

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yselty 100 mg plėvele dengtos tabletės

Yselty 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Yselty 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg linzagolikso (cholino druskos pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 119,4 mg laktozės.

Yselty 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg linzagolikso (cholino druskos pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 238,8 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Yselty 100 mg plėvele dengtos tabletės

Apvalios, šviesiai geltonos plėvele dengtos 10 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas skaičius „100“, o kita pusė lygi.

Yselty 200 mg plėvele dengtos tabletės

Pailgos, šviesiai geltonos plėvele dengtos 19 × 9 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas skaičius „200“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Yselty skirtas suaugusioms vaisingoms moterims:

- gimdos fibromų sukeltam vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų gydymui;
- simptominiam endometriozės gydymui moterims, kurioms anksčiau buvo taikytas medikamentinis ar chirurginis endometriozės gydymas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą Yselty turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gimdos fibromų ir (arba) endometriozių diagnozavimo ir gydymo patirties.

Rekomenduojama Yselty dozė:

Gimdos fibromų gydymui:

- 100 mg arba, jei reikia, 200 mg kartą per parą, kartu taikant pakaitinę hormonų terapiją (PHT, 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato kartą per parą), žr. 5.1 skyrių;
- 100 mg kartą per parą moterims, kurioms nerekomenduojama PHT arba kurios nori išvengti hormonų terapijos (žr. 5.1 skyrių);
- 200 mg kartą per parą, kai vaistinis preparatas vartojamas trumpai (< 6 mėnesius), esant klinikinėms aplinkybėms, kai reikia sumažinti gimdos ir fibromų tūrį (žr. 5.1 skyrių). Gydymą nutraukus, fibromos gali padidėti. Dėl rizikos, kad vaistinį preparatą vartojant ilgą laiką sumažės kaulų mineralinis tankis (KMT), 200 mg dozė, kai kartu netaikoma PHT, neturėtų būti skiriama ilgiau kaip 6 mėnesius.

Endometriozių gydymui:

- 200 mg vieną kartą per parą, kartu taikant pakaitinę hormonų terapiją.

Prieš pradedant gydymą Yselty, turi būti atmesta nėštumo galimybė.

Yselty geriau pradėti vartoti pirmąją menstruacinio ciklo savaitę ir reikėtų be pertrūkių vartoti vieną kartą per parą.

Pacientėms, kurioms yra osteoporozės ar kaulų retėjimo rizikos veiksniai, prieš pradedant gydymą Yselty rekomenduojama atlikti dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrijos (DXA) tyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Yselty galima vartoti nepertraukiamai. Po vieno gydymo metų visoms moterims rekomenduojama atlikti DXA tyrimą, o vėliau KMT turi būti nuolat stebimas (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Praleidus dozę, vaistinio preparato reikia suvartoti kuo greičiau ir kitą dieną tęsti vartojimą įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Moterims, kurioms diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia. Moterims, kurioms diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), Yselty reikėtų vengti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams rekomenduojama stebėti, ar pacientėms, turinčioms lengvą inkstų funkcijos sutrikimą (aGFG = 60–89 ml/min.; žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, bet dozės koreguoti nereikia. Yselty reikėtų vengti moterims, kurioms nustatytas vidutinio sunkumo (aGFG = 30–59 ml/min.) ar sunkus (aGFG < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Yselty netinka jaunesnėms nei 18 metų mergaitėms pasireiškiantiems gimdos fibromų sukeltiems vidutinio sunkumo arba sunkiems simptomams gydyti.

Yselty saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams endometriozių gydymo indikacijai neiširti.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vaistą galima vartoti valgant arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

200 mg dozė galima suvartoti kaip vieną 200 mg tabletę arba du kartus po 100 mg tabletę.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai (-iosioms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (-oms).
- Nėštumas ar žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Žinoma osteoporozė.
- Nežinomos etiologijos kraujavimas iš lytinių organų.
- Jeigu tuo pat metu taikoma PHT, reikėtų laikytis su PHT susijusių kontraindikacijų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sveikatos patikrinimas / konsultacija

Prieš pradėdant vartoti Yselty ar atnaujinant šio vaistinio preparato vartojimą būtina patikrinti visą sveikatos istoriją (įskaitant šeimos sveikatos istoriją). Reikia pamatuoti kraujospūdį ir atlikti fizinę apžiūrą, vadovaujantis kontraindikacijomis (žr. 4.3 skyrių) ir specialiais įspėjimais (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu būtina periodiškai tikrinti sveikatą pagal standartinę klinikinę praktiką.

Prieš pradėdant vartoti Yselty reikia nutraukti bet kokią hormoninę kontracepciją. Prieš skiriant arba vėl pradėdant vartoti Yselty, būtina atvesti nėštumo galimybę.

Kaulų mineralinis tankis

Pranešta, kad kai kurioms Yselty gydytoms moterims, kurių kaulų mineralinis tankis (KMT) gydymo pradžioje buvo normalus, KMT sumažėjimas siekė > 3–8 proc.

Prieš pradėdant gydymą, reikėtų įvertinti Yselty naudą ir riziką pacientėms, kurių ligos istorijoje užfiksuotas mažos energijos traumos sukeltas lūžis arba kiti osteoporozės ar kaulų retėjimo rizikos veiksniai (pvz., lėtinis alkoholizmas ir (arba) tabako vartojimas, ryški osteoporozės anamnezė šeimoje ir mažas kūno svoris), įskaitant vaistinius preparatus, galinčius paveikti KMT (pvz., sisteminio poveikio kortikosteroidus, antikonvulsantus). Šioms prie rizikos grupių priskiriamoms pacientėms prieš pradėdant gydymą Yselty rekomenduojama atlikti DXA tyrimą.

Be to, siekiant įsitikinti, kad pacientė nepatyrė nepageidaujamo KMT sumažėjimo, po vieno gydymo metų visoms moterims rekomenduojama atlikti DXA tyrimą. Vėliau, atsižvelgiant į paskirtą Yselty dozę, rekomenduojama KMT vertinti kasmet (Yselty 100 mg) arba dažniu, kurį nustato gydytojas, remdamasis individualia moters rizika ir ankstesniu KMT vertinimu (Yselty 100 mg, kartu taikant PHT, ir Yselty 200 mg, kartu taikant PHT).

Jeigu KMT sumažėjimo rizika yra didesnė už galimą gydymo Yselty naudą, gydymą reikia nutraukti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Moterims, kurioms nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), Yselty reikėtų vengti. Moterims, kurioms diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Yselty reikėtų vengti moterims, kurioms nustatytas vidutinio sunkumo ($aGFG = 30\text{--}59\text{ ml/min.}$) ar sunkus ($aGFG < 30\text{ ml/min.}$) inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.2 skyrių). Vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams rekomenduojama stebėti, ar pacientėms, turinčioms lengvą inkstų funkcijos sutrikimą ($aGFG = 60\text{--}89\text{ ml/min.}$; žr. 5.2 skyrių), nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, bet dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai / QT intervalo pailgėjimas

Linzagoliksas nežymiai pailgina QT intervalą, bet kliniškai reikšmingos QT intervalo pailgėjimo ar polimorfinės skilvelių tachikardijos rizikos nenustatyta (žr. 5.1 skyrių). Reikėtų būti atsargiems gydant pacientės, apie kurias žinoma, kad serga širdies ir kraujagyslių sistemos liga, kurių šeimos nariui nustatytas QT intervalo pailgėjimas ar hipokalemija, ir kai vaistinis preparatas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą. Be to, reikėtų imtis atsargumo priemonių gydant pacientės, turinčias gretutinių sutrikimų, dėl kurių padidėja linzagolikso koncentracija plazmoje (žr. 5.2 skyrių).

Kontracepcija

Neįrodyta, kad linzagoliksas, kartu taikant ar netaikant PHT, galėtų užtikrinti kontracepciją. Vaisingos moterys, kurios gali pastoti, gydymo Yselty metu turi naudoti veiksmingas nehormonines kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Menstruacinio kraujavimo ciklo pokyčiai ir sumažėjusi galimybė atpažinti nėštumą

Moteris reikia informuoti, kad vartojant Yselty paprastai reikšmingai sumažėja menstruacinis kraujavimas ir dažnai išsivysto amenorėja, todėl gali būti sunkiau laiku atpažinti nėštumą. Įtarus nėštumą, reikėtų atlikti nėštumo testą, o nėštumą patvirtinus – nutraukti gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Kepenų fermentai

Gauta pranešimų apie besimptomį trumpalaikį kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientėms reikėtų nurodyti, kad pasireiškus simptomams arba požymiams, kurie gali rodyti kepenų pažeidimą, pvz., geltai, jos turėtų nedelsdamos kreiptis į gydytoją. Pasireiškus geltai, gydymą reikia nutraukti. Kepenų tyrimų rezultatams ūmiai nukrypus nuo normos, gydymą linzagoliksu gali tekti nutraukti, kol kepenų tyrimų rodikliai vėl taps normalūs.

Moterys, kurių kepenų funkcijos rodikliai yra nukrypę nuo normos (≥ 2 viršutinė normos riba, VNR), nebuvo įtrauktos į linzagolikso tyrimus. Todėl moterims, kurių anamnezėje yra užfiksuota nenormalios kepenų funkcijos atvejų, reikia nustatyti pradinį kepenų funkcijos tyrimų lygį ir toliau reguliariai stebėti jų būklę. Šias pacientės reikia gydyti atsargiai.

Lipidų koncentracija

Pastebėta, kad gydant linzagoliksu padidėja lipidų koncentracija (žr. 5.1 skyrių). Šis padidėjimas paprastai neturi klinikinės reikšmės. Tačiau moterims, kurioms lipidų koncentracija buvo padidėjusi prieš tai, rekomenduojama jį stebėti.

Nuotaikos sutrikimai

Nustatyta, kad gydant GnRH antagonistais, įskaitant linzagoliką, kyla nuotaikos sutrikimų, įskaitant depresiją, nuotaikos pokyčius ir emocinį labilumą (žr. 4.8 skyrių). Reikėtų būti atsargiems gydant moteris, kurios yra sirgusios depresija ir (arba) turi minčių apie savižudybę. Pacientės, kurioms nustatyta depresija arba kurios yra sirgusios depresija, gydymo metu turi būti atidžiai stebimos. Jei depresija reikšmingai atsinaujina, gydymą reikia nutraukti.

CYP2C8 substratai

Yselty reikėtų vengti vartoti pacientėms, kurios vartoja siauro terapinio indekso CYP2C8 jautraus substrato vaistinius preparatus (pvz., paklitakselį, sorafenibą ir repaglinidą; žr. 4.5 skyrių). Yselty vartojant kartu su kitais CYP2C8 substratais, rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia daugiau nepageidaujamų reakcijų.

Su PHT susiję įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu kartu skiriama PHT, reikėtų atsižvelgti į visus su PHT susijusius įspėjimus ir atsargumo priemones.

Laktozė

Pacientėms, kurioms diagnozuotas retas paveldimas sutrikimas galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės trūkumas ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Natris

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP2C8 substratų vaistiniai preparatai

Nustatyta, kad, vartojant linzagoliką, vidutinis repaglinido (CYP2C8 jautraus substrato) poveikis sveikiems asmenims padidėja mažiau nei 2 kartus. Dėl koncentracijos plazmoje padidėjimo rizikos reikėtų vengti kartu vartoti Yselty ir vaistinius preparatus, kurie daugiausia šalinami per CYP2C8 metabolizmo procesą ir kurių terapinis indeksas yra siauras, pvz., paklitakselį, sorafenibą ir repaglinidą (žr. 4.4 skyrių). Vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams rekomenduojama stebėti, ar kartu su Yselty vartojant kitus CYP2C8 substratus neįkyla daugiau susijusių nepageidaujamų reakcijų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Neįrodyta, kad linzagolikas su PHT ar be jos galėtų užtikrinti kontracepciją. Vaisingos moterys, kurios gali pastoti, gydymo Yselty metu turi naudoti veiksmingas nehormonines kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie linzagolikso vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad dėl linzagolikso poveikio ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu gali padidėti ankstyvo nėštumo nutrūkimo rizika (žr. 5.3 skyrių). Remiantis farmakologiniu poveikiu, negalima atmesti nepageidaujamo poveikio nėštumui galimybes.

Nėštumo metu Yselty vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Patvirtinus nėštumą, gydymą reikia nutraukti.

Žindymas

Remiantis turimais farmakodinaminių ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, linzagoliksas išsiskiria į pieną (išsamiau žr. 5.3 skyriuje).

Nežinoma, ar linzagoliksas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Yselty negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Yselty gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iki 6 mėnesių ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų metu Yselty buvo tirtas su 1605 pacientėmis. Į šiuos tyrimus buvo įtrauktos gimdos fibromų turinčios pacientės ir endometrioze sergančios pacientės, kurių liga trunka trumpai ir ilgai.

Šiame skyriuje aprašyti saugumo duomenys atspindi Yselty vartojimą keturiuose pagrindiniuose 3 fazės tyrimuose. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant pagrindinius 3 fazės klinikinius tyrimus su nuo gimdos fibromų gydoma populiacija, buvo karščio bangos ir galvos skausmas. Jos dažniau pasireiškė vartojant didesnes dozes ir rečiau kartu taikant PHT (toliau – su PHT). Pranešta, kad karščio bangas patyrė 5,2 proc., 9,6 proc., 10,1 proc. ir 31 proc. moterų, gydytų 100 mg su PHT, 200 mg su PHT, 100 mg ir 200 mg dozėmis (atitinkamai). Galvos skausmas dažniau pasireiškė vartojant didesnes dozes ir taikant PHT sumažėjo (1,4 proc., 2,4 proc., 4 proc. ir 6,2 proc. vartojant 100 mg dozę su PHT, 200 mg su PHT, 100 mg ir 200 mg dozę (atitinkamai).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos endometriozės populiacijoje, gydytoje rekomenduojama 200 mg doze kartu su PHT, buvo karščio pylimas (6,3 %) ir galvos skausmas (5,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Su linzagoliksu siejamos nepageidaujamos reakcijos nustatytos remiantis sujungtais dviejų pagrindinių 3 fazės tyrimų, kuriuose iki 6 mėnesių dalyvavo gimdos fibromų turinčios pacientės (įskaitant 828 pacientes, kurios vartojo linzagoliksą, ir 209 pacientes, kurios vartojo placebą), ir dviejų pagrindinių 3 fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo endometrioze sergančios pacientės (įskaitant 379 pacientes, kurios vartojo linzagoliksą, ir 189 pacientes, kurios vartojo placebą), duomenimis. Jos nurodytos 1 lentelėje.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnio kategorijas ir *MedDRA* organų sistemų klases. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą

	Linzagoliksas 100 mg	Linzagoliksas 100 mg su PHT	Linzagoliksas 200 mg	Linzagoliksas 200 mg su PHT
Psichikos sutrikimai				
Dažnas	Nuotaikos sutrikimai ^{a/*}	Nuotaikos sutrikimai ^{a/*} Sumažėjęs lytinis potraukis	Nuotaikos sutrikimai ^{a/*} Sumažėjęs lytinis potraukis	Nuotaikos sutrikimai ^{a/*}
Nedažnas	Sumažėjęs lytinis potraukis			Sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai				
Dažnas	Galvos skausmas	Galvos skausmas	Galvos skausmas	Galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai				
Labai dažnas	Karščio bangos		Karščio bangos	
Dažnas		Karščio bangos		Karščio bangos
Nedažnas	Hipertenzija	Hipertenzija	Hipertenzija	Hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai				
Dažnas		Pykinimas, vėmimas Skausmas viršutinėje pilvo dalyje	Pykinimas, vėmimas Vidurių užkietėjimas	Pykinimas, vėmimas
Nedažnas	Skausmas viršutinėje pilvo dalyje		Skausmas viršutinėje pilvo dalyje	Vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Dažnas	Hiperhidrozė		Hiperhidrozė Prakaitavimas naktį	
Nedažnas	Prakaitavimas naktį			Prakaitavimas naktį
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Dažnas	Artralgija	Sumažėjęs kaulų mineralinis tankis*	Artralgija Sumažėjęs kaulų mineralinis tankis*	
Nedažnas	Sumažėjęs kaulų mineralinis tankis*			Artralgija Sumažėjęs kaulų mineralinis tankis*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				
Dažnas	Makšties hemoragija ^{b/*} Dubens skausmas Pakitęs menstruacinio kraujavimo ciklas ^{c/*}	Makšties hemoragija ^{b/*} Dubens skausmas	Makšties hemoragija ^{b/*} Dubens skausmas Vulvovaginalinis sausumas	Makšties hemoragija ^{b/*} Dubens skausmas Pakitęs menstruacinio kraujavimo ciklas ^{c/*}
Nedažnas	Vulvovaginalinis sausumas	Vulvovaginalinis sausumas Pakitęs menstruacinio kraujavimo ciklas ^{c/*}	Pakitęs menstruacinio kraujavimo ciklas ^{c/*}	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Dažnas	Astenija			
Nedažnas			Astenija	Astenija

PHT: 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato kartą per parą.

*Daugiau informacijos rasite 4.4 ir (arba) 4.8 skyriuose „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

^a Nuotaikos sutrikimai apima pranešimus apie nuotaikų svyravimą, afektinį labilumą, emocinį sutrikimą, dirglumą, pakitusią nuotaiką, nerimą, panikos priepuolį, nervingumą, depresiją, depresyvią nuotaiką.

^b Makšties hemoragija apima pranešimus apie makšties hemoragiją, metroragiją, menoragiją, menometroragiją ir gimdos hemoragiją.

^c Menstruacinio kraujavimo ciklo pokyčiai apima pranešimus apie vėluojančias menstruacijas, nereguliarias menstruacijas ir amenorėją.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nuotaikos sutrikimai

Dažniausios nuotaikos sutrikimų nepageidaujamos reakcijos buvo nuotaikų svyravimai: pranešimų duomenimis, juos patyrė iki 2,5 proc. pacienčių visose linzagolikso dozių grupėse. 0,6 proc. linzagolikso vartojusių pacienčių nustatytas afektinis labilumas ir nerimas. Nerimas nustatytas tik 200 mg grupėse, kuriose buvo arba nebuvo taikoma PHT. Pranešimai apie depresiją ir depresyvią nuotaiką buvo reti. Atliekant 2 arba 3 fazės klinikinius tyrimus, depresija arba depresyvi nuotaika pasireiškė ne daugiau kaip 2 pacientams kiekvienoje linzagolikso gydomoje grupėje. Konkrečias rekomendacijas žr. 4.4 skyriuje.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Pranešta apie besimptomį kepenų fermentų, daugiausia alanino ir aspartato transaminazių (ALT ir AST), aktyvumo padidėjimą. Dauguma atvejų šis padidėjimas buvo nedidelis ir tęsiant gydymą paprastai normalizavosi. ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimo atvejų skaičius linzagolikso grupėse buvo mažesnis nei 3 proc. Maždaug 1 proc. tiriamųjų ALT ir (arba) AST aktyvumas padidėjo ne mažiau kaip iki trigubos VNR, o didžiausias padidėjimas nustatytas vartojant 200 mg linzagolikso arba 200 mg su PHT. Bilirubino koncentracijos padidėjimo tuo pačiu metu nenustatyta. Konkrečias rekomendacijas žr. 4.4 skyriuje.

Kaulų mineralinio tankio pokyčiai

Nuo gimdos fibromų gydytų pacienčių populiacija:

Linzagolikso poveikis KMT buvo įvertintas atlikus DXA tyrimą. Dviejuose 3 fazės klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyti nuo dozės ir laiko priklausomi KMT pokyčiai. Kartu taikoma PHT slopino KMT mažėjimą.

KMT pokyčiai buvo ryškiausi vartojant 200 mg dozę; po 6 gydymo mėnesių juosmeninės stuburo dalies KMT vidutinis > 3 proc. ir > 8 proc. sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, nustatytas atitinkamai 55 proc. ir 4 proc. pacienčių.

Po 12 mėnesių gydant 100 mg linzagolikso, 100 mg linzagolikso su PHT ir 200 mg linzagolikso su PHT, juosmeninės stuburo dalies KMT vidutinis > 3 proc. ir > 8 proc. sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, nustatytas atitinkamai 38 proc. ir 7 proc., 16 proc. ir 0 proc., ir 27 proc. ir 1 proc. pacienčių.

Nuo endometrioizės gydytų pacienčių populiacija:

Po 6 mėnesių gydant rekomenduojama 200 mg linzagolikso doze kartu su PHT, juosmeninės stuburo dalies KMT vidutinis > 3 % ir > 8 % sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, nustatytas atitinkamai 14 % ir 0 % pacienčių. Po 12 mėnesių gydant 200 mg linzagolikso doze kartu su PHT, juosmeninės stuburo dalies KMT vidutinis > 3 % ir > 8 % sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, nustatytas atitinkamai 27 % ir 2 % pacienčių (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Pacienčių, kurių juosmeninės stuburo dalies KMT po 6 gydymo mėnesių ir po 12 gydymo mėnesių pasikeitė > 3 proc. ir > 8 proc., dalis PRIMROSE 1 ir PRIMROSE 2 tyrimuose bei EDELWEISS 3 ir EDELWEISS 6 tyrimuose

	PRIMROSE 1 ir 2				EDELWEISS 3 ir 6
	Linzagoliksas 100 mg	Linzagoliksas 100 mg su PHT	Linzagoliksas 200 mg	Linzagoliksas 200 mg su PHT	Linzagoliksas 200 mg su PHT
6 gydymo mėnesiai					
Tiriamųjų, kurių KMT Cfb > 3 % / > 8 %, procentas (%)	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 gydymo mėnesių					
Tiriamųjų, kurių KMT Cfb > 3 % / > 8 %, procentas (%)	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

PHT – 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato kartą per parą; Cfb – pokytis nuo gydymo pradžios.

* Linzagoliksas 200 mg buvo tiriamas iki 6 mėnesių.

Praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos, nustatyta, kad KMT tiek sergančiųjų gimdos fibromomis populiacijoje, tiek sergančiųjų endometrioze populiacijoje padidėjo, o tai rodo dalinį pasveikimą. Konkrečias rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose. Išsamią informaciją apie KMT sumažėjimą žr. 5.1 skyriuje.

Makšties hemoragija

Pranešta apie makšties hemoragiją (įskaitant makšties hemoragiją, gimdos hemoragiją, metroragiją, menoragiją ir menometroragiją) gydant linzagoliksu. Gimdos fibromų tyrimuose dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo makšties hemoragija, metroragija ir menoragija. Jos pasireiškė 13 (1,6 proc.), 11 (1,3 proc.) ir 5 (0,6 proc.) linzagoliksu gydytų pacienčių (atitinkamai). Pranešta, kad, palyginti su grupėmis, kurioms PHT netaikyta (1 proc.), pacientėms, vartojusioms 100 mg ir 200 mg linzagolikso su PHT, makšties hemoragija pasireiškė dažniau (iki 2,4 proc.). Metroragija pasireiškė atitinkamai 3 (1,5 proc.), 3 (1,4 proc.), 1 (0,5 proc.) ir 4 (1,9 proc.) iš tiriamųjų 100 mg, 100 mg su PHT, 200 mg ir 200 mg su PHT grupėse (atitinkamai), o menoragija nustatyta 1 (0,5 proc.), 1 (0,5 proc.), 2 (1,0 proc.) ir 1 (0,5 proc.) tiriamajai 100 mg linzagolikso, 100 mg su PHT, 200 mg ir 200 mg su PHT grupėse (atitinkamai).

Endometriozės tyrimuose nustatytos saugumo savybės atitiko pirmiau aprašytus duomenis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

Perdozavimo atvejais pacientės turi būti atidžiai stebimos ir turi būti taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas.

Moterims, kurios vartoja vaistinį preparatą kartu su PHT, estrogeno ir progestino perdozavimas gali sukelti su hormonais susijusius simptomus, įskaitant pykinimą, vėmimą, krūtų jautrumą, pilvo skausmą, mieguistumą, nuovargį ir vartojimo nutraukimo kraujavimą, tačiau tuo neapsiribojant.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – gonadotropiną atpalaiduojančio hormono agonistai, ATC kodas – H01CC04.

Veikimo mechanizmas

Linzagolikas yra selektyvus nepeptidinis gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) receptorių antagonistas, kuris slopina endogeninį GnRH signalą, konkuruodamas su GnRH receptoriais hipofizėje ir taip moduliuojamas pagumburio, hipofizės ir lytinių liaukų ašį.

Farmakodinaminis poveikis

Poveikis hipofizei ir kiaušidžių hormonams

Linzagolikso vartojimas sukelia nuo dozės priklausančią liuteinizuojančio hormono ir folikulus stimuliuojančio hormono slopinimą, dėl kurio sumažėja estradiolio ir progesterono koncentracija kraujyje.

Nuo gimdos fibromų gydytų pacienčių populiacija:

3 fazės tyrimai parodė, kad 4–24 savaites vartojant 200 mg linzagolikso dozę įvyksta visiškas estradiolio koncentracijos serume nuslopinimas (mediana < 20 pg/ml). Dalinis nuslopinimas pastebėtas 4–52 savaites vartojant linzagoliką 100 mg, 100 mg kartu su PHT (toliau – su PHT) ir 200 mg su PHT. Vidutinė estradiolio koncentracija serume svyravo nuo 20 iki 60 pg/ml. Progesterono koncentracija išliko ≤ 3,1 ng/ml 83 proc. moterų, kurios 24 savaites vartojo 200 mg linzagolikso, ir 68 proc. moterų, kurios 52 savaites vartojo 100 mg linzagolikso, taip pat maždaug 90 proc. moterų, 52 savaites vartojusių 100 mg linzagolikso su PHT arba 200 mg su PHT.

Nuo endometriozių gydytų pacienčių populiacija:

Tiriamųjų, vartojusių 200 mg kartu su PHT, estradiolio koncentracijos serume mediana buvo nuo 20 iki 60 pg/ml.

Širdies elektrofiziologija

Linzagolikso poveikis QTc intervalui buvo įvertintas atlikus vieną atsitiktinių imčių, placebo ir teigiamai kontroliuojamą atvirą, vienos dozės, kryžminį išsamų QTc intervalo tyrimą. 48 sveikoms moterims buvo skirta 200 mg linzagolikso dozė (terapinė tikslinė ekspozicija), 700 mg linzagolikso dozė (didesnė už terapinę tikslinę ekspoziciją), 400 mg moksifloksacino dozė (teigiama kontrolė) arba placebo su atitinkamu išvalymu. Nustatytas nedidelis linzagolikso 200 mg ir 700 mg dozių poveikis širdies ritmo koreguoto QT intervalo pailgėjimui, o didžiausias nustatytas vidurkis praėjus 3 valandoms po injekcijos buvo atitinkamai 8,34 ms (90 % PI 6,44–10,23) ir 9,92 ms (90 % PI 8,03–11,81). Atsižvelgiant į QTc intervalo pailgėjimo mastą, vėlesnį koncentracijos poveikio modeliavimą ir QT intervalo intervalą (JTpeakc), nustatytas poveikis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Didžiausia numatoma pastovioji koncentracija QT intervalo tyrime buvo nustatyta sveikoms tiriamosioms, neskaičiuojant dėl esamų sutrikimų padidėjusios neprisijungusio linzagolikso ekspozicijos (žr. 5.2 skyrių).

Lipidų parametrų pokyčiai

Lipidų (DTL, MTL ir bendro cholesterolio bei trigliceridų) koncentracija nevalgius buvo vertinama kas tris mėnesius nuo gydymo linzagoliku pradžios ir 3 mėnesiai po gydymo. MTL cholesterolio, DTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos didėjo visose linzagolikso šakose (paprastai mažiau nei 15 proc., o trigliceridų – mažiau nei 20 proc.). Paprastai padidėjimas buvo didesnis gydant tik linzagoliku. Šis padidėjimas buvo akivaizdus nuo 12-os savaitės, o po 52 gydymo savaitių lipidų koncentracija iš esmės stabilizavosi. Nutraukus gydymą linzagoliku, per 12 savaitių nuo gydymo nutraukimo lipidų koncentracija ėmė normalizuotis, bet vis tiek išliko šiek tiek didesnė, palyginti su pradiniu lygiu (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nuo gimdos fibromų gydytų pacienčių populiacija:

Yselty veiksmingumas buvo vertinamas dviejuose 3 fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose – PRIMROSE 1 ir PRIMROSE 2, kuriuose dalyvavo atitinkamai 511 ir 501 moteris. PRIMROSE 1 buvo vykdomas JAV, o PRIMROSE 2 – visų pirma Europoje, nors apie 10 proc. tiriamųjų buvo iš JAV. Tyrimai iš esmės buvo kartotiniai: 52 savaičių trukmės gydymas ir 24 savaičių trukmės stebėjimas po gydymo. Ilgesnės nei 52 savaičių trukmės gydymo veiksmingumo ar saugumo duomenų nėra.

Kriterijus atitinkančioms pacientėms pasireiškė gausus menstruacinis kraujavimas (GMK > 80 ml menstruacinio kraujo netekimo (MBL) per ciklą), miominė gimda su bent viena ≥ 2 cm fibroma, patvirtinta ultragarsu, tačiau nebuvo > 12 cm miomų. MBL buvo matuojamas šarminio hematino metodu.

Vidutinis moterų amžius buvo 42 metai (20–58 metai), o vidutinis jų kūno masės indeksas – $29,9 \text{ kg/m}^2$ (16,8–58,6). Maždaug 34,5 proc. moterų buvo juodaodės, 63,5 proc. – baltaodės, 2 proc. – kitų rasių. Dažniausi simptomai, be GMK, buvo pilvo skausmas (67,9 proc. moterų), spaudimo pojūtis pilve (52,5 proc.), ilgiau nei paprastai trunkančios menstruacijos (50,4 proc.), apatinės nugaros dalies skausmas (50,2 proc.), padažnėjęs šlapinimasis (34,5 proc.) ir skausmas lytinio akto metu (27,7 proc.). Gimdos tūrio mediana buvo 241 cm^3 (nuo 32 iki 2075 cm^3), o fibromų tūrio mediana – 53 cm^3 (nuo 0 iki 1142 cm^3). Beveik visos moterys (99,7 proc.) turėjo bent vieną ≥ 2 cm dydžio fibromą, kurių 97,5 proc. buvo priskirtos 1–6 kategorijai pagal FIGO klasifikaciją.

Atsitiktinės atrankos būdu tiriamosioms buvo paskirtas vienas iš 5 gydymo kursų: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg su kartu taikoma PHT (1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato, toliau – su PHT), arba Yselty 200 mg su PHT, visas dozes vartojant kartą per parą. Atsitiktinės atrankos būdu į placebo arba Yselty 200 mg grupes paskirtoms pacientėms po 24 savaičių buvo skiriama Yselty 200 mg su PHT, išskyrus PRIMROSE 1 tyrimą – jame 50 proc. placebo grupės pacienčių ir toliau vartojo placebo iki 52 savaičių.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsakas, apibrėžiamas kaip $\text{MBL} \leq 80 \text{ ml}$ ir ≥ 50 proc. sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, per paskutines 28 dienas iki 24-os savaitės. Yselty su PHT arba be PHT grupėje moterų, kurių MBL sumažėjo, dalis 24-ą savaitę buvo didesnė nei placebo grupėje. Pacienčių, kurios reagavo į gydymą, procentas buvo 56,4 proc., 66,4 proc., 71,4 proc. ir 75,5 proc. vartojant Yselty 100 mg, 100 mg su PHT, 200 mg ir 200 mg su PHT (atitinkamai) tyrime PRIMROSE 1 ir 56,7 proc., 77,2 proc., 77,7 proc. ir 93,9 proc. (atitinkamai) tyrime PRIMROSE 2 (3 lentelė). 52-ą savaitę tarp pacienčių, vartojusių Yselty 100 mg, 100 mg su PHT ir 200 mg su PHT, atsakas į gydymą pasireiškė 57,4 proc., 79,9 proc. ir 87,9 proc. (atitinkamai) PRIMROSE 1 tyrime ir 53,2 proc., 91,3 proc. ir 91,6 proc. (atitinkamai) PRIMROSE 2 tyrime.

3 lentelė. Į gydymą reagavusių pacienčių (moterų, kurioms sumažėjo menstruacinis kraujavimas) dalis po 24 savaičių

Tyrimas	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebas	Yselty				Placebas	Yselty			
Gydymas		100 mg	100 mg + PHT	200 mg	200 mg + PHT		100 mg	100 mg + PHT	200 mg	200 mg + PHT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Į gydymą reagavusių pacienčių procentinė dalis (95 proc. PI) ^{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)

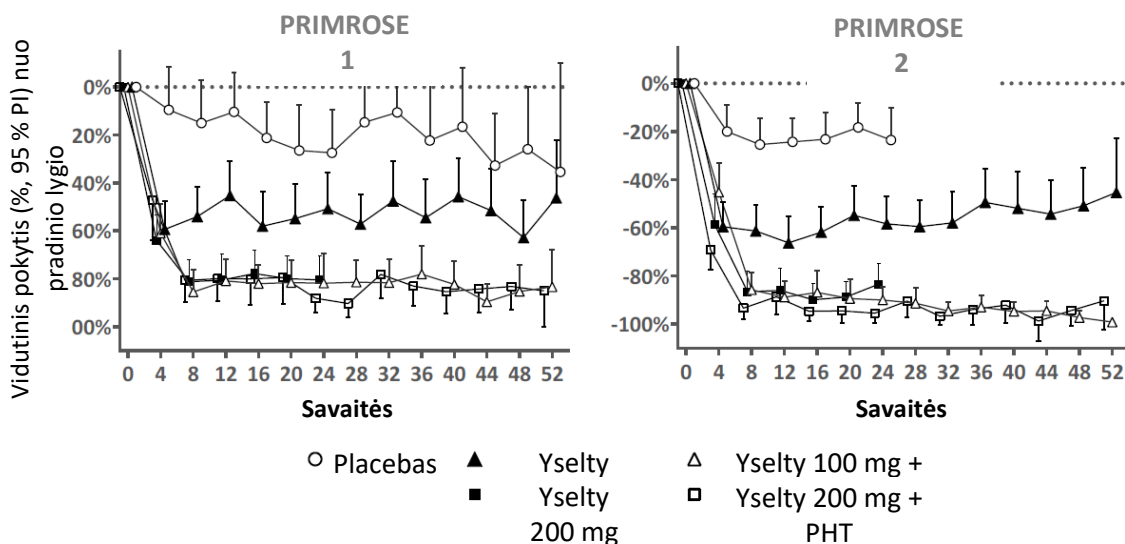
¹ Į gydymą reagavusiomis laikomos moterys, kurių MBL buvo $\leq 80 \text{ ml}$ ir nuo gydymo pradžios sumažėjo ≥ 50 proc.

² Pagal Clopper-Pearson metodą 95 proc. PI. p vertės $\leq 0,003$ vertinant galimybių santykį su placebo Cochran-Mantel-Haenszel testo metu, kai rasė laikoma stratifikacijos faktoriumi.

PHT – 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato.

Vidutinis procentinis MBL sumažėjimas laikui bėgant parodytas 1 pav. Vartojant Yselty 100 mg dozę, pasiektas didžiausias poveikis – per 4 savaites MBL sumažėjo maždaug 60 proc. Vartojant Yselty 100 mg su PHT arba 200 mg su PHT arba be PHT, pasiektas didžiausias poveikis – po 8 savaitių MBL sumažėjo maždaug 80–95 proc. Šis sumažėjimas išliko iki 52 savaitių.

1 pav. Vidutinis menstruacinio kraujavimo sumažėjimas per kiekvieną 28 dienų laikotarpį iki 52 savaitės



Atliekant abu pagrindinius 3 fazės tyrimus, pagal antrines vertinamąsias baigtis po 24 savaičių Yselty dozių grupėse nustatytas pagerėjimas, palyginti su placebo (4 lentelė), įskaitant padidėjusią moterų, kurios pasiekė amenorėją, dalį, sumažėjusį skausmą, anemiją sergančių pacienčių (< 12 g/dl prieš pradedant gydymą) padidėjusią hemoglobino koncentraciją ir pagerėjusius su sveikata susijusius gyvenimo kokybės rodiklius. Šis pagerėjimas buvo ryškesnis vartojant Yselty 200 mg (su PHT arba be PHT) ir Yselty 100 mg su PHT, palyginti su Yselty 100 mg.

Praėjus 52 savaitėms Yselty 100 mg su PHT ir be PHT grupėse ir Yselty 200 mg su PHT grupėje antrinių vertinamųjų baigčių pagerėjimas, pasiektas po 24 savaičių, iš esmės išliko. Po 24 savaičių gimdos ir fibromų tūris žymiai ir nuosekliai mažėjo tik Yselty 200 mg be PHT grupėje. PRIMROSE 1 ir PRIMROSE 2 tyrimuose gimdos tūris sumažėjo atitinkamai 31 proc. ir 43 proc., o fibromų – 43 proc. ir 49 proc. Praėjus 6 mėnesiams po gydymo Yselty 200 mg be PHT vidutinis gimdos ir fibromų tūris padidėjo iki pradinio tūrio.

4 lentelė. Antrinės vertinamosios baigtys po 24 savaičių

Tyrimas	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Gydymas	Placeba s	Yselty				Placeba s	Yselty			
		100 mg	100 mg + PHT	200 mg	200 mg + PHT		100 mg	100 mg + PHT	200 mg	200 mg + PHT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Amenorėją pasiekusių moterų procentinė dalis (95 proc. PI) 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)
Vidutinis hemoglobino koncentracijos pokytis nuo gydymo pradžios – g/dl (SN, 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)
Apskaičiuotas vidutinis skausmo vertinimo balo pokytis nuo gydymo pradžios (95 proc. PI) 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)
Gimdos tūrio vidutinio ir pradinio santykio įvertis (95 % PI)	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)
Apytikris vidutinis fibromų tūrio santykis su pradine verte (95 % PI)	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)
Įvertintas vidutinis pokytis nuo gydymo pradžios HRQL balais (95 proc. PI) 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 Amenorėja buvo apibrėžta kaip menstruacinio kraujavimo nebuvimas, nustatytas šarminio hematino metodu (neįskaitant tepimo ar

< 1–3 ml MBL), 35 dienas ir iki gydymo pabaigos iki 24 savaičių

² Moterims, kurioms nustatyta anemija prieš pradedant gydymą (hemoglobino kiekis < 12 g/dl). n – tai moterų, apie kurias 24 savaičių laikotarpiu netrūksta duomenų, skaičius.

³ Skausmas buvo vertinamas pagal 0–10 balų vertinimo skalę (BVS).

⁴ Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. *Health-Related Quality of Life*, HRQL) balas yra patvirtinto gimdos fibromų simptomų – gyvenimo kokybės (*UFS-QoL*) klausimyno dalis. Vertinama 0–100 balų. Didesnis balas rodo, kad gyvenimo kokybė yra geresnė. Pradinis balas buvo apie 40.

PHT – 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato; SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas

Kaulų mineralinis tankis

KMT buvo vertinamas gydymo pradžioje, gydymo laikotarpiu (24-ą ir 52-ą savaitėmis) ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos (76-ą savaitę) pagal DXA tyrimo duomenis. Pacientės, kurioms kyla didelė osteoporozės rizika ir kurios yra sirgusios osteoporoze ar kita metaboline kaulų liga, į PRIMROSE 1 ir PRIMROSE 2 tyrimus įtrauktos nebuvo.

Vidutinis procentinis KMT sumažėjimas, nustatytas po 24 ir 52 savaičių, priklausė nuo dozės ir laiko, o kartu taikoma PHT jį slopino (5 lentelė).

Po 24 savaičių didžiausias KMT pokytis nustatytas moterims, kurioms vartojant Yselty 200 mg pasireiškė visiškai estradiolio sekrecijos nuslopinimas (-3,70 proc.). Šis gydymas nebuvo tęsiamas daugiau kaip 6 mėnesius (žr. 4.2 skyrių). Moterims, kurioms buvo taikomi kiti gydymo režimai, šie pokyčiai buvo ne tokie ryškūs: -1,99 proc. vartojant Yselty 100 mg, -0,96 proc. vartojant Yselty 100 mg su PHT ir -1,13 proc. vartojant Yselty 200 mg su PHT.

52 savaitę vidutinis procentinis pokytis nuo gydymo pradžios rodė sumažėjusį KMT praradimo greitį: -2,36 proc. vartojant Yselty 100 mg dozę, -0,93 proc. vartojant Yselty 100 mg su PHT ir -1,61 proc. vartojant Yselty 200 mg su PHT. Kliniškai reikšmingu laikomo nuo gydymo lygio priklausančio KMT sumažėjimas šioje populiacijoje nėra gerai nustatytas ir kiekvienai moteriai bus skirtingas, tačiau apskritai apytiksliai 3 proc. ar didesnis KMT sumažėjimas turi būti atidžiai peržiūrimas ir stebimas. Vertinant kiekvienos moters KMT sumažėjimą ir tolesnio gydymo naudos ir rizikos santykį, svarbu atsižvelgti į kiekvienos moters pradinį KMT, amžių ir bendrą osteoporozės rizikos santykį.

24 savaitę po gydymo nutraukimo daugumai pacienčių juosmeninės stuburo dalies KMT visiškai arba iš dalies atsikūrė: 53 proc., 52 proc. ir 64 proc. vartojant Yselty 100 mg, 100 mg su PHT ir 200 mg su PHT (atitinkamai) PRIMROSE 1 tyrime; 59 proc., 80 proc. ir 67 proc. vartojant Yselty 100 mg, 100 mg su PHT ir 200 mg su PHT PRIMROSE 2 tyrime.

Šiuo metu 12 mėnesių gydytų moterų KMT mažėjimo mastas ir dažnis nežinomas.

5 lentelė. Vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT procentinis pokytis nuo gydymo pradžios (CfB) po 24 ir 52 gydymo savaičių PRIMROSE 1 ir PRIMROSE 2 tyrimuose

	Placebas	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg + PHT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg + PHT
24 gydymo savaitės					
Tiriamųjų skaičius	130	121	122	138	127
Vidutinis procentinis CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
95 proc. PI	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 gydymo savaitės					
Tiriamųjų skaičius	19	93	84	-	97
Vidutinis procentinis CfB	-0,83**	-2,36	-0,93	-	-1,61
95 proc. PI	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* 200 mg Yselty dozė buvo tiriama iki 6 mėnesių.

** PRIMROSE 1 tyrime placebo buvo skiriamas iki 12 mėn.

Nuo endometrioze gydytų pacienčių populiacija:

Yselty veiksmingumas buvo vertinamas viename 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame ir placebo kontroliuojamame tyrime Edelweiss 3, kuriame dalyvavo 484 moterys, gydytos iki 6 mėnesių. Iš jų 356 moterys perėjo į testinį tyrimą Edelweiss 6 ir buvo gydomos dar 6 mėnesius. Per 6 mėnesių stebėjimo laikotarpį, per kurį vaistinis preparatas nebebuvo vartojamas, buvo įvertintas veiksmingumo išsilaikymas po ilgalaikio gydymo.

Šis tyrimas buvo atliktas daugiausia Europoje, tik apie 10 % tiriamųjų buvo iš JAV.

Tyrime galėjo dalyvauti 18–49 metų (imtinai) ikimenopauzinės būklės moterys, kurioms chirurgiškai patvirtinta dubens endometrioze ir kurias vargino vidutinio sunkumo arba sunkus endometrioze sukeltas skausmas (ESS).

Vidutinis moterų amžius buvo 34,9 metų, o vidutinis kūno masės indeksas buvo 24,27 kg/m² (nuo 17,4 iki 52,8). Maždaug 98,6 % tyrime dalyvavusių moterų buvo baltųjų rasės.

Vidutinis laikas (SN) nuo endometriozių diagnozės nustatymo buvo 5,20 (4,24) metų. Dažniausiai pasitaikantys simptomai, be dubens skausmo, buvo dispareunija (88,0 %), tuštinimosi sutrikimai (51,0 %) ir šlapinimosi sutrikimai (26 %). Tyrimo pradžioje 30 % pacienčių turėjo adenomiozę ir 18,2 % rektovaginalinės endometriozių mazgelių.

Dauguma tyrimo EDELWEISS 3 populiacijos tiriamųjų nurodė, kad prieš įtraukimą į EDELWEISS tyrimus joms anksčiau buvo atliktos endometriozių gydymo operacijos / procedūros. Anksčiau jos buvo gydytos analgetikais nuo dubens skausmo, įskaitant opioidus. Dažniausiai nurodytos kitos farmakoterapijos endometriozei gydyti buvo dienogestas, hormoniniai geriamieji kontraceptikai ir GnRH agonistai.

Atsitiktinių imčių būdu tiriamosioms buvo paskirtas vienas iš 3 gydymo kursų: placebo (N = 162), Ysely 75 mg (N = 160), Ysely 200 mg su kartu taikoma PHT (1 mg estradiolio / 0,5 mg noretisterono acetato, toliau – „su PHT“) (N = 162), visas dozes vartojant kartą per parą. Tiriamosioms, pradėjusioms testinį papildomų 6 mėnesių tyrimą, buvo taikomas tas pats gydymo režimas 75 mg ir 200 mg su PHT grupėse, tačiau tiriamosios, kurios buvo patekusios į placebo grupę, buvo atsitiktinių imčių būdu iš naujo santykiu 1/1 suskirstytos į Ysely 75 mg arba Ysely 200 mg su PHT grupes. Paskui visos tiriamosios perėjo į 6 mėnesių stebėjimo laikotarpį, per kurį vaistinis preparatas nebebuvo vartojamas, kad būtų įvertintas veiksmingumo išsilaikymas po ilgalaikio gydymo.

Dvi pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo kliniškai reikšmingas dismenorėjos (DIS) ir nemenstruacinio dubens skausmo (NMDS) sumažėjimas per paskutines 28 atsitiktinių imčių gydymo dienas iki 3 mėnesio vizito ir stabilus arba sumažėjęs analgetikų vartojimas. Šios baigtys buvo apibrėžtos kaip 1,10 ar didesnis skausmo sumažėjimas, palyginti su pradiniu dismenorėjos skausmu, ir 0,80 ar didesnis skausmo sumažėjimas, palyginti su pradiniu nemenstruaciniu dubens skausmu, abiem atvejais vertinant pagal žodinę vertinimo skalę (ŽVS) nuo 0 (jokio skausmo) iki 3 (stiprus skausmas) ir naudojant elektroninį dienyną.

Gydymas Ysely 200 mg su PHT statistiškai reikšmingai sumažino abi pagrindines vertinamąsias baigtis DIS ir NMDS, o analgetikų vartojimas nepakito arba sumažėjo (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. DIS ir NMDS (ŽVS) sumažėjimas 3, 6 ir 12 mėnesį – atsaką patyrusiųjų analizė (Edelweiss 3, FAS ir Edelweiss 6, TEAS)

Tyrimas	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	3 mėnuo		6 mėnuo		12 mėnuo
Gydymas	Placebas	LGX 200 mg + PHT	Placebas	LGX 200 mg + PHT	LGX 200 mg + PHT
Nste	159	156	115	122	111
Patyrė DIS atsaką					
Atsaką patyrusiųjų procentinė dalis	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
ŠS plg. su placebo	-	8,80	-	12,98	-
97,5 % PI	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Patyrė NMDS atsaką*					
Atsaką patyrusiųjų procentinė dalis	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
ŠS plg. su placebo	-	2,01	-	2,13	-
97,5 % PI	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

PHT = pakaitinė hormonų terapija; DIS = dismenorėja; LGX = linzagoliksas; NMDS = nemenstruacinis dubens skausmas; ŽVS = žodinė vertinimo skalė; Nste = pacientės, kurių duomenys stebėti šiame laiko taške; ŠS = šansų santykis; PI = pasikliautinas intervalas.

*Vidutinio dubens skausmo balo sumažėjimas 1,1 (atitinkamai 0,8) DIS atveju (atitinkamai NMDS) per paskutines 28 dienas iki 3 mėnesio arba nutraukimo ir stabilus arba sumažėjęs analgetikų vartojimas dėl endometrioze per tas pačias kalendorines dienas.

Po 6 mėnesių LGX 200 mg+PHT grupėje, palyginti su placebo, nustatyti statistiškai reikšmingi sumažėjimai pagal šias antrines vertinamąsias baigtis: DIS (ŽVS), NMDS (ŽVS), tuštinimosi sutrikimai (SVS), bendras dubens skausmas, BDS (SVS) ir gebėjimas užsiimti kasdiene veikla, vertinamas pagal EHP-30 skausmo dimensiją, žr. 7 lentelę.

7 lentelė. Antrinių vertinamųjų baigčių analizės 6 mėnesių suvestinė

Vertinamosios baigtys	Placebas (N = 162)	LGX 200 mg + PHT (N = 162)	
	MKV (95 % PI)	MKV (95 % PI)	Skirt. nuo PLC (97,5 % PI)
DIS PnP (ŽVS)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
NMDS PnP (ŽVS)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
Tuštinimosi sutrikimų PnP (SVS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
BDS PnP (SVS)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
EHP-30 skausmo dimensijos PnP	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

PnP = pokytis nuo pradžios; DIS = dismenorėja; NMDS = nemenstruacinis dubens skausmas; SVS = skaitinė vertinimo skalė; BDS = bendras dubens skausmas; ŽVS = žodinis vertinimas; EHP-30 = „Endometriosis Health Profile-30“; LGX = linzagoliksas; MKV = mažiausių kvadratų vidurkis

Balai buvo apskaičiuoti kaip paskutinių 28 dienų iki 6 mėnesio arba nutraukimo kasdinių vertinimų vidurkis.

Linzagolikso 200 mg su PHT grupėje buvo vertinamas veiksmingumo išsilaikymas, šioms tiriamosioms nuo 6 mėnesio iki 12 mėnesio toliau taikant tą patį dozavimo režimą.

Kaulų mineralinis tankis

KMT buvo vertinamas DXA skenavimo metodu tyrimo pradžioje, gydymo metu (6 ir 12 mėnesių) ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukta asmenų, kuriems yra reikšminga osteoporozės rizika, kuriems anksčiau buvo arba dabar yra nustatyta osteoporozė ar kita metabolinė kaulų liga.

Taikant rekomenduojamą linzagolikso 200 mg su PHT dozavimo režimą, juosmeninės stuburo dalies KMT vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio lygio 6 mėnesių buvo -0,79 %. Tarp tiriamųjų, kurių DXA rodikliai buvo gauti pradžioje ir 12 mėnesių, vidutinis procentinis pokytis per šį laikotarpį buvo -1,10 % (8 lentelė).

8 lentelė. Juosmeninės stuburo dalies KMT vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio (PnP) 6 mėnesį ir 12 mėnesį

	EDELWEISS 3 ir 6	
	Placebas N = 162	LGX 200 mg + PHT N = 162
6 gydymo mėnesiai		
Tiriamųjų skaičius	123	132
Vidutinis procentinis PnP	0,77	-0,79
95 % PI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 gydymo mėnesių		
Tiriamųjų skaičius	-	86
Vidutinis procentinis PnP	-	-1,10
95 % PI	-	-1,79; -0,41

LGX = linzagoliksas

PnP = pokytis nuo pradžios

Poveikis gimdos gleivinei

3 fazės tyrimuose vertinant vaistinio preparato saugumą 24-ą ir 52-ą savaitėmis nuo gydymo pradžios pacienčių pogrupyje buvo atliktos gimdos gleivinės biopsijos. Rezultatai nesukėlė jokių abejonių dėl vaistinio preparato saugumo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Yselty tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais gydant endometriozę ir gimdos leiomiomą rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus vieną 100 mg ar 200 mg dozę, linzagoliksas greitai absorbuojamas, C_{max} (maksimali koncentracija) susidaro praėjus maždaug 2 valandoms po suvartojimo. Linzagolikso farmakokinetika tiesiogiai priklauso nuo dozės, o esant stabiliai būsenai jis nesikaupia.

Linzagolikso (200 mg) vartojimas su labai riebiu maistu pristabdė ir šiek tiek sumažino didžiausią koncentraciją plazmoje, nes pavalgis riebų maistą skrandis ištuštėjo vėliau, tačiau poveikio ekspozicijos dydžiui nebuvo. Manoma, kad tai nėra kliniškai reikšminga.

Pasiskirstymas

Linzagoliksas stipriai jungiasi (> 99 proc.) su plazmos baltymais, ypač su albuminu, ir nepasiskirsto į raudonąsias kraujo ląsteles. Pasiskirstymo tūris (V_d/F) 7 dienas iš eilės per burną vartojus 100 mg ar 200 mg linzagolikso buvo 11,067 l (CV – 20,4 proc.) ir 11,178 l (CV – 11,8 proc.).

Biotransformacija

Metabolitų profiliavimas ir linzagolikso identifikavimas, kiekybiškai įvertinus iki 7 metabolitų plazmoje, šlapime ir išmatose. Dominuojantis komponentas žmogaus kraujo plazmoje buvo nepakitęs linzagoliksas. Atitinkamai linzagoliksas buvo pagrindinis komponentas šlapime ir vienas iš pagrindinių komponentų išmatose. Visi plazmos metabolitai sudarė mažiau nei 10 proc. visos su linzagoliksu susijusios ekspozicijos.

Eliminacija

Po kelių linzagolikso dozių linzagolikso $t_{1/2}$ buvo maždaug 15 valandų. Daugiausia linzagolikso pašalinano su šlapimu, maždaug trečdalis – su išmatomis. Suvartojus kelias linzagolikso 100 mg ir 200 mg dozes, linzagolikso geometrinis tariamojo klirens (CL/F) vidurkis buvo 0,522 l/val. (CV – 20,1 proc.) ir 0,499 l/val. (CV – 15,2 proc.).

Ypatingos populiacijos

Iš populiacinės farmakokinetikos analizės duomenų matyti, kad amžius neturi reikšmingo poveikio linzagolikso ekspozicijai. Analizė parodė, kad juodaodžių tiriamųjų CL/F sumažėjo 22,5 proc., palyginti su baltaodžių tiriamųjų, tačiau linzagolikso saugumo charakteristikos juodaodžių ir baltaodžių tiriamųjų organizme buvo panašios.

Remiantis populiacine farmakokinetine analize nustatyta, kad linzagolikso farmakokinetikai įtakos turi svoris. Buvo numatyta, kad 52,7 kg sveriančioms pacientėms (5-asis procentilis) CL/F bus maždaug 19,2 proc. mažesnis, o 112 kg sveriančioms pacientėms (95-asis procentilis) – maždaug 42 proc. didesnis nei 70 kg sveriančioms pacientėms. Vis dėlto atlikus pagrindinių 3 fazės tyrimų duomenų pogrupių analizes kliniškai reikšmingų saugumo ir veiksmingumo skirtumų nenustatyta, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikinis tyrimas, atliktas su moterimis, kurioms buvo diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas (lengvas – A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją, vidutinio sunkumo – B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją, sunkus – C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), parodė, kad suvartojus vieną 200 mg linzagolikso dozę, reikšmingo poveikio bendrai linzagolikso ekspozicijai plazmoje nenustatyta. Pacientėms, kurioms buvo nustatytas lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, neprisijungusi linzagolikso frakcija poveikio neturėjo. Pacientėms, kurioms diagnozuotas lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Yselti negalima vartoti moterims, kurioms diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal Child-Pugh klasifikaciją), nes nustatyta 2–3 kartus didesnė neprisijungusio linzagolikso vidutinė ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikus klinikinį tyrimą su moterimis, kurioms buvo diagnozuotas inkstų funkcijos sutrikimas (lengvos formos, vidutinio sunkumo, sunkios formos ir galutinės stadijos inkstų liga), kai glomerulų filtracijos greitis (GFG) buvo vertinamas naudojant kreatinino klirensą, po vienkartinės 200 mg linzagolikso dozės suvartojimo nenustatyta jokie reikšmingo poveikio bendrai linzagolikso ekspozicijai plazmoje. Palyginti su sveikomis tiriamosiomis, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, moterų, kurių inkstų funkcija šiek tiek sutrikusi, organizme neprisijungusio linzagolikso C_{max} , AUC_{0-t} ir AUC_{0-inf} padidėjo 30 proc., 32 proc. ir 33 proc. Kadangi negalima atmesti galimo su ilgalaikiu šio vaistinio preparato vartojimu susijusio vaistinio preparato saugumo klausimo, vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams rekomenduojama stebėti, ar nesunkų inkstų funkcijos sutrikimą turinčioms moterims nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių). Tačiau koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 4.2 skyrių). Yselti negalima vartoti moterims, kurioms diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, nes nustatyta maždaug 1,5 karto (vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo atveju) ir 2 kartus (sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo arba galutinės stadijos inkstų ligos atveju) didesnė neprisijungusio linzagolikso vidutinė ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Dėl savo veikimo mechanizmo linzagoliksas žiurkių vaisingumo tyrimuose padėjo išvengti apvaisinimo ir sumažino implantacijos dažnį, o žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus tyrimuose sukėlė embriono ir vaisiaus žūtį, visišką vados praradimą arba vaikingumo nutrūkimą.

Tyrime su žiurkėmis metu teratogeninio poveikio ir neigiamo poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi nenustatyta.

Atliekant pagrindinius žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimus nustatyta, kad 100 mg/kg ir 3 mg/kg linzagolikso dozės vertinant reprodukcinę funkciją ir embriono ir vaisiaus vystymąsi yra nepastebėto neigiamo poveikio riba (NOAEL), (atitinkamai 5,9 ir 0,004 karto didesnė už didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę remiantis AUC).

Laktacija

Nustatyta, kad linzagoliksas išsiskiria į žiurkių pieną. Praėjus iki 96 val. po injekcijos, radioaktyviųjų dalelių koncentracija piene buvo mažesnė nei plazmoje (mažiau nei 0,3 karto).

Mutageniškumas

Atlikus standartinio rinkinio *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, mutageninio ar kliniškai svarbaus vaistinio preparato genotoksinio potencialo įrodymų nenustatyta.

Kancerogeniškumas

26 savaičių trukmės kancerogeniškumo tyrime su transgeninėmis Tg RasH2 pelėmis buvo įvertintos linzagolikso kancerogeninės savybės. Linzagolikso sukeliama kancerogeniškumo įrodymų iki didžiausios 500 mg/kg dozės (atitinkančios 13,2 karto didesnę už didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę, apskaičiuotą pagal AUC) nenustatyta.

Atliekant 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis, gimdos gleivinės adenokarcinomos dažnis padidėjo vidutinių (50 mg/kg) ir didelių (500 mg/kg) dozių (atitinkamai 6,8 ir 9,6 karto viršijusių didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę remiantis AUC) grupėse, o pieno liaukų adenokarcinomos dažnis šiek tiek padidėjo tik vidutinių (50 mg/kg) dozių (6,8 karto didesnių už didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę remiantis AUC) grupėje. Šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė lieka nežinoma.

Laikytasi nuomonės, kad nekancerogeniniai histopatologiniai kiaušidžių ir gimdos (pelių) arba kiaušidžių ir patelių pieno liaukų (žiurkių) pakitimai yra susiję su farmakologiniu linzagolikso poveikiu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmelozės natrio druska
Magnio stearatas

Plėvelinė danga

Skiepytasis makrogolio ir polivinilo alkoholio kopolimeras (E1209)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC-PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių kiekvienoje lizdinėje plokštelėje.

Kartono dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės (dvi lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių) arba 84 plėvele dengtos tabletės (šešios lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. birželio 14 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

100 mg plėvele dengtų tablečių kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ysely 100 mg plėvele dengtos tabletės
linzagoliksas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg linzagolikso (cholino druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1606/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/21/1606/003 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Yselty 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

100 mg plėvele dengtų tablečių lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yselty 100 mg tabletės
linzagoliksas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Theramex

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 mg plėvele dengtų tablečių kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ysely 200 mg plėvele dengtos tabletės
linzagoliksas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg linzagolikso (cholino druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1606/002 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/21/1606/004 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Yselty 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

200 mg plėvele dengtų tablečių lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yselty 200 mg tabletės
linzagoliksas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Theramex

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Yselty 100 mg plėvele dengtos tabletės linzagoliksas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Yselty ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Yselty
3. Kaip vartoti Yselty
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Yselty
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Yselty ir kam jis vartojamas

Yselty sudėtyje yra veikliosios medžiagos linzagolikso. Juo gydomi

- vidutinio sunkumo arba sunkūs gimdos fibromų (paprastai vadinamų miomomis), t. y. nevėžinių gimdos navikų, simptomai;
- su endometrioze susiję simptomai moterims, kurioms anksčiau buvo taikytas medikamentinis ar chirurginis endometrioze gydymas (endometrioze – tai dažnai skausmingas sutrikimas, kai audinys, panašus į endometriumą, t. y. audinį, kuris dengia gimdos vidų, auga už gimdos ribų).

Yselty skirtas vartoti suaugusioms (vyresnėms nei 18 metų) vaisingoms moterims.

Kai kurioms moterims gimdos fibromos gali sukelti gausų menstruacinį kraujavimą (mėnesines) ir dubens skausmą (skausmą žemiau bambos). Yselty vartojamas fibromoms gydyti, siekiant sustabdyti arba sumažinti kraujavimą ir palengvinti su gimdos fibromomis susijusį skausmą bei dubens diskomfortą.

Moterys, sergančios endometrioze, gali jausti dubens ar apatinės pilvo dalies skausmą, skausmą menstruacijų metu ir skausmą lytinių santykių metu. Yselty vartojamas endometriozei gydyti, kad palengvėtų simptomai, atsiradę dėl ne vietoje išvešėjusio gimdos gleivinės audinio.

Linzagoliksas blokuoja hormono – gonadotropiną atpalaiduojančio hormono, kuris padeda reguliuoti moterų lytinių hormonų estradiolio ir progesterono išsiskyrimą – veikimą. Šie hormonai moterims sukelia mėnesines (menstruacijas). Užblokavus sumažėja estrogenų ir progesterono koncentracija organizme. Mažindamas jų kiekį, linzagoliksas sustabdo arba sumažina menstruacinį kraujavimą, sumažina skausmą, nemalonius pojūčius dubens srityje ir kitus su gimdos fibromomis bei endometrioze susijusius simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Yselty

Yselty vartoti draudžiama:

jei turite bet kurį iš toliau išvardytų sveikatos sutrikimų:

- jeigu yra alergija linzagolikui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, arba žindote;
- jeigu sergate osteoporoze (tai sveikatos sutrikimas, dėl kurio tampa trapūs kaulai);
- jei yra nežinomos kilmės kraujavimas iš lytinių organų.

Jeigu vartojate Yselty kartu su papildoma estradiolio ir noretisterono acetato hormonų terapija (dar vadinama pakaitine terapija), laikykitės estradiolio ir noretisterono acetato pakuotės lapelių skyriuje „... vartoti negalima“ pateiktų nurodymų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdama vartoti Yselty.

Prieš pradėdamas gydymą gydytojas su Jumis aptars Jūsų ir šeimos sveikatos istoriją ir atitinkamus rizikos veiksnius. Be to, gydytojas turės patikrinti Jūsų kraujospūdį ir įsitikinti, kad nesate nėščia. Prieš pradėdant gydymą Jums gali būti reikalinga fizinė apžiūra ir papildomi patikrinimai, pvz., skenavimas, siekiant nustatyti kaulų tvirtumą. Tai priklausys nuo Jūsų medicininių poreikių ir (arba) susirūpinimą keliančių klausimų.

Nutraukite Yselty vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote:

- kepenų ligos požymių:
 - odos arba akių baltymų pageltimą (geltą),
 - pykinimą arba vėmimą, karščiavimą, didelį nuovargį,
 - šlapimo patamsėjimą, niežulį arba viršutinės pilvo dalies skausmą;
- kad pastojote.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdama vartoti Yselty, jeigu:

- sutrikusi Jūsų kepenų arba inkstų veikla.
Yselty nerekomenduojama vartoti moterims, turinčioms sunkų kepenų veiklos sutrikimą ar vidutinio sunkumo arba sunkų inkstų veiklos sutrikimą, nes linzagolikso kiekis kraujyje gali tapti pernelyg didelis;
- yra padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.
Taikant gydymą Yselty, gali laikinai padidėti kepenų fermentų kiekis kraujyje, bet simptomų gali nebūti;
- yra širdies ar kraujotakos sutrikimų, šeimos nariui nustatyti širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai, vadinamieji QT intervalo pailgėjimu, arba vartojate vaistą, kuris keičia širdies elektrinį aktyvumą;
- yra padidėjęs riebalų (cholesterolio) kiekis kraujyje. Gydymo laikotarpiu šį kiekį reikia stebėti, nes Yselty gali ir toliau jį didinti;
- patyrėte lūžį, kuris įvyko ne dėl didelės traumos, arba susidūrėte su kita kaulų mineralų netekimo ar sumažėjusio kaulų tankio rizika. Yselty gali sumažinti kaulų mineralinį tankį, todėl gydytojas gali rekomenduoti atlikti jo patikrą;
- anksčiau patyrėte depresiją, nuotaikų kaitą, turėjote minčių apie savižudybę arba depresijos simptomų (apie tokį poveikį pranešta vartojant vaistus, kurie veikia taip pat kaip Yselty);
- manote, kad galite būti nėščia. Vartojant Yselty ir kelias savaites po to menstruacinis kraujavimas paprastai reikšmingai sumažėja arba gali visai nutrūkti, todėl būna sunku atpažinti nėštumą. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Neįrodyta, kad Yselty užtikrina veiksmingą kontracepciją. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Yselty galima vartoti kartu su kita tablete, kurios sudėtyje yra hormonų estradiolio ir noretisterono acetato (taip pat vadinama pakaitine hormonų terapija). Atidžiai perskaitykite tabletes, kurioje yra šių hormonų, lapelį ir šį lapelį.

Vaikams ir paaugliams

Yselty nerekomenduojamas mergaitėms ir paauglėms iki 18 metų, nes vaisto poveikis šios amžiaus grupės pacientėms neištirtas.

Kiti vaistai ir Yselty

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba galite vartoti kitų vaistų, įskaitant hormoninius kontraceptikus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Būtinai informuokite gydytoją arba vaistininką, jeigu vartojate:

- repaglinidą (vaistą nuo diabeto);
- paklitakselį, sorafenibą (vaistus vėžiui gydyti).

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, Yselty vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Yselty, jeigu esate nėščia arba žindote, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jeigu manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu pastotumėte, Yselty nebevartokite ir kreipkitės į gydytoją. Kadangi Yselty sutrumpina arba sustabdo mėnesines, gali būti sunku atpažinti nėštumą. Jei galite būti nėščia, atlikite nėštumo testą.

Pastoti galinčios moterys, vartodamos Yselty, turi naudoti veiksmingas nehormonines kontracepcijos priemones.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Yselty gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Yselty sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu Jūsų gydytojas yra sakęs, kad netoleruojate kurios nors rūšies cukraus, susisiekite su juo prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Yselty

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gimdos fibromos:

Gydytojas nustatys Jums tinkamą Yselty dozę. **Galimos šios dozės:**

- 100 mg Yselty (viena tabletė) arba 200 mg Yselty (dvi tabletės po 100 mg), vartojamos kartą per parą kartu su kita tablete, kurioje yra hormonų estradiolio ir noretisterono acetato (taip pat vadinama pakaitine terapija). Jei gydytojas paskirs šią pakaitinę terapiją, ją visada svarbu vartoti kartu su Yselty tabletėmis, nes tai padeda sumažinti šalutinį poveikį, įskaitant kaulų mineralinio tankio sumažėjimo riziką ir mastą.
- Moterims, kurioms netinka estradiolis ir noretisterono acetatas, Yselty galima vartoti po vieną 100 mg tabletę per parą, t. y. be estradiolio ir noretisterono acetato.

- Kai vaistas vartojamas trumpą laiką (tik iki 6 mėnesių), gydant simptomus, susijusius su didelėmis fibromomis ar dideliu gimdos dydžiu, Yselty 200 mg per parą (dvi 100 mg tabletės) galima skirti be estradiolio ir noretisterono acetato.

Endometrioze:

- Dvi 100 mg Yselty tabletės, vartojamos kartą per parą kartu su kitu vaistu, kuriame yra hormonų estrogeno ir progestogeno (taip pat vadinama pakaitine terapija). Pakaitinės terapijos vaistą svarbu vartoti kartu su Yselty tabletėmis, nes tai padeda sumažinti šalutinį poveikį, įskaitant kaulų mineralinio tankio sumažėjimo riziką ir mastą.

Vartokite rekomenduojamą dozę **vieną kartą per parą**.

Geriau pradėti vartoti Yselty pirmąją menstruacinio ciklo savaitę, t. y. savaitę, kai kraujuojate. Nurykite tabletę (-es), užsigerdama stikline vandens, valgydama arba nevalgiusi.

Vartojimo trukmė

Gydytojas nustatys, kiek laiko tęsti gydymą, atsižvelgdamas į kaulų mineralinio tankio mažėjimo riziką. Gydant gimdos fibromas, 200 mg dozė (dvi 100 mg tabletės) be pakaitinės terapijos turi būti skiriama ne ilgiau kaip 6 mėnesius.

Gydytojas patikrins Jūsų kaulų mineralinį tankį – po pirmų 12 gydymo mėnesių paskirs skenavimą ir nustatys, ar galima tęsti gydymą. Jeigu po vieno metų tęsite gydymą Yselty, gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kaulų mineralinį tankį.

Ką daryti pavartojus per didelę Yselty dozę?

Jei manote, kad suvartojote per daug Yselty, pasakykite tai gydytojui.

Pranešimų apie sunkų žalingą poveikį, pasireiškusį iš karto suvartojus kelias šio vaisto dozes, negauta. Jeigu Yselty vartojamas kartu taikant pakaitinę hormoninę estradiolio ir noretisterono acetato terapiją, šių hormonų perdozavimas gali sukelti pykinimą ir vėmimą, krūtų jautrumą, pilvo skausmą, mieguistumą, nuovargį ir dėl vartojimo nutraukimo atsirandant kraujavimą.

Pamiršus pavartoti Yselty

Jeigu pamirštumėte išgerti vaisto dozę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite, o kitą dieną vėl vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Yselty

Jeigu norite nutraukti Yselty vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Gydytojas paaiškins apie gydymo nutraukimo poveikį ir aptars su Jumis kitas galimybes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant vaistinį preparatą, šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščio bangos.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuotaikos sutrikimai, kaip antai nuotaikų svyravimai, afektinis labilumas (t. y. greiti emocijų pokyčiai), nerimas, depresija, dirglumas, emocinis sutrikimas;
- gausus, nereguliarus arba ilgalaikis kraujavimas iš gimdos (kraujavimas iš gimdos);
- makšties sausumas;
- dubens skausmas;
- sąnarių skausmas;

- galvos skausmas;
- sumažėjęs kaulų mineralinis tankis arba sumažėjęs kaulų stiprumas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje;
- pykinimas, vėmimas, skausmas pilvo srityje;
- vidurių užkietėjimas;
- sumažėjęs susidomėjimas seksu (lytinis potraukis);
- silpnumas;
- pagausėjęs prakaitavimas;
- prakaitavimas naktį.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- padidėjęs kraujospūdis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Yselty

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ar kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yselty sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra linzagoliksas.
Vienoje Yselty 100 mg tabletėje yra 100 mg linzagolikso.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Yselty sudėtyje yra laktozės ir natrio“;
tabletės plėvelė: makrogolio poli(vinilo alkoholio) skiepytasis kopolimeras (E1209), talkas (E553b), titano dioksidas (E171) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Yselty išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yselty 100 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios formos, 10 mm skersmens, šviesiai geltonos, vienoje pusėje įspaustas skaičius „100“, o kita pusė lygi.

Yselty tiekiamas kartono dėžutėje, kurioje yra 2 arba 6 lizdinės plokštelės su 14 plėvele dengtų tablečių kiekvienoje.

Pakuotės dydžiai: 28 arba 84 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Yselty 200 mg plėvele dengtos tabletės linzagoliksas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Yselty ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Yselty
3. Kaip vartoti Yselty
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Yselty
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Yselty ir kam jis vartojamas

Yselty sudėtyje yra veikliosios medžiagos linzagolikso. Juo gydomi

- vidutinio sunkumo arba sunkūs gimdos fibromų (paprastai vadinamų miomomis), t. y. nevėžinių gimdos navikų, simptomai;
- su endometrioze susiję simptomai moterims, kurioms anksčiau buvo taikytas medikamentinis ar chirurginis endometrioze gydymas (endometrioze – tai dažnai skausmingas sutrikimas, kai audinys, panašus į endometriumą, t. y. audinį, kuris dengia gimdos vidų, auga už gimdos ribų).

Yselty skirtas vartoti suaugusioms (vyresnėms nei 18 metų) vaisingoms moterims.

Kai kurioms moterims gimdos fibromos gali sukelti gausų menstruacinį kraujavimą (mėnesines) ir dubens skausmą (skausmą žemiau bambos). Yselty vartojamas fibromoms gydyti, siekiant sustabdyti arba sumažinti kraujavimą ir palengvinti su gimdos fibromomis susijusį skausmą bei dubens diskomfortą.

Moterys, sergančios endometrioze, gali jausti dubens ar apatinės pilvo dalies skausmą, skausmą menstruacijų metu ir skausmą lytinių santykių metu. Yselty vartojamas endometriozei gydyti, kad palengvėtų simptomai, atsiradę dėl ne vietoje išvešėjusio gimdos gleivinės audinio.

Linzagoliksas blokuoja hormono – gonadotropiną atpalaiduojančio hormono, kuris padeda reguliuoti moterų lytinių hormonų estradiolio ir progesterono išsiskyrimą – veikimą. Šie hormonai moterims sukelia mėnesines (menstruacijas). Užblokavus sumažėja estrogenų ir progesterono koncentracija organizme. Mažindamas jų kiekį, linzagoliksas sustabdo arba sumažina menstruacinį kraujavimą, sumažina skausmą, nemalonius pojūčius dubens srityje ir kitus su gimdos fibromomis ir endometrioze susijusius simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Yselty

Yselty vartoti draudžiama:

jei turite bet kurį iš toliau išvardytų sveikatos sutrikimų:

- jeigu yra alergija linzagoliksiui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, arba žindote;
- jeigu sergate osteoporoze (tai sveikatos sutrikimas, dėl kurio tampa trapūs kaulai);
- jei yra nežinomos kilmės kraujavimas iš lytinių organų.

Jeigu vartojate Yselty kartu su papildoma estradiolio ir noretisterono acetato hormonų terapija (dar vadinama pakeičiamąja terapija), laikykitės estradiolio ir noretisterono acetato pakuotės lapelių skyriuje „... vartoti negalima“ pateiktų nurodymų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdama vartoti Yselty.

Prieš pradėdamas gydymą gydytojas su Jumis aptars Jūsų ir šeimos sveikatos istoriją ir atitinkamus rizikos veiksnius. Be to, gydytojas turės patikrinti Jūsų kraujospūdį ir įsitikinti, kad nesate nėščia. Prieš pradėdant gydymą Jums gali būti reikalinga fizinė apžiūra ir papildomi patikrinimai, pvz., skenavimas, siekiant nustatyti kaulų tvirtumą. Tai priklausys nuo Jūsų medicininių poreikių ir (arba) susirūpinimą keliančių klausimų.

Nutraukite Yselty vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote:

- kepenų ligos požymių:
 - odos arba akių baltymų pageltimą (geltą),
 - pykinimą arba vėmimą, karščiavimą, didelį nuovargį,
 - šlapimo patamsėjimą, niežulį arba viršutinės pilvo dalies skausmą;
- kad pastojote.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdama vartoti Yselty, jeigu:

- sutrikusi Jūsų kepenų arba inkstų veikla.
Yselty nerekomenduojama vartoti moterims, turinčioms sunkų kepenų veiklos sutrikimą ar vidutinio sunkumo arba sunkų inkstų veiklos sutrikimą, nes linzagolikso kiekis kraujyje gali tapti pernelyg didelis;
- yra padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.
Taikant gydymą Yselty, gali laikinai padidėti kepenų fermentų kiekis kraujyje, bet simptomų gali nebūti;
- yra širdies ar kraujo apytakos sutrikimų, šeimos nariui nustatyti širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai, vadinamieji QT intervalo pailgėjimu, arba vartojate vaistą, kuris keičia širdies elektrinį aktyvumą;
- yra padidėjęs riebalų (cholesterolio) kiekis kraujyje. Gydymo laikotarpiu šį kiekį reikia stebėti, nes Yselty gali ir toliau jį didinti;
- patyrėte lūžį, kuris įvyko ne dėl didelės traumos, arba susidūrėte su kita kaulų mineralų netekimo ar sumažėjusio kaulų tankio rizika. Yselty gali sumažinti kaulų mineralinį tankį, todėl gydytojas gali rekomenduoti atlikti jo patikrą;
- anksčiau patyrėte depresiją, nuotaikų kaitą, turėjote minčių apie savižudybę arba depresijos simptomų (apie tokį poveikį pranešta vartojant vaistus, kurie veikia taip pat kaip Yselty);
- manote, kad galite būti nėščia. Vartojant Yselty ir kelias savaites po to menstruacinis kraujavimas paprastai reikšmingai sumažėja arba gali visai nutrūkti, todėl būna sunku atpažinti nėštumą. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Neįrodyta, kad Yselty užtikrina veiksmingą kontracepciją. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Yselty galima vartoti kartu su kita tablete, kurios sudėtyje yra hormonų estradiolio ir noretisterono acetato (taip pat vadinama pakaitine hormonų terapija). Atidžiai perskaitykite tabletes, kurioje yra šių hormonų, lapelį ir šį lapelį.

Vaikams ir paaugliams

Yselty nerekomenduojamas mergaitėms ir paauglėms iki 18 metų, nes vaisto poveikis šios amžiaus grupės pacientėms neištirtas.

Kiti vaistai ir Yselty

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba galite vartoti kitų vaistų, įskaitant hormoninius kontraceptikus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Būtinai informuokite gydytoją arba vaistininką, jeigu vartojate:

- repaglinidą (vaistą nuo diabeto);
- paklitakselį, sorafenibą (vaistus vėžiui gydyti).

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, Yselty vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Yselty, jeigu esate nėščia arba žindote, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jeigu manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu pastotumėte, Yselty nebevartokite ir kreipkitės į gydytoją. Kadangi Yselty sutrumpina arba sustabdo mėnesines, gali būti sunku atpažinti nėštumą. Jei galite būti nėščia, atlikite nėštumo testą.

Pastoti galinčios moterys, vartodamos Yselty, turi naudoti veiksmingas nehormonines kontracepcijos priemones.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Yselty gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Yselty sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu Jūsų gydytojas yra sakęs, kad netoleruojate kurios nors rūšies cukraus, susisiekite su juo prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Yselty

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gimdos fibromos:

Gydytojas nustatys Jums tinkamą Yselty dozę. Vartojant 200 mg Yselty tabletes **galimos šios dozės:**

- Viena 200 mg Yselty tabletė, vartojama kartą per parą kartu su kita tablete, kurioje yra hormonų estradiolio ir noretisterono acetato (taip pat vadinama pakaitine terapija). Jei gydytojas paskirs šią pakaitinę terapiją, ją visada svarbu vartoti kartu su Yselty tabletėmis, nes tai padeda sumažinti šalutinį poveikį, įskaitant kaulų mineralinio tankio sumažėjimo riziką ir mastą.
- Kai vaistas vartojamas trumpą laiką (tik iki 6 mėnesių), gydant simptomus, susijusius su didelėmis fibromomis ar dideliu gimdos dydžiu, vieną Yselty 200 mg tabletę kartą per parą galima skirti be estradiolio ir noretisterono acetato.

Atkreipkite dėmesį, kad jei reikia mažesnės dozės, galima vartoti 100 mg Yselty dozę.

Endometrioze:

- Viena 200 mg Yselty tabletė, vartojama kartą per parą kartu su kitu vaistu, kuriame yra hormonų estrogeno ir progestogeno (taip pat vadinama pakaitine terapija). Pakaitinės terapijos vaistą svarbu vartoti kartu su Yselty tablete, nes tai padeda sumažinti šalutinį poveikį, įskaitant kaulų mineralinio tankio sumažėjimo riziką ir mastą.

Vartokite rekomenduojamą dozę **vieną kartą per parą**.

Geriau pradėti vartoti Yselty pirmąją menstruacinio ciklo savaitę, t. y. savaitę, kai kraujuojate.

Nurykite tabletę, užsigerdama stikline vandens, valgydama ar nevalgiusi.

Vartojimo trukmė

Gydytojas nustatys, kiek laiko tęsti gydymą, atsižvelgdamas į kaulų mineralinio tankio mažėjimo riziką. Gydant gimdos fibromas, 200 mg dozė be pakaitinės terapijos skiriama ne ilgiau kaip 6 mėnesius.

Gydytojas patikrins Jūsų kaulų mineralinį tankį – po pirmų 12 gydymo mėnesių paskirs skenavimą ir nustatys, ar galima tęsti gydymą estradioliu ir noretisterono acetatu. Jeigu po vieno metų tęsite gydymą Yselty, gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kaulų mineralinį tankį.

Ką daryti pavartojus per didelę Yselty dozę?

Jei manote, kad suvartojote per daug Yselty, pasakykite tai gydytojui.

Pranešimų apie sunkų žalingą poveikį, pasireiškusių iš karto suvartojus kelias šio vaisto dozes, negauta. Jeigu Yselty vartojamas kartu taikant pakaitinę hormoninę estradiolio ir noretisterono acetato terapiją, šių hormonų perdozavimas gali sukelti pykinimą ir vėmimą, krūtų jautrumą, pilvo skausmą, mieguistumą, nuovargį ir dėl vartojimo nutraukimo atsirandant kraujavimą.

Pamiršus pavartoti Yselty

Jeigu pamirštumėte išgerti vaisto dozę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite, o kitą dieną vėl vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Yselty

Jeigu norite nutraukti Yselty vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Gydytojas paaiškins apie gydymo nutraukimo poveikį ir aptars su Jumis kitas galimybes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant vaistinį preparatą, šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščio bangos.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuotaikos sutrikimai, kaip antai nuotaikų svyravimai, afektinis labilumas (t. y. greiti emocijų pokyčiai), nerimas, depresija, dirglumas, emocinis sutrikimas;
- gausus, nereguliarus arba ilgalaikis kraujavimas iš gimdos (kraujavimas iš gimdos);
- makšties sausumas;
- dubens skausmas;
- sąnarių skausmas;
- galvos skausmas;
- sumažėjęs kaulų mineralinis tankis arba sumažėjęs kaulų stiprumas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje;

- pykinimas, vėmimas, skausmas pilvo srityje;
- vidurių užkietėjimas;
- sumažėjęs susidomėjimas seksu (lytinis potraukis);
- silpnumas;
- pagausėjęs prakaitavimas;
- prakaitavimas naktį.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- padidėjęs kraujospūdis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Yselty

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ar kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yselty sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra linzagoliksas.
Vienoje Yselty 200 mg tabletėje yra 200 mg linzagolikso.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Yselty sudėtyje yra laktozės ir natrio“;
tabletės plėvelė: skiepytasis makrogolio ir polivinilo alkoholio kopolimeras (E1209), talkas (E553b), titano dioksidas (E171) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Yselty išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yselty 200 mg plėvele dengtos tabletės yra pailgos (19 x 9 mm), šviesiai geltonos, vienoje pusėje įspaus tas skaičius „200“, o kita pusė lygi.

Yselty tiekiamas kartono dėžutėje, kurioje yra 2 arba 6 lizdinės plokštelės su 14 plėvele dengtų tablečių kiekvienoje.

Pakuotės dydžiai: 28 arba 84 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>