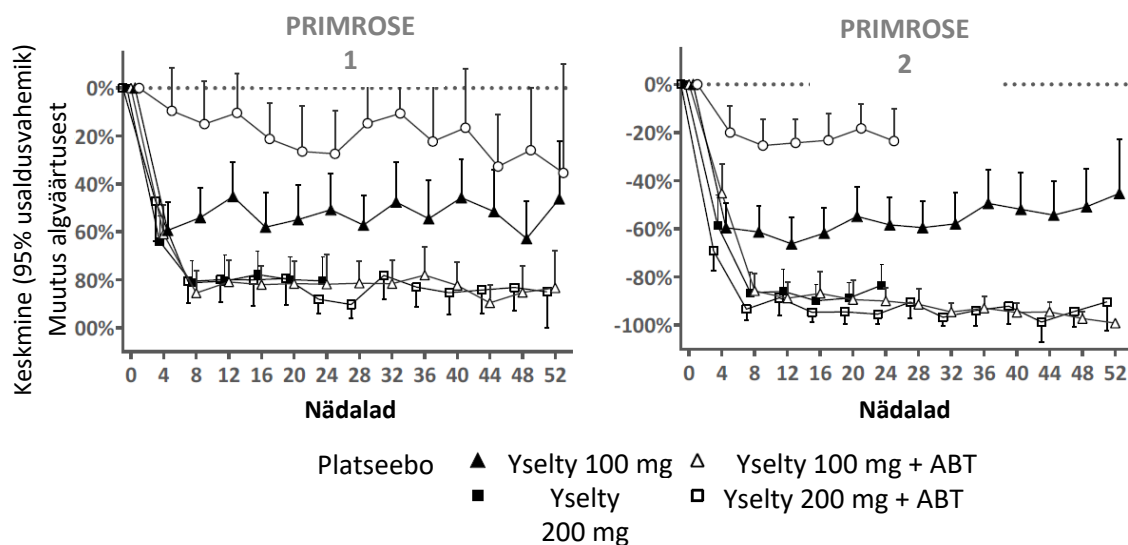
Uuring	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Ravi	Platseebo	Yselty				Platseebo	Yselty			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
E	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Ravivastusega patsientide osakaal (95% usaldusvahemik) ^{1, 2}	35,0 (25,8, 45,0)	56,4 (45,8, 66,6)	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 Ravivastusega patsiendid olid naised, kellel oli ≤ 80 ml MBL ja $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes algtasemega

² Clopper-Pearson 95% usaldusvahemik: p-väärtused $\leq 0,003$ tõenäosuse ja platseebo suhte kohta Cochran-Mantel-Haenszeli testi põhjal, kusjuures rass on stratifitseerimisfaktor.

ABT: östradiool 1 mg/noretisteroonatsetaat 0,5 mg

MBL-i keskmine protsentuaalne vähenemine aja jooksul on näidatud joonisel 1. Ravi Yselty 100 mg annusega saavutas maksimaalse toime, milleks oli ligikaudu 60% MBL-i vähenemine 4 nädala jooksul. Ravi Yselty 100 mg annusega koos ABT-ga või 200 mg annusega koos või ilma ABT-ta saavutas maksimaalse toime, milleks oli ligikaudu 80...95% MBL-i vähenemine 8 nädala jooksul. See vähenemine püsis kuni 52 nädalat.

Joonis 1. Menstruaalvere kaotuse keskmine protsentuaalne muutus iga 28-päevase perioodi kohta kuni 52. nädalani

Mõlemas keskses III faasi uuringus täheldati teiseste tulemusnäitajate paranemist pärast 24 nädalat Yselty annuserühmades võrreldes platseeboga (tabel 4), sealhulgas amenorröaga naiste suurem osakaal, vähenenud valuskoor, suurem hemoglobiinisaldus aneemilistel patsientidel (< 12 g/dl algtasemel) ja tervisega seotud elukvaliteedi skooride suurenemine. Paranemishäid olid ilmsemad Yselty 200 mg (koos või ilma ABT-ta) kasutamisel ja Yselty 100 mg koos ABT-ga kasutamisel võrreldes Yselty 100 mg annusega.

Teiseste tulemusnäitajate paranemine 24 nädala järel säilis üldiselt 52 nädala järel Yselty 100 mg koos ja ilma ABT-ta rühmas ja Yselty 200 mg koos ABT-ga rühmas. Emaka ja emakafibroidide mahud vähenesid pärast 24 nädalat märgatavalt ja järjekindlalt ainult Yselty 200 mg ilma ABT-ta rühmas. PRIMROSE 1 ja 2 uuringus vähenes emakamaht vastavalt 31% ja 43% võrra ning fibroidide maht

43% ja 49% võrra. Pärast 6-kuulist ravi Yselty 200 mg ilma ABT-ta suurenes emakamassi ja fibroidide keskmised mahud algtaseme suunas, kui sellele lisati ABT.

Tabel 4. Teisesed tulemusnäitajad 24 nädala pärast

Uuring	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Ravi	Platseebo	Yselty				Platseebo	Yselty			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
E	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Amenorröaga naiste osakaal (95% usaldusvahemik) 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)
Hemoglobiini sisalduse keskmine muutus võrreldes algväärtusega – 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)
Valuskoori hinnanguline keskmine muutus võrreldes algtasemega (95% usaldusvahemik) 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)
Hinnanguline keskmine emakamahu suhe algväärtusesse (95% usaldusvahemik)	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)
Fibroidide ruumala hinnanguline keskmine suhe algväärtusesse (95% usaldusvahemik)	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)
HRQL-skoori hinnanguline keskmine muutus algtasemega võrreldes (95% usaldusvahemik) 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 Amenorröa on määratletud kui 35 päeva jooksul ja kuni ravi lõpuni kuni 24 nädala jooksul ei tuvastatud aluselise hematiini meetodil menstruaalverd (va määrimine või MBL < 1...3 ml).

² Esialgse aneemiaga (hemoglobiin < 12 g/dl) naistel on n naiste arv, kelle kohta on andmed 24. nädalal

³ Valu hinnati 0...10 arvulise hindamisskaalaga.

⁴ Tervisega seotud elukvaliteedi skoor on osa valideeritud emakafibroidide sümptomitest – elukvaliteet (*Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life*, UFS-QoL) küsimustikust. Skoor on 0...100; suurem skoor viitab paremale tervisega seotud elukvaliteedile. Algtaseme skoor oli ligikaudu 40.

ABT östradiool 1 mg/noretisteroonatsetaat 0,5 mg; SD standardhälve; CI usaldusvahemik

Luu mineraalne tihedus

BMD-d hinnati ravieelselt, ravi ajal (24. ja 52. nädalal) ja 6 kuud pärast ravi lõppu (76. nädalal) tehtud DXA uuringuga. Olulise osteoporoosi riskiga isikud, kellel on anamneesis või teadaolev osteoporoos või muu metaboolne luuhaigus, jäeti PRIMROSE 1 ja PRIMROSE 2 uuringutest välja.

Keskmine BMD protsendi vähenemine, mida täheldati 24. ja 52. nädalal, oli annusest ja ajast sõltuv ning leevenes samaaegse ABT manustamisega (tabel 5).

24 nädala pärast oli BMD muutus kõige väljendunud naistel, kellel oli 200 mg Yselty kasutamisel östradiooli täielik supressioon (-3,70%). See raviskeem ei jätkunud kauem kui 6 kuud (vt lõik 4.2). Muutused olid vähem väljendunud naistel, kes said teisi raviskeeme: -1,99% Yselty 100 mg kasutamisel, -0,96% Yselty 100 mg kasutamisel koos ABT-ga ja -1,13% Yselty 200 mg kasutamisel koos ABT-ga.

52 nädala pärast näitab keskmine protsentuaalne muutus algtasemest BMD kadu: -2,36% Yselty 100 mg kasutamisel, -0,93% Yselty 100 mg kasutamisel koos ABT-ga ja -1,61% Yselty 200 mg kasutamisel koos ABT-ga. Ravist tingitud kliiniliselt olulist BMD kadu selles populatsioonis ei ole veenvalt tõendatud ja see sõltub konkreetsetest naistest, kuid BMD kadu, mis on ligikaudu vähemalt 3%, tuleb üle vaadata ja hoolikalt jälgida. Oluline on arvestada naise BMD algväärtust, vanust ja üldist osteoporoosi riskiprofiili, kui hinnatakse naise BMD kadu ning ravi jätkamise kasulikkuse ja riski suhet.

24 nädala möödumisel ravi lõpetamisest taastus enamikul patsientidest nimmepiirkonna BMD täielikult või osaliselt: PRIMROSE 1 uuringus 53%, 52% ja 64% vastavalt annustele Yselty 100 mg, 100 mg ABT-ga ja 200 mg koos ABT-ga ja PRIMROSE 2 uuringus 59%, 80% ja 67% vastavalt annustele Yselty 100 mg, 100 mg koos ABT-ga ja 200 mg koos ABT-ga.

BMD kao ulatus ja määr üle 12 kuu ravitud naistel on praegu teadmata.

Tabel 5. Nimmepiirkonna BMD keskmine protsentuaalne muutus algtasemest pärast 24 ja 52 ravinädalat PRIMROSE 1 ja PRIMROSE 2 uuringus

	Platseebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24-nädalane ravi					
Uuringus osalejate arv	130	121	122	138	127
CfB keskmine protsent	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-nädalane ravi					
Uuringus osalejate arv	19	93	84	-	97
CfB keskmine protsent	-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

* 200 mg Yseltyt uuriti kuni 6 kuud.

** Platseebot kasutati PRIMROSE uuringus kuni 12 kuud.

Endometrioosi ravi saanud populatsioon:

Yselty efektiivsust hinnati ühes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas ja platseebokontrolliga uuringus Edelweiss 3, milles osales 484 naist, keda raviti kuni 6 kuud. Nende hulgast jätkas 356 naist Edelweiss 6 pikendusuurikut täiendava 6-kuulise ravi jooksul. 6-kuulise ravimivaba ravijärgse järelkontrolli käigus hinnati efektiivsuse püsivust pikaajalises ravis.

See uuring viidi läbi peamiselt Euroopas, umbes 10% katsealustest olid pärit USA-st.

Sobivate patsientide hulka kuulusid premenopausieas naised vanuses 18 kuni 49 aastat (kaasa arvatud), kellel oli kirurgiline kinnitatud väikevaagna endometrioos ja mõõdukas kuni raske endometrioosiga seotud valu (EAP).

Naiste keskmine vanus oli 34,9 aastat ja keskmine kehamassiindeks oli 24,27 kg/m² (vahemikus 17,4...52,8). Ligikaudu 98,6% osalenud naistest olid valged.

Endometrioosi meditsiinilisest diagnoosimisest möödunud keskmine (SD) aeg oli 5,20 (4,24) aastat. Kõige sagedamini teatatud sümptomid olid lisaks vaagnavalule düspareunia (88,0%), düskeesia

(51,0%) ja düsuuria (26%). Algtasemel esines adenomüoosi 30% ja rektovaginaalseid endometrioosi sõlmesid 18,2% patsientidest.

Enamik EDELWEISS 3 uuringupopulatsioonist andis teada, et on enne EDELWEISS-i uuringutesse kaasamist läbinud endometrioosi raviks varasemad operatsioonid/protseduurid. Varasem meditsiiniline ravi koosnes vaagnavalu vastu suunatud valuvaigistitest, sealhulgas opioididest. Kõige sagedamini teatatud muud endometrioosi raviks kasutatavad farmakoteraapiad hõlmasid dienogesti, hormonaalseid suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid ja GnRH agoniste.

Uuringus osalejad randomiseeriti ühele 3-st ravist: platseebo (N=162), Yselyt 75 mg (N=160), Yselyt 200 mg koos samaaegse ABT-ga (östradiool 1 mg/ noretisteroonatsetaat 0,5 mg, edaspidi "koos ABT-ga") (N=162), mida kõiki võeti üks kord ööpäevas. Isikud, kes alustasid pikendusuurikut veel 6 kuuks, püsisid rühmadega 75 mg ja 200 mg koos ABT-ga samas ravirežiimis, kuid platseebole randomiseerinud isikud randomiseeriti uuesti 1/1 ravile Yselyt-ga 75 mg või Yselyt-ga 200 mg koos ABT-ga. Seejärel läbisid kõik uuringus osalejad täiendava 6-kuulise ravijärgse ravimivaba jälgimisperioodi, et hinnata efektiivsuse püsivust pikaajalises ravis.

Kaks kaasuvat esmast efektiivsuse tulemusnäitajat olid kliiniliselt oluline düsmenorröa (DYS) ja mittemenstruaal-vaagnavalu (NMPP) vähenemine randomiseeritud ravi viimase 28 päeva jooksul kuni 3. kuu visiidini koos valuvaigistite stabiilse või vähenenud kasutamisega. Need määratleti kui düsmenorröa algtaseme valu vähenemine 1,10 võrra või rohkem ja mittemenstruaal-vaagnavalu vähenemine algvaluga võrreldes 0,80 võrra või rohkem, mõlemad mõõdeti elektroonilise päeviku abil 0 (valu puudumine) kuni 3 (tugev valu) verbaalsel hindamisskaalal (VRS).

Ravi Yselytga 200 mg koos ABT-ga näitas nii DYS kui ka NMPP kaasuvate primaarsete tulemusnäitajate statistiliselt olulist vähenemist valuvaigistite stabiilse või vähenenud kasutamise korral (vt tabel 6).

Tabel 6: DYS ja NMPP (VRS) vähendamine 3., 6. ja 12. kuul - vastajate analüüs (Edelweiss 3, FAS ja Edelweiss 6, TEAS)

Uuring	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	3. kuu		6. kuu		12. kuu
Ravi	Platseebo	LGX 200 mg + ABT	Platseebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
Nobs	159	156	115	122	111
DYS vastajad					
Vastajate protsent	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR vs platseebo	-	8,80	-	12,98	-
(97,5% CI)	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
NMPP vastajad*					
Vastajate protsent	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR vs platseebo	-	2,01	-	2,13	-
97,5% CI	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = lisaravi; DYS = düsmenorröa; LGX = linsagoliks; NMPP = mittemenstruatsiooni-vaagnavalu; VRS = verbaalne hindamisskaala; Nobs = patsiendid, kellel on sel ajahetkel jälgitavaid andmed; OR = šansside suhe; CI = usaldusvahemik.

*1,1 (resp. 0,8) DYS (resp. NMPP) vähenemine keskmise vaagnavalu skoori puhul viimase 28 päeva jooksul enne 3. kuud või ravi katkestamist ning valuvaigistite stabiilne või vähenenud kasutamine endometrioosi korral samade kalendripäevade jooksul.

LGX 200 mg ABT rühmas täheldati statistiliselt olulist vähenemist järgmistes sekundaarsetes tulemusnäitajates 6 kuu jooksul võrreldes platseeboga: DYS (VRS), NMPP (VRS), düskeesia (NRS),

üldine vaagnavalu, OPP (NRS) ja võime teha igapäevaseid tegevusi, mida mõõdetakse EHP-30 valuskaala abil, vt tabel 7.

Tabel 7: Teiseste tulemusnäitajate analüüside kokkuvõte 6. kuul

Tulemusnäitajad	Platseebo (N=162)	LGX 200 mg + ABT (N=162)	
	LSM (95% CI)	LSM (95% CI)	Esinevus PBO-ga (97,5% CI)
CfB DYS (VRS) puhul	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
CfB NMPP (VRS) puhul	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
CfB düskeesia (NRS) puhul	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
CfB OPP (NRS) puhul	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
CfB EHP-30 valuskaalal	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

CfB = muutus võrreldes algväärtusega; DYS = düsmenorröa; NMPP = menstruatsioonita vaagnavalu; NRS = numbriline hindamiskaala; OPP = üldine vaagnavalu; VRS = verbaalne hinnang; EHP-30 = endometrioosi terviseprofiil-30; LGX = linsagoliks; LSM = vähimruutkeskmise

Skoorid arvutati 6. kuule või katkestamisele eelnenud viimase 28 päeva igapäevaste hinnete keskmisena.

Efektiivsuse püsivust hinnati 200 mg linsagoliksi koos ABT rühmaga, kuna need isikud jätkasid 6. ja 12. kuu vahel sama annustamisskeemi.

Luu mineraalne tihedus

BMD-d hinnati DXA-skaneerimise abil algtasemel, ravi ajal (6. ja 12. kuul) ja 6 kuud pärast ravi lõppu. Nendest uuringutest jäeti välja isikud, kellel oli märkimisväärne osteoporoosi risk ja kellel oli anamneesis või teadaolev osteoporoos või muu metaboolne luuhaigus.

Soovitava annustamisskeemi korral linsagoliks 200 mg koos ABT-ga oli lüüsisamba nimmepiirkonna BMD keskmine protsentuaalne muutus algväärtusest 6. kuul - 0,79%. Uuringualustest, kellel olid kättesaadavad DXA näidud algtasemel ja 12. kuul, oli sellele perioodile vastav keskmine protsentuaalne muutus -1,10% (tabel 8).

Tabel 8: Lüüsisamba nimmepiirkonna BMD keskmine protsentuaalne muutus algväärtusest (CfB) 6. ja 12. kuul

	EDELWEISS 3 ja 6	
	Platseebo N=162	LGX 200 mg + ABT N=162
6 kuud ravi		
Uuringualuste arv	123	132
Keskmine protsent CfB	0,77	-0,79
95% CI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 kuud ravi		
Uuringualuste arv	-	86
Keskmine protsent CfB	-	-1,10
95% CI	-	-1,79; -0,41

LGX = linsagoliks

CfB = muutus võrreldes algväärtusega

Toime endomeetriumi

Endomeetriumi biopsia teostati algtasemel, 24. nädalal ja 52. nädalal patsientide alarühmas III faasi uuringute ohutushindamise raames. Tulemused ei tõstatanud ohutusprobleeme.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Yselyga tehtud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta endometrioosi ja emaka leiomüoomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse 100 mg või 200 mg annuse suukaudset manustamist imendub linsagoliks kiiresti, C_{max} tekib ligikaudu 2 tundi pärast manustamist. Linsagoliksil on lineaarne farmakokineetika ja puudub oluline akumulatsioon püsikontsentratsiooni faasis.

Linsagoliks (200 mg) manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga näis aeglustavat ja veidi vähendavat maksimaalset plasmakontsentratsiooni, mis on kooskõlas mao aeglustunud tühjenemisega pärast suure rasvasisaldusega toitu, kuid ei mõjutanud kokkupuute ulatust. Sellel ei ole kliinilist tähtsust.

Jaotumine

Linsagoliks oli tugevalt seotud (> 99%) plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga, ega jagunenud erütrotsüütidesse. Jaotusruumala (V_d/F) oli pärast 7 järjestikust suukaudse linsagoliksi 100 mg või 200 mg annuse manustamist 11,067 l (cv: 20,4%) ja 11,178 l (variatsioonikordaja: 11,8%).

Biotransformatsioon

Metaboliitide profiili koostamine ja linsagoliksi tuvastamine mõõtsid plasmas, uriinis ja roojas kuni 7 metaboliiti. Peamine komponent inimese plasmaprofiilides ei muutunud linsagoliksiks. Samuti oli linsagoliks uriinis peamine ja väljaheites üks põhikomponentidest. Kõigi plasma metaboliitide sisaldus oli alla 10% linsagoliksiga seotud koguekspositsioonist.

Eritumine

Pärast linsagoliksi mitut annust oli linsagoliks $t_{1/2}$ ligikaudu 15 tundi. Linsagoliks eritus peamiselt uriiniga ja ligikaudu kolmandik roojaga. Pärast linsagoliksi 100 mg ja 200 mg mitme annuse manustamist oli linsagoliksi geomeetriline keskmine näiv kliirens (CL/F) 0,522 l/h (CV: 20,1%) ja 0,499 l/h (variatsioonikoefitsient: 15,2%).

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viitab sellele, et vanusel ei ole olulist mõju linsagoliksi ekspositsioonile. Analüüs näitas, et mustanahalistel uuringus osalejatel vähenes CL/F 22,5% võrra võrreldes heledanahaliste uuringus osalejatega; samas oli linsagoliksi ohutusprofiil mustadel ja heledanahalistel uuringus osalejatel sarnane.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et kehamass mõjutab linsagoliksi farmakokineetikat. Eeldatavalt oli CL/F 52,7 kg kaaluvatel patsientidel (5. protsentiil) ligikaudu 19,2% väiksem ja 112 kg kaaluvatel patsientidel (95. protsentiil) ligikaudu 42% suurem kui 70 kg kaaluvatel patsientidel. III faasi kesksete uuringute andmete alarühmade analüüsid ei näidanud kliiniliselt olulisi erinevusi ohutuse ja efektiivsuse osas ning annuse kohandamist ei soovitata.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (kerge Childi-Pugh' klass A, mõõdukas Childi-Pugh' klass B ja raske: Childi-Pugh' klass C) naistel läbiviidud kliiniline uuring ei näidanud pärast linsagoliksi 200 mg üksikannuse manustamist olulist mõju linsagoliksi kogukontsentratsioonile plasmas. Kerge ja mõõdukas maksakahjustus ei mõjutanud linsagoliksi seondumata fraktsiooni; kerge ja mõõduka

maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Yselyt annust kohandada (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) naistel ei tohi Yselyt kasutada, sest täheldatud on seondumata linsagoliksi 2...3-kordset keskmist ekspositsiooni (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kliiniline uuring, mis tehti neerukahjustusega (kerge, mõõdukas, raske ja lõppstaadiumis-neeruhaigus) naispatsientidega, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirust (GFR) hinnati kreatiini kliirensi alusel, ei näidanud olulist toimet linsagoliksi kogukontsentratsioonile plasmas pärast 200 mg üksikannuse manustamist. Seondumata plasma linsagoliksi C_{max} , AUC_{0-t} ja AUC_{0-inf} suurenesid kerge neerukahjustusega naistel 30%, 32% ja 33% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga tervete isikutega. Et pikaajalise kasutamise võimalikku ohutusprobleemi ei saa välistada, soovitatakse ravimi määrajatel jälgida kerge neerukahjustusega naistel kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4). Annuse kohandamine ei ole siiski vajalik (vt lõik 4.2). Yselyt ei tohi kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega ega lõppstaadiumis neeruhaigusega naised, sest täheldati ligikaudu 1,5 korda (mõõdukas neerukahjustus) ja 2 korda (raske neerukahjustus ja lõppstaadiumis neeruhaigus) suuremat seondumata linsagoliksi keskmist ekspositsiooni (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Toimemehhanismi tõttu takistas linsagoliksi viljastumist ja vähendas implantatsiooni rottide viljakusuuringutes ning põhjustas embrüo-loote suremust, pesakonna täielikku kadu või raseduse katkemist rottide ja küülikute embrüo-loote uuringutes.

Rottide uuringus ei täheldatud teratogeenseid toimeid ega kõrvaltoimeid pre- ja postnataalsele arengule.

Linsagoliksi annuste 100 mg/kg ja 3 mg/kg korral oli reproduktsioonifunktsiooni ja embrüo-loote arengu täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav tase (*No observed adverse effect level*, NOAEL) vastavalt rottidel ja küülikutel läbi viidud peamistes embrüo-arengu uuringutes (mis vastasid vastavalt 5,9- ja 0,004-kordsele maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele AUC põhjal).

Laktatsioon

Uuringud tõendasid, et linsagoliksi eritub rottide piima. Kuni 96 tundi pärast manustamist oli radioaktiivsuse kontsentratsioon piimas väiksem kui plasmas (alla 0,3 korra).

Mutageensus

Standardsed *in vitro* ja *in vivo* testid ei näidanud tõendeid ravimi mutageense või kliiniliselt olulise genotoksilise potentsiaali kohta.

Kantserogeensus

Linsagoliksi kantserogeenseid omadusi hinnati 26-nädalases kantserogeensuse uuringus transgeensetel Tg RasH2-hiirtel. Linsagoliksi põhjustatud kartsinogeensuse kohta kuni suurima annuseni 500 mg/kg (vastab AUC põhjal 13,2-kordsele inimestele soovitatavale maksimumannusele) puudusid tõendid.

2-aastases kantserogeensuse uuringus rottidel täheldati endomeetriumi adenokartsinoomi esinemissageduse suurenemist keskmise (50 mg/kg) ja suure annuse (500 mg/kg) rühmades (vastab vastavalt 6,8 ja 9,6-kordsele inimestele soovitatavale maksimumannusele AUC põhjal) ning vähest rinnanäärme adenokartsinoomi esinemissageduse suurenemist täheldati ainult keskmise annuse (50 mg/kg) korral (6,8-kordne inimestele soovitatav maksimumannus AUC põhjal). Nende tulemuste kliiniline olulisus ei ole teada.

Mittekantserogeenseid histopatoloogilisi leide munasarjades ja emakas (hiir) või munasarjades ja emaste piimanäärmetes (rott) peeti linsagoliksi farmakoloogilise toimega seotuks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook -kopolümeer (E1209)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 õhukese polümeerikattega tabletti ühes PVC-PVDC-alumiiniumblistris.

Pakendi suurus on 28 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks blisterit, 14 õhukese polümeerikattega tabletti blisteris) või 84 õhukese polümeerikattega tabletti (kuus blisterit, 14 õhukese polümeerikattega tabletti blisteris) kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. juuni 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Poola

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kartongkarp 100 mg õhukese polümeerikattega tablettidega

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ysely 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
linsagoliks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg linsagoliksi (koliinisoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1606/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1606/003 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ysely 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

100 mg õhukese polümeerikattega tablettide blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yselty 100 mg tabletid
linsagoliks

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Theramex

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kartongkarp 200 mg õhukese polümeerikattega tablettidega

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ysely 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
linsagoliks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg linsagoliksi (koliinisoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1606/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1606/004 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ysely 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

200 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yselty 200 mg tabletid
linsagoliks

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Theramex

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Yselty 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid linsagoliks

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yselty ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yselty võtmist
3. Kuidas Yseltyt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yseltyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yselty ja milleks seda kasutatakse

Yselty sisaldab toimeainena linsagoliksi. Seda kasutatakse

- emakafibroidide (tuntud kui müoomid) mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks, mis on emaka mittekanteroossed kasvaja.
- endometrioosiga seotud sümptomite raviks naistel, kellel on endometrioosi tõttu varem rakendatud medikamentooset või kirurgilist ravi (endometrioos on sageli valulik häire, mille korral emaka sisemust tavaliselt vooderdava koega sarnane kude - endomeetrium - kasvab väljaspool emakat).

Yseltyt kasutatakse viljakas eas täiskasvanud naistel (üle 18-aastastel).

Mõnel naisel võivad emakafibroidid põhjustada tugevat menstruaalveritsust (menstruatsioon) ja vaagna valu (valu alakõhus). Yseltyt kasutatakse teie fibroidide raviks verejooksu peatamiseks või vähendamiseks ning emakafibroididega seotud valu ja vaagnapiirkonna ebamugavustunde vähendamiseks.

Endometrioosiga naised võivad kogeda vaagna- või alakõhuvalu, menstruaalvalu ja valu vahekorra ajal. Yseltyt kasutatakse endometrioosi raviks, et vähendada emaka limaskesta muutunud paigutusega koest tingitud sümptomeid.

Linsagoliks blokeerib gonadotropiini vabastava hormooni toime. Gonadotropiini vabastav hormoon aitab reguleerida naissuguhormoonide östradioli ja progesterooni vabanemist. Need hormoonid vallandavad naiste menstruatsiooni. Kui ensüüm on blokeeritud, väheneb organismis ringlevate hormoonide östrogeneeni ja progesterooni sisaldus. Nende sisalduse vähendamisega peatab linsagoliks menstruaalverejooksu või vähendab seda ning vähendab valu ja ebamugavustunnet vaagnapiirkonnas ja muid emakafibroididega ning endometrioosiga seotud sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Yselty võtmist

Ärge võtke Yseltyt

kui teil on mõni järgmistest seisunditest:

- kui olete allergiline linsagoliksi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6);
- kui te olete rase, arvate end olevat rase või imetate last.
- kui teil on osteoporoos (luuhõrenemine);
- kui teil esineb teadmata põhjusega verejooks suguelunditest.

Kui te võtate Yseltyt koos östradiooli ja noretisteroonatsetaadi täiendava hormoonraviga (lisaravi), järgige östradiooli ja noretisteroonatsetaadi pakendi infolehe lõigus „Ärge võtke...“ esitatud juhiseid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Yselty võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne Yseltyga ravi alustamist arutab arst teiega teie meditsiinilist ja perekondlikku anamneesi ning asjakohaseid riskitegureid. Arst peab kontrollima ka teie vererõhku ja veenduma, et te ei ole rase. Enne ravi alustamist võib olla vaja teha ka arstlik läbivaatus ja täiendavad kontrollid, näiteks skannida, kui tugevad on teie luud, mis on spetsiifilised teie meditsiiniliste vajaduste ja/või probleemide jaoks.

Lõpetage Yselty võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate järgmist:

- maksahaiguse nähud:
 - naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi);
 - iiveldus või oksendamine, palavik, tugev väsimus.
 - tume uriin, sügelus või ülakeha valu.
- kui jääte rasedaks;

Enne Yselty võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

- maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
Yseltyt ei soovitata kasutada maksa raske talitlushäirega või mõõduka või raske neerupuudulikkusega naistel, sest linsagoliksi sisaldus veres võib kerkida liiga kõrgele.
- maksaensüümide sisalduse suurenemine veres.
Yseltyga ravi ajal võib ajutiselt suureneda maksaensüümide sisaldus veres ilma sümptomiteta.
- südame- või vereringeprobleemid, perekondlik anamnees südame elektrilise talitluse muutuste kohta, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks, või võtate ravimit, mis muudab südame elektrilist aktiivsust.
- vere rasvasisalduse (kolesterooli) suurenemine. Neid tasemeid tuleb ravi ajal jälgida, sest Yselty võib neid veelgi suurendada.
- luumurd, mida ei põhjustanud suur trauma, või muud luu mineraalse kao või luutiheduse vähenemise riskid. Yselty võib vähendada luu mineraalset tihedust, seega võib teie arst seda sel juhul eelnevalt kontrollida.
- varem esinenud depressiooni, meeleolumuutusi, suitsiidimõtteid või mis tahes depressioonisümptomeid, sest neist on teatatud ravimitega, mis toimivad nii nagu Yselty.
- kui arvate, et võite olla rase. Yselty tavaliselt vähendab oluliselt või isegi peatab menstruaalverejooksu ravi ajal ja mõneks nädalaks pärast ravi, mis raskendab raseduse tuvastamist. Vt punkt „Rasedus ja imetamine“.

Yselty kasutamine rasestumisvastase vahendina ei ole tõendatud. Vt punkt „Rasedus ja imetamine“.

Yseltyt tohib kasutada koos teise tabletiga, mis sisaldab hormoone östradiooli ja noretisteroonatsetaati (hormonaalne lisaravi). Kui teile on nii määratud, lugege hoolikalt neid hormoone sisaldava tableti infolehte ja käesolevat infolehte.

Lapsed ja noorukid

Yselyt ei soovitata kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ysely

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Eriti teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- repagliniid (diabeediravim)
- paklitakseel, sorafeniib (vähiravimid);

Yselyt ei soovitata kasutada, kui kasutate mõnda neist ravimitest.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Yselyt, kui olete rase või imetate, sest see võib kahjustada teie last. Kui arvate, et võite olla rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui te rasestute, lõpetage Ysely võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Kuna Ysely vähendab menstruatsiooni või peatab selle, võib olla raske rasedust ära tunda. Tehke rasedustest, kui on võimalus, et võite olla rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad Ysely võtmise ajal kasutama efektiivset mittehormonaalset kontratseptsiooni.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ysely ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ysely sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Yselyt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Emakafibroidid:

Teie arst määrab teile õige Ysely annuse. **Võimalikud on järgmised annustamisvariandid:**

- Kas 100 mg Yselyt (üks tablett) või 200 mg Yselyt (kaks 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas koos teise hormooni östradiool ja noretisteroonatsetaati sisaldava tabletiga üks kord ööpäevas (nimetatakse ka lisaraviks). Kui teie arst määrab selle lisaravi, on oluline võtta seda alati koos Ysely tablettidega, sest see aitab vähendada kõrvalnähte, sealhulgas luu mineraalse tiheduse vähenemise riski ja ulatust.
- Naised, kellele östradiool ja noretisteroonatsetaat ei sobi, võivad Yselyt võtta ainult 100 mg ööpäevas, st ilma östradiooli ja noretisteroonatsetaadita.
- Lühiajaliseks kasutamiseks (ainult kuni 6 kuud) võib 200 mg Yselyt (kaks 100 mg tabletti) ööpäevas manustada ilma östradiooli ja noretisteroonatsetaadita, et ravida suure fibroidi või emaka suurusega seotud sümptomeid.

Endometrioos:

- Kaks 100 mg Yselyt tabletti, mida võetakse üks kord päevas koos ravimiga, mis sisaldab hormone östrogeeni ja progestoogeni (tuntud ka kui lisaravi). Lisaravi on oluline võtta koos Yselyt tablettidega, kuna see aitab vähendada kõrvaltoimeid, sealhulgas luu mineraalse tiheduse vähenemise riski ja ulatust.

Võtke soovitatud annus **üks kord ööpäevas**.

Alustage Yselyt võtmist eelistatavalt menstruaaltsükli esimesel nädalal, mis on nädal, mil teil esineb verejooks.

Neelake tablett (tabletid) alla koos klaasitäie veega, koos toiduga või ilma.

Kasutamise kestus

Teie arst määrab ravi kestuse, lähtudes luu mineraalse tiheduse vähenemise riskist. 200 mg annus (kaks 100 mg tabletti) ilma lisaravita ei tohi emakafibroidide puhul kesta kauem kui 6 kuud.

Arst kontrollib teie luu mineraalset tihedust, korraldades uuringu pärast esimest 12-kuulist ravi Yselytga, et näha, kas ravi saab jätkata. Kui jätkate ravi Yselytga üle ühe aasta, kontrollib arst regulaarselt teie luu mineraalset tihedust.

Kui te võtate Yselyt rohkem kui ette nähtud

Teatage oma arstile, kui arvate, et olete võtnud liiga palju Yselyt.

Ravimi mitme annuse korraga võtmisel ei ole teatatud rasketest kahjulikest toimetest. Kui Yselyt kasutatakse koos östradiooli ja noretisteroonatsetaadi täiendava hormoonraviga, võib hormoonide üleannustamine põhjustada iiveldust ja oksendamist, rindade valulikkust, kõhuvalu, unisust, väsimust ja menstruaaltsükli häireid.

Kui te unustate Yselyt võtta

Kui jätate annuse vahele, võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake tableti võtmist järgmisel päeval nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Yselyt võtmise

Kui soovite Yselyt võtmise lõpetada, rääkige kõigepealt oma arstiga. Teie arst selgitab teile ravi lõpetamise mõjusid ja arutab teiega muid võimalusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kuumahood

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- meeleoluhäired, näiteks meeleolumuutused, mõjutada labiilsust (st kiired muutused emotsioonides), ärevus, depressioon, ärrituvus, emotsionaalsed häired;
- liigne, korrapäratu või pikaajaline verejooks emakast (emakaverejooks)
- tupekuivus
- vaagnavalu
- liigesevalu
- peavalu
- luu mineraalse tiheduse või luutugevuse vähenemine
- maksaensüümide sisalduse suurenemine veres
- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu;

- kõhukinnisus
- vähenenud seksuaalsus (libiido)
- nõrkus
- suurenenud higistamine
- öine higistamine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõrge vererõhk

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yselyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja kartongkarbil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ysely sisaldab

- Toimeaine on linsagoliks.
Üks Ysely 100 mg tablett sisaldab 100 mg linsagoliksi.
- Teised koostisosad:
tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat. Vt lõik 2, „Ysely sisaldab laktoosi ja naatriumi“.
Õhuke polümeerikatte: makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E1209), talk (E553b), titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Ysely välja näeb ja pakendi sisu

Ysely 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on 10 mm läbimõõduga ümmargused, helekollased, mille ühel küljel on pimetrükk „100“ ja teine külj on sile.

Ysely on saadaval 2 või 6 blistriga kartongkarbis, ühes blistris sisaldub 14 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletti).

Pakendi suurused: 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Iirimaa

Tootja

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Poola

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Yselty 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid linsagoliks

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yselty ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yselty võtmist
3. Kuidas Yseltyt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yseltyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yselty ja milleks seda kasutatakse

Yselty sisaldab toimeainena linsagoliksi. Seda kasutatakse

- emakafibroidide (tuntud kui müoomid) mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks, mis on emaka mittekanteroossed kasvaja.
- endometrioosiga seotud sümptomite raviks naistel, kellel on endometrioosi tõttu varem rakendatud medikamentooset või kirurgilist ravi (endometrioos on sageli valulik häire, mille korral emaka sisemust tavaliselt vooderdava koega sarnane kude - endomeetrium - kasvab väljaspool emakat).

Yseltyt kasutatakse viljakas eas täiskasvanud naistel (üle 18-aastastel).

Mõnel naisel võivad emakafibroidid põhjustada tugevat menstruaalveritsust („päevi“) ja vaagna valu (valu alakõhus). Yseltyt kasutatakse teie fibroidide raviks verejooksu peatamiseks või vähendamiseks ning emakafibroididega seotud valu ja vaagnapiirkonna ebamugavustunde vähendamiseks.

Endometrioosiga naised võivad kogeda vaagna- või alakõhuvalu, menstruaalvalu ja valu vahekorra ajal. Yseltyt kasutatakse endometrioosi raviks, et vähendada emaka limaskestast muutunud paigutusega koest tingitud sümptomeid.

Linsagoliks blokeerib hormooni gonadotropiini vabastava hormooni toime. Gonadotropiini vabastav hormoon aitab reguleerida naissuguhormoonide östradiooli ja progesterooni vabanemist. Need hormoonid vallandavad naiste menstruatsiooni. Kui ensüüm on blokeeritud, väheneb organismis ringlevate hormoonide östrogeeni ja progesterooni sisaldus. Nende sisalduse vähendamisega peatab linsagoliks menstruaalverejooksu või vähendab seda ning vähendab valu ja vaagnapiirkonna ebamugavustunnet ja muid emakafibroididega ja endometrioosiga seotud sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Yselty võtmist

Ärge võtke Yseltyt

Kui teil on mõni järgmistest seisunditest:

- kui olete allergiline linsagoliksi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6);
- kui te olete rase, arvate end olevat rase või imetate last.
- kui teil on osteoporoos (luu-urnemuse seisund);
- kui teil esineb teadmata põhjusega verejooks suguelunditest.

Kui te võtate Yseltyt koos östradiooli ja noretisteroonatsetaadi täiendava hormoonraviga (lisaravi), järgige östradiooli ja noretisteroonatsetaadi pakendi infolehe lõigus „Ärge võtke...“ esitatud juhiseid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Yselty võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne Yseltyga ravi alustamist arutab arst teiega teie meditsiinilist ja perekondlikku anamneesi ning asjakohaseid riskitegureid. Arst peab kontrollima ka teie vererõhku ja veenduma, et te ei ole rase. Enne ravi alustamist võib olla vaja teha ka arstlik läbivaatus ja täiendavad kontrollid, näiteks skannida, kui tugevad on teie luud, mis on spetsiifilised teie meditsiiniliste vajaduste ja/või probleemide jaoks.

Lõpetage Yselty võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate järgmist:

- maksahaiguse nähud:
 - naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi);
 - iiveldus või oksendamine, palavik, tugev väsimus.
 - tume uriin, sügelus või ülakõhuvalu.
- kui jääte rasedaks;

Enne Yselty võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

- maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
Yseltyt ei soovitata kasutada maksa raske talitlushäirega või mõõduka või raske neerupuudulikkusega naistel, sest linsagoliksi sisaldus veres võib olla liiga suur.
- maksaensüümide sisalduse suurenemine veres.
Yseltyga ravi ajal võib ajutiselt suureneda maksaensüümide sisaldus veres ilma sümptomiteta.
- südame- või vereringeprobleemid, perekondlik anamnees südame elektrilise talitluse muutuste kohta, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks, või võtate ravimit, mis muudab südame elektrilist aktiivsust.
- vere rasvasisalduse (kolesterooli) suurenemine. Neid tasemeid tuleb ravi ajal jälgida, sest Yselty võib neid veelgi suurendada.
- luumurd, mida ei põhjustanud suur trauma, või muud luu mineraalse kao või luutiheduse vähenemise riskid. Yselty võib vähendada luu mineraalset tihedust, seega võib teie arst seda sel juhul eelnevalt kontrollida.
- varem esines depressiooni, meeleolumuutusi, suitsiidimõtteid või mis tahes depressioonisümptomeid, sest neist on teatatud ravimitega, mis toimivad nii nagu Yselty.
- kui arvate, et võite olla rase. Yselty vähendab tavaliselt oluliselt menstruaalverejooksu või võib selle ravi ajal ja mõne nädala jooksul pärast ravi isegi peatada, mis raskendab raseduse tuvastamist. Vt punkt „Rasedus ja imetamine“.

Yselty kasutamist kontratseptiivina ei ole tõendatud. Vt punkt „Rasedus ja imetamine“.

Yseltyt tohib kasutada koos teise tabletiga, mis sisaldab hormoone östradiooli ja noretisteroonatsetaati (hormonaalne lisaravi). Kui teile määratakse, lugege hoolikalt neid hormoone sisaldava tableti infolehte ja käesolevat infolehte.

Lapsed ja noorukid

Yselyt ei soovitata kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ysely

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Eriti teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- repagliniid (diabeediravim)
- paklitakseel, sorafeniib (vähiravimid);

Yselyt ei soovitata kasutada, kui kasutate mõnda neist ravimitest.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Yselyt, kui olete rase või imetate, sest see võib kahjustada teie last. Kui arvate, et võite olla rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui te rasestute, lõpetage Ysely võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Kuna Ysely vähendab menstruatsiooni või peatab selle, võib olla raske rasedust ära tunda. Tehke rasedustest, kui on võimalus, et võite olla rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad Ysely võtmise ajal kasutama efektiivset mittehormonaalset kontratseptsiooni.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ysely ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ysely sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Yselyt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Emakafibroidid:

Teie arst määrab teile õige Ysely annuse. **Võimalikud on järgmised annustamisvariandid Ysely 200 mg tablettide korral:**

- Üks 200 mg Ysely tablett üks kord ööpäevas koos teise tabletiga üks kord ööpäevas, mis sisaldab hormoone östradiooli ja noretisteroonatsetaati (nimetatakse ka lisaraviks). Kui teie arst määrab selle lisaravi, on oluline võtta seda alati koos Ysely tablettidega, sest see aitab vähendada kõrvalnähte, sealhulgas luu mineraalse tiheduse vähenemise riski ja ulatust.
- Lühiajaliseks kasutamiseks (ainult kuni 6 kuud) tohib manustada ühe Ysely 200 mg tableti üks kord ööpäevas ilma östradiooli ja noretisteroonatsetaadita, et ravida suure fibroidi või emaka suurusega seotud sümptomeid.

NB! Kui on vaja väiksemat annust, tohib kasutada Yselyt annuses 100 mg

Endometrioos:

- Üks 200 mg Yselyt tablett, mida võetakse üks kord päevas koos ravimiga, mis sisaldab hormone östrogeeni ja progestoogeni (tuntud ka kui lisaravi). Lisaravi on oluline võtta koos Yselyt tablettidega, kuna see aitab vähendada kõrvaltoimeid, sealhulgas luu mineraalse tiheduse vähenemise riski ja ulatust.

Võtke soovitatav annus **üks kord ööpäevas**.

Alustage Yselyt võtmist eelistatavalt menstruaaltsükli esimesel nädalal, mis on nädal, mil teil esineb verejooks.

Neelake tablett koos klaasitäie veega, koos toiduga või ilma.

Kasutamise kestus

Teie arst määrab ravi jätkamise kestuse, lähtudes luu mineraalse tiheduse vähenemise riskist. 200 mg annust ei tohi emakafibroidide puhul määrata lisaravita kauem kui 6 kuud.

Arst kontrollib teie luu mineraalset tihedust, korraldades uuringu pärast esimest 12-kuulist ravi Yselytga, et näha, kas ravi östradiooli ja noretisteroonatsetaadiga saab jätkata. Kui jätkate ravi Yselytga üle ühe aasta, kontrollib arst regulaarselt teie luu mineraalset tihedust.

Kui te võtate Yselyt rohkem kui ette nähtud

Teatage oma arstile, kui arvate, et olete võtnud liiga palju Yselyt.

Ravimi mitme annuse korraga võtmisel ei ole teatatud rasketest kahjulikest toimetest. Kui Yselyt kasutatakse koos östradiooli ja noretisteroonatsetaadiga täiendava hormoonraviga, võib hormoonide üleannustamine põhjustada iiveldust ja oksendamist, rindade valulikkust, kõhuvalu, unisust, väsimust ja ärajäämisveritsust.

Kui te unustate Yselyt võtta

Kui jätate annuse vahele, võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake tableti võtmist järgmisel päeval nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Yselyt võtmise

Kui soovite Yselyt võtmise lõpetada, rääkige kõigepealt oma arstiga. Teie arst selgitab teile ravi lõpetamise mõjusid ja arutab teiega muid võimalusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kuumahood

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- meeleoluhäired, näiteks meeleolumuutused, maksafunktsiooni häired (st kiired muutused emotsioonides), ärevus, depressioon, ärrituvus, emotsionaalsed häired
- liigne, korrapäratu või pikaajaline emakaverejooks (emakaverejooks)
- tupekuivus
- vaagna valu
- liigesevalu
- peavalu
- luu mineraalse tiheduse või luutugevuse vähenemine
- maksaensüümide sisalduse suurenemine veres
- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu

- kõhukinnisus
- vähenenud suguiha (libiido)
- nõrkus
- suurenenud higistamine
- õine higistamine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõrge vererõhk

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yselyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja kartongkarbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ysely sisaldab

- Toimeaine on linsagoliks.
Üks Ysely 200 mg tablett sisaldab 200 mg linsagoliksi.
- Teised koostisosad:
tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat. Vt lõik 2, „Ysely sisaldab laktoosi ja naatriumi“.
Õhuke polümeerikatte: makrogool-polü(vinüülalkohol)poogitud kopolümeer (E1209), talk (E553b), titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Ysely välja näeb ja pakendi sisu

Ysely 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on piklikud (19 × 9 mm), kahvatukollased, ühel küljel on graveeritud „200“ ja teine külg on sile.

Ysely on pakendatud kartongkarpi, milles on 2 või 6 blistrit, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletti) ühes blistris.

Pakendi suurused: 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Iirimaa

Tootja

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Poola

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>