

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yselty 100 mg apvalkotās tabletes

Yselty 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Yselty 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg linzagoliksa (linzagolix) (holīna sāls veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 119,4 mg laktozes.

Yselty 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg linzagoliksa (linzagolix) (holīna sāls veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 238,8 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

Yselty 100 mg apvalkotās tabletes

Apālas, gaiši dzeltenas apvalkotās tabletes ar 10 mm diametru, ar iespaidumu “100” vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē.

Yselty 200 mg apvalkotās tabletes

Iegarenas, gaiši dzeltenas, 19 mm x 9 mm apvalkotās tabletes ar iespaidumu “200” vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yselty ir indicētas pieaugušām sievietēm reproduktīvā vecumā:

- vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai;
- simptomātiskai endometriozes ārstēšanai sievietēm ar iepriekšēju medicīnisku vai ķirurģisku endometriozes ārstēšanu anamnēzē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšana ar Yselty jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze dzemdes fibroīdu un/vai endometriozes diagnostikā un ārstēšanā.

Ieteicamā Yselty deva ir:

Dzemdes fibroīdu ārstēšanai

- 100 mg vai, ja nepieciešams, 200 mg vienreiz dienā vienlaicīgi ar hormonālu papildu terapiju (ABT, estradiols 1 mg un noretisterona acetāts 0,5 mg tablete vienreiz dienā), skatīt 5.1. apakšpunktu.
- 100 mg vienu reizi dienā sievietēm, kurām ABT nav ieteicama vai kuras vēlas izvairīties no hormonālās terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- 200 mg vienreiz dienā īstermiņa lietošanai (< 6 mēnešiem) klīniskās situācijās, kad ir vēlams dzemdes un fibroīdu apjoma samazināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pārtraucot ārstēšanu, fibroīdu izmērs var palielināties. Ņemot vērā kaulu minerālā blīvuma (KMB) samazināšanās risku ilgstošas lietošanas gadījumā, 200 mg devu bez vienlaicīgas ABT nevajadzētu parakstīt ilgāk par 6 mēnešiem.

Endometriozes ārstēšanai

- 200 mg vienreiz dienā vienlaicīgi ar hormonālu papildu terapiju

Pirms Yselty terapijas uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecība.

Yselty ieteicams sākt menstruālā cikla pirmajā nedēļā un lietot vienu reizi dienā.

Pacienti ar osteoporozes vai kaulu zuduma riska faktoriem pirms ārstēšanas ar Yselty uzsākšanas ieteicams veikt dubultās rentgena absorbcijas (DXA) skenēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Yselty var lietot bez pārtraukuma. Pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas visām sievietēm ieteicama DXA skenēšana, un pēc tam ir nepieciešama nepārtraukta KMB monitorēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, ārstēšana jāveic pēc iespējas ātrāk un pēc tam jāturpina nākamajā dienā parastajā laikā.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Sievietēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas A un B grupa) deva nav jāpielāgo. Sievietēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas C grupa) jāizvairās no Yselty lietošanas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Zāļu parakstītājiem ieteicams uzraudzīt blakusparādības sievietēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ = 60-89 ml/min; skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), lai gan deva nav jāpielāgo. Jāizvairās no Yselty lietošanas sievietēm ar vidēji smagiem (eGFĀ = 30-59 ml/min), smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Yselty nav piemērots lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai.

Yselty drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem endometriozes ārstēšanas indikācijai, nav pierādīta.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Yselty var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

200 mg devu var lietot vai nu kā vienu 200 mg tableti, vai divas reizes pa 100 mg tableti.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība vai barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Diagnosticēta osteoporoze.
- Nezināmas etioloģijas dzimumorgānu asiņošana.
- Lietojot vienlaikus ar ABT, jāievēro ar ABT saistītas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Medicīniskā izmeklēšana/konsultācija

Pirms Yselty lietošanas uzsākšanas vai atsākšanas jāievāc pilnīga medicīniskā anamnēze (tostarp ģimenes anamnēze). Jāmēra asinsspiediens un jāveic fiziska izmeklēšana, ņemot vērā kontrindikācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu) un brīdinājumus par lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā periodiski jāveic pārbaudes saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Jebkura hormonālā kontracepcija ir jāpārtrauc pirms Yselty lietošanas uzsākšanas. Grūtniecība ir jāizslēdz pirms Yselty lietošanas uzsākšanas vai atsākšanas.

Kaulu minerālais blīvums

Dažām sievietēm, kuras tika ārstētas ar Yselty un kurām ārstēšanas sākumā bija normāls kaulu minerālais blīvums (KMB), tika ziņots par KMB zudumu, kas variēja no > 3–8 %.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāizvērtē Yselty ieguvumi un riski pacientiem ar mazu traumu lūzumu anamnēzē vai citiem osteoporozes vai kaulu masas zuduma riska faktoriem (piemēram, hronisku alkohola un/vai tabakas lietošanu, izteiktu osteoporozi ģimenes anamnēzē un mazu ķermeņa masu), tostarp pacientiem, kuri lieto zāles, kas var ietekmēt KMB (piemēram, sistēmiskos kortikosteroīdus, pretkrampju līdzekļus). Pirms uzsākt ārstēšanu ar Yselty šiem riska pacientiem, ieteicams veikt DXA skenēšanu.

Turklāt pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas visām sievietēm ieteicams veikt DXA skenēšanu, lai pārlicinātos, ka pacientēm nav nevēlamas KMB zuduma pakāpes. Pēc tam atkarībā no parakstītās Yselty devas katru gadu ieteicams novērtēt KMB (Yselty 100 mg) vai tik bieži, cik noteicis ārstējošais ārsts, pamatojoties uz sievietes individuālo risku un iepriekšējo KMB novērtējumu (Yselty 100 mg ar vienlaicīgu ABT un Yselty 200 mg ar vienlaicīgu ABT).

Ja KMB samazināšanās risks pārsniedz potenciālo ieguvumu no ārstēšanas ar Yselty, ārstēšana jāpārtrauc.

Aknu darbības traucējumi

Sievietēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas C grupa) ir jāizvairās no Ysely lietošanas. Sievietēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas A vai B grupa) deva nav jāpielāgo, skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu.

Nieru darbības traucējumi

No Ysely jāizvairās sievietēm ar vidēji smagu ($eGF\bar{A} = 30-59$ ml/min), smagu nieru mazspēju ($eGF\bar{A} < 30$ ml/min) vai nieru slimību beigu stadijā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zāļu parakstītājiem ieteicams uzraudzīt blakusparādības sievietēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($eGF\bar{A} = 60-89$ ml/min; skatīt 5.2. apakšpunktu), lai gan devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi/QT intervāla pagarināšanās

Linzagolikss nedaudz pagarina QT intervālu, bet neuzrāda klīniski nozīmīgu QT intervāla pagarināšanās vai *Torsades de pointes* risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība pacientiem ar kardiovaskulāru slimību, QT intervāla pagarināšanos vai hipokaliēmiju ģimenes anamnēzē, kā arī vienlaikus lietojot zāles, kas pagarina QT intervālu. Piesardzība jāievēro arī pacientiem, kuriem vienlaikus ir traucējumi, kas izraisa paaugstinātu linzagoliksa līmeni plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kontracepcija

Nav pierādīts, ka linzagolikss ar vienlaicīgu ABT vai bez tās nodrošina kontracepciju. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kas ir pakļautas grūtniecības riskam, ārstēšanas laikā ar Ysely jālieto efektīvi nehormonāli kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Menstruālās asiņošanas izmaiņas un samazināta spēja atpazīt grūtniecību

Sievietes jāinformē, ka ārstēšana ar Ysely parasti ievērojami samazina menstruālo asiņu zudumu un bieži izraisa amenoreju, kas var mazināt spēju laikus atpazīt grūtniecības iestāšanos. Ja ir aizdomas par grūtniecību, jāveic grūtniecības tests un, ja grūtniecība ir apstiprināta, jāpārtrauc ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu enzīmi

Ziņots par asimptomātisku pārejošu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība, ja parādās simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par aknu bojājumiem, piemēram, dzelte. Ja rodas dzelte, ārstēšana jāpārtrauc. Akūtu aknu testu noviržu gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar linzagoliksi, līdz aknu testi normalizējas.

Sievietes ar patoloģiskiem aknu darbības rādītājiem (≥ 2 reizes virs normas augšējās robežas, NAR) tika izslēgtas no linzagoliksa pētījumiem. Tādēļ sievietēm ar konstatētiem aknu darbības traucējumiem anamnēzē jāveic aknu darbības testi un jāveic turpmāka regulāra uzraudzība. Šie pacienti jāārstē piesardzīgi.

Lipīdu līmenis

Lietojo linzagoliksi, novēroja lipīdu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kopumā šie palielinājumi nebija klīniski nozīmīgi. Tomēr sievietēm ar iepriekš esošu paaugstinātu lipīdu profilu ieteicams kontrolēt lipīdu līmeni.

Garastāvokļa traucējumi

Ārstēšanas laikā ar GnRH antagonistiem, tostarp linzagoliksi, ir novēroti garastāvokļa traucējumi, tostarp depresija, garastāvokļa izmaiņas un emocionāla nestabilitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm, kurām anamnēzē ir depresija un/vai domas par pašnāvību, jāievēro piesardzība. Pacienti, kuriem ir diagnosticēta depresija vai depresija anamnēzē, ārstēšanas laikā rūpīgi jāuzrauga. Ja depresija atkal nopietni atkārtojas, ārstēšana ir jāpārtrauc.

CYP2C8 substrāti

Jāizvairās no Yselty lietošanas pacientiem, kuri lieto zāles, kas ir jutīgi CYP2C8 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, paklitakselu, sorafenibu un repaglinīdu, skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot vienlaikus ar Yselty, ieteicams kontrolēt ar citiem CYP2C8 substrātiem saistītu blakusparādību skaita pieaugumu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar ABT

Ja vienlaikus tiek izrakstīta ABT, jāņem vērā visi brīdinājumi un piesardzības pasākumi, kas attiecas uz ABT.

Laktoze

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP2C8 substrāta zāles

Ir pierādīts, ka linzagolikss veseliem cilvēkiem palielina vidējo repaglinīda (CYP2C8 jutīga substrāta) iedarbību mazāk nekā divas reizes. Sakarā ar paaugstinātu plazmas koncentrāciju risku jāizvairās no vienlaicīgas Yselty un tādu zāļu lietošanas, ko galvenokārt izvada CYP2C8 metabolisms un kam ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, paklitaksels, sorafenibs un repaglinīds (skatīt 4.4. apakšpunktu). Zāļu parakstītājiem iesaka kontrolēt ar citiem CYP2C8 substrātiem saistīto nevēlamo blakusparādību pieaugumu, ja tos lieto vienlaikus ar Yselty.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Nav pierādīts, ka linzagolikss kopā ar ABT vai bez tās nodrošina kontracepciju. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras ir pakļautas grūtniecības riskam, ārstēšanas laikā ar Yselty jālieto efektīvi nehormonāli kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par linzagoliksa lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka linzagoliksa iedarbība grūtniecības sākumā var palielināt agrīnas grūtniecības pārtraukšanās risku (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā farmakoloģisko iedarbību, nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz grūtniecību.

Yselty ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja grūtniecība tiek apstiprināta, ārstēšana jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par linzagoliksa izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nav zināms, vai linzagolikss/tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Ysely ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ysely neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ysely tika pētīts 1605 pacientēm pivotālos kontrolētos pētījumos līdz 6 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos tika iekļautas patientes ar dzemdes fibroīdu, kā arī patientes ar endometriozi ar īslaicīgu un ilgstošu slimību.

Šajā sadaļā aprakstītie drošuma dati atspoguļo Ysely iedarbību četros pivotālajos 3. fāzes pētījumos. Visbiežākās blakusparādības, par kurām ziņots pivotālajos 3. fāzes klīniskajos pētījumos dzemdes fibroīdu ārstētajā populācijā, bija karstuma viļņi un galvassāpes, par kurām tika ziņots biežāk, lietojot lielākas devas, un retāk, lietojot ABT vienlaikus (ko dēvē par “ar ABT”). Par karstuma viļņiem ziņoja attiecīgi 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % un 31 % sieviešu, kuras ārstēja ar 100 mg ABT, 200 mg ABT, 100 mg un 200 mg ABT. Līdzīgi par galvassāpēm tika ziņots biežāk, lietojot lielākas devas, un tās samazinājās, lietojot ABT (attiecīgi 1,4 %, 2,4 %, 4 % un 6,2 %, lietojot 100 mg ar ABT, 200 mg ar ABT, 100 mg un 200 mg).

Visbiežākās blakusparādības, par kurām ziņots endometriozes populācijā, kas tika ārstēta ar ieteicamo 200 mg devu ar ABT, bija karstuma viļņi (6,3%) un galvassāpes (5,7%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar linzagoliksi, tiek ziņots, pamatojoties uz apkopotiem datiem no diviem 3. fāzes pivotāliem pētījumiem par dzemdes fibroīdiem (ietvēra 828 patientes, kuras saņēma linzagoliksi, un 209 patientes, kuras saņēma placebo) un no diviem 3. fāzes pivotāliem pētījumiem par endometriozi (ietvēra 379 patientes, kuras saņēma linzagoliksi, un 189 patientes, kuras saņēma placebo) līdz 6 mēnešiem. Tās ir apkopotas 1. tabulā tālāk.

Nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas 1. tabulā, ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma un MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums definēts: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

1. tabula. Pivotālo klīnisko pētījumu nevēlamās zāļu blakusparādības

	Linzagolikss 100 mg	Linzagolikss 100 mg ar ABT	Linzagolikss 200 mg	Linzagolikss 200 mg ar ABT
Psihiskie traucējumi				
Bieži	Garastāvokļa traucējumi ^{a/*}	Garastāvokļa traucējumi ^{a/*} Pavājināta dzimumtieksme	Garastāvokļa traucējumi ^{a/*} Pavājināta dzimumtieksme	Garastāvokļa traucējumi ^{a/*}
Retāk	Pavājināta dzimumtieksme			Pavājināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi				
Bieži	Galvassāpes	Galvassāpes	Galvassāpes	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Ļoti bieži	Karstuma viļņi		Karstuma viļņi	
Bieži		Karstuma viļņi		Karstuma viļņi
Retāk	Hipertensija	Hipertensija	Hipertensija	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Bieži		Slikta dūša/vemšana Sāpes vēdera augšdaļā	Slikta dūša/vemšana Aizcietējums	Slikta dūša/vemšana
Retāk	Sāpes vēdera augšdaļā		Sāpes vēdera augšdaļā	Aizcietējums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Bieži	Hiperhidroze		Hiperhidroze Svīšana naktī	
Retāk	Svīšana naktī			Svīšana naktī
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Bieži	Artralģija	Samazināts kaulu minerālais blīvums*	Artralģija Samazināts kaulu minerālais blīvums*	
Retāk	Samazināts kaulu minerālais blīvums*			Artralģija Samazināts kaulu minerālais blīvums*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				
Bieži	Asiņošana no maksts ^{b/*} Sāpes iegurnī Menstruālās asiņošanas izmaiņas ^{c/*}	Asiņošana no maksts ^{b/*} Sāpes iegurnī	Asiņošana no maksts ^{b/*} Sāpes iegurnī Vulvovagināls sausums	Asiņošana no maksts ^{b/*} Sāpes iegurnī Menstruālās asiņošanas izmaiņas ^{c/*}
Retāk	Vulvovagināls sausums	Vulvovagināls sausums Menstruālās asiņošanas izmaiņas ^{c/*}	Menstruālās asiņošanas izmaiņas ^{c/*}	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Bieži	Astēnija			
Retāk			Astēnija	Astēnija

ABT: estradiols 1 mg un noretisterona acetāts 0,5 mg tablete vienreiz dienā

*Sīkāku informāciju skatīt 4.4. un/vai 4.8. apakšpunktā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

^aGarastāvokļa traucējumi ietver ziņojumus par garastāvokļa svārstībām, ietekmi uz labilitāti, emocionāliem traucējumiem, aizkaitināmību, garastāvokļa pārmaiņām, trauksmi, panikas lēkmēm, nervozitāti, depresiju, nomāktu garastāvokli.

^bVaginālā asiņošana ietver ziņojumus par asiņošanu no maksts, metrorāģiju, menorāģiju, menometrorāģiju un dzemdes

asiņošanu.

*Menstruālās asiņošanas izmaiņas ietver ziņojumus par aizkavētu menstruāciju, neregulāras menstruācijas un amenoreju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Garastāvokļa traucējumi

Visbiežāk novērotās garastāvokļa traucējumu nevēlamās blakusparādības bija ziņojumi par garastāvokļa svārstībām, par ko tika ziņots līdz 2,5 % pacientu visās linzagoliksa devu grupās. Par ietekmi uz labilitāti un trauksmi ziņoja 0,6 % pacientu, kuri lietoja linzagoliksu. Par trauksmi ziņoja tikai 200 mg grupā ar ABT vai bez tās. Ziņojumi par depresiju un nomāktu garastāvokli bija reti. 2. vai 3. fāzes klīniskajos pētījumos ne vairāk kā 2 pacienti no katras linzagoliksa terapijas grupas ziņoja par depresiju vai nomāktu garastāvokli. Konkrētus ieteikumus skatīt 4.4. apakšpunktā.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Tika ziņots par asimptomātisku aknu enzīmu, galvenokārt alanīna un aspartāta transamināzes (ALAT un ASAT), līmeņa paaugstināšanos. Lielākajā daļā gadījumu paaugstināšanās pakāpe bija zema un, turpinot ārstēšanu, parasti normalizējās. ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu skaits linzagoliksa grupās bija mazāks par 3 %. Aptuveni 1 % pētāmo personu ALAT/ASAT līmenis paaugstinājās vismaz 3 reizes virs NAR, un lielākais pieaugums tika ziņots, lietojot linzagoliksu 200 mg vai 200 mg ar ABT. Vienlaicīga bilirubīna līmeņa paaugstināšanās netika novērota. Konkrētus ieteikumus skatīt 4.4. apakšpunktā.

Kaulu minerālā blīvuma izmaiņas

Populācija, kurai tika ārstēti dzemdes fibroīdi

Linzagoliksa ietekmi uz KMB novērtēja, veicot DXA skenēšanu. Divos 3. fāzes klīniskajos pētījumos tika novērotas no devas un laika atkarīgas KMB izmaiņas. Vienlaicīga ABT mazināja KMB zudumu.

KMB izmaiņas bija visizteiktākās, lietojot 200 mg devu; pēc sešiem ārstēšanas mēnešiem 55 % un 4 % pacientu novēroja mugurkaula jostas daļas KMB samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, attiecīgi par > 3 % un > 8 %.

Pēc 12 mēnešu ilgas ārstēšanas ar linzagoliksu 100 mg, 100 mg ar ABT un 200 mg ar ABT, vidējais mugurkaula jostas daļas KMB samazinājums > 3 % un > 8 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tika novērots attiecīgi 38 % un 7 %, 16 % un 0 % un 27 % un 1 % pacientu.

Populācija, kurai tika ārstēta endometrioze

Pēc 6 mēnešu ilgas ārstēšanas ar ieteicamo linzagoliksa devu 200 mg ar ABT, vidējais mugurkaula jostas daļas KMB samazinājums > 3 % un > 8 % tika novērots attiecīgi 14 % un 0 % pacientu. Pēc 12 mēnešu ilgas ārstēšanas ar linzagoliksu 200 mg ar ABT, vidējais mugurkaula jostas daļas KMB samazinājums > 3 % un > 8 % tika novērots attiecīgi 27 % un 2 % pacientu (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Pacientu daļa ar mugurkaula jostas daļas KMB izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli > 3 % un > 8 % pēc 6 mēnešu un 12 mēnešu ārstēšanas PRIMROSE 1 un 2 un EDELWEISS 3 un 6

	PRIMROSE 1 un 2				EDELWEISS 3 un 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg ar ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg ar ABT	Linzagolix 200 mg ar ABT
6 ārstēšanas mēneši					
Pacientu procentuālā attiecība (%) ar KMB CfB > 3 % / > 8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 ārstēšanas mēneši					
Pacientu procentuālā attiecība (%) ar KMB CfB > 3 % / > 8 %	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

ABT: estradiols 1 mg un noretisterona acetāts 0,5 mg tablete vienreiz dienā, CfB: izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

* Linzagolikss 200 mg tika pētīts līdz 6 mēnešiem

6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām gan populācijā ar dzemdes fibroīdiem, gan endometriozi novēroja KMB palielināšanos, kas liecina par daļēju atveseļošanos. Konkrētus ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā. Sīkāku informāciju par KMB samazināšanos skatīt 5.1. apakšpunktā.

Asiņošana no maksts

Ārstēšanas laikā ar linzagoliksi ziņots par asiņošanu no maksts (tostarp ziņojumi par asiņošanu no maksts, dzemdes asiņošanu, metrorāģiju, menorāģiju un menometrorāģiju). Pētījumos par dzemdes fibroīdiem visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija asiņošana no maksts, metrorāģija un menorāģija, par kurām ziņots attiecīgi 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) un 5 (0,6 %) ar linzagoliksi ārstēto pacientu. Par vaginālu asiņošanu biežāk ziņots pacientiem grupā, kuri saņēma 100 mg un 200 mg linzagoliksa ar ABT (līdz 2,4 %), salīdzinot ar grupām bez ABT (1 %). Par metrorāģiju tika ziņots 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) un 4 (1,9 %) pacientiem attiecīgi 100 mg, 100 mg ar ABT, 200 mg un 200 mg grupā ar ABT, un par menorāģiju tika ziņots attiecīgi 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) un 1 (0,5 %) pacientam linzagoliksa 100 mg, 100 mg ar ABT, 200 mg un 200 mg grupā ar ABT. Endometriozes pētījumos drošuma profils apstiprināja iepriekš aprakstītās atrades.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

Sievietēm, kuras vienlaikus lieto ABT, estrogēnu un progestīna pārdozēšana var izraisīt ar hormoniem saistītus simptomus, tostarp, bet ne tikai, sliktu dūšu, vemšanu, krūšu jutīgumu, sāpes vēderā, miegainību, nogurumu un asiņošanu, kas rodas, pārtraucot zāļu lietošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antigonadotropīnu atbrīvojošie hormoni, ATĶ kods: H01CC04.

Darbības mehānisms

Linzagoliks ir selektīvs nepeptīdu gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) receptoru antagonists, kas inhibē endogēno GnRH signālu, hipofīzē konkurējot saistoties ar GnRH receptoriem, tādējādi modulējot hipotalāma-hipofīzes-gonādu asi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz hipofīzes un olnīcu hormoniem

Linzagoliksa lietošana izraisa no devas atkarīgu luteinizējošā hormona un folikulus stimulējošā hormona nomākumu, kas izraisa estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos asinīs.

Populācija, kurai tika ārstēti dzemdes fibroīdi

3. fāzes pētījumos pilnīgu estradiola līmeņa serumā (mediāni < 20 pg/ml) nomākumu 4 līdz 24 nedēļu laikā novēroja, lietojot linzagoliksu 200 mg. Daļēju nomākumu novēroja 4 līdz 52 nedēļas pēc linzagoliksa 100 mg, 100 mg ar vienlaicīgu ABT (ko dēvē par “ar ABT”) un 200 mg ar ABT, ar vidējo estradiola līmeni serumā diapazonā no 20 līdz 60 pg/ml. Progesterona līmenis saglabājās ≤ 3,1 ng/ml 83 % sieviešu, kuras 24 nedēļas saņēma 200 mg linzagoliksa, un 68 % sieviešu, kuras 52 nedēļas saņēma 100 mg linzagoliksa, un aptuveni 90 % sieviešu, kuras 52 nedēļas saņēma linzagoliksu 100 mg ar ABT vai 200 mg ar ABT.

Populācija, kurai tika ārstēta endometrioze

Vidējais estradiola līmenis serumā pētāmajām personām, kuras saņēma 200 mg un vienlaikus ABT, bija robežās no 20 līdz 60 pg/ml.

Sirds elektrofizioloģija

Vienā randomizētā, placebo un pozitīvi kontrolētā, atklātā, vienas devas krusteniskā, pilnīgā QTc pētījumā tika vērtēta linzagoliksa ietekme uz QTc intervālu. Četrdesmit astoņas veselas sievietes saņēma 200 mg linzagoliksa devu (terapeitiskā mērķa iedarbība), 700 mg linzagoliksa devu (supraterapeitiskā mērķa iedarbība), 400 mg moksifloksacīna devu (pozitīvā kontrole) vai placebo ar atbilstošu izvades no organisma periodu. Tika konstatēta nenožīmīga linzagoliksa 200 mg un 700 mg devu ietekme uz sirds ritma koriģētā QT intervāla pagarināšanos; maksimālais novērotais vidējais rādītājs 3 stundas pēc devas lietošanas bija attiecīgi 8,34 ms (90 % TI 6,44–10,23) un 9,92 ms (90 % TI 8,03–11,81). Ņemot vērā QTc intervāla pagarināšanās lielumu, turpmāko koncentrācijas ietekmes modelēšanu un QT apakšintervālu (JTpeakc), novērotā ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Lielākā paredzamā līdzsvara stāvokļa koncentrācija QT pētījumā tika noteikta veselām personām, un tā neatspoguļoja nesaistītā linzagoliksa iedarbības palielināšanos esošo traucējumu dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lipīdu parametru izmaiņas

Lipīdu līmeni tukšā dūšā (ABL, ZBL un kopējais holesterīns, kā arī triglicerīdi) novērtēja ik pēc trim mēnešiem, sākot no linzagoliksa terapijas sākuma līdz pat 3 mēnešiem pēc ārstēšanas. ZBL holesterīns, ABL holesterīns un triglicerīdi palielinājās visās linzagoliksa grupās (parasti mazāk par 15 % ZBL gadījumā un mazāk par 20 % triglicerīdu gadījumā), un pieaugums kopumā bija lielāks tikai linzagoliksa režīmiem. Šo pieaugumu varēja novērot no 12. nedēļas, un lipīdu rādītāji kopumā bija stabilizējušies pēc 52 ārstēšanas nedēļām. Pēc linzagoliksa lietošanas pārtraukšanas lipīdu līmenis 12 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas liecināja par atgriešanos sākotnējā līmenī, bet joprojām saglabājās neliels paaugstināts attiecībā pret sākotnējo līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Populācija, kurai tika ārstēti dzemdes fibroīdi

Yselty efektivitāte tika novērtēta divos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos un placebo kontrolētos pētījumos PRIMROSE 1 un PRIMROSE 2, kuros piedalījās attiecīgi 511 un 501 sieviete. PRIMROSE 1 pētījums tika veikts ASV, bet PRIMROSE 2 pētījums tika veikts galvenokārt Eiropā, un aptuveni 10 % pētāmo personu bija no ASV. Pētījumu dizains būtībā bija līdzīgs ar 52 ārstēšanas nedēļām un 24 nedēļu novērošanu pēc ārstēšanas beigām. Nav datu par efektivitāti vai drošumu ārstēšanas laikā ilgāk par 52 nedēļām.

Atbilstošajām pacientēm bija smaga menstruālā asiņošana (HMB: > 80 ml menstruālo asiņu zudums [MBL]/cikls) un miomatoza dzemde ar vismaz vienu fibroīdu ≥ 2 cm, kas apstiprināts ar ultraskaņu, un bez miomas > 12 cm. MBL tika mērīts, izmantojot sārmaina hematīna metodi.

Sieviešu vidējais vecums bija 42 gadi (diapazonā no 20 līdz 58), un vidējais ķermeņa masas indekss bija 29,9 kg/m² (diapazonā no 16,8 līdz 58,6). Aptuveni 34,5 % sieviešu bija melnās, 63,5 % bija baltās rases un 2 % bija citas rases. Visbiežāk novērotie simptomi papildus HMB bija sāpes vēderā (67,9 % sieviešu), spiediens vēderā (52,5 %), menstruācijas, kas ilgst vairāk nekā parasti (50,4 %), sāpes muguras lejasdaļā (50,2 %), biežāka urinēšana (34,5 %) un sāpes dzimumakta laikā (27,7 %). Mediānais dzemdes tilpums bija 241 cm³ (diapazonā no 32 līdz 2075 cm³), un mediānais fibroīdu tilpums bija 53 cm³ (diapazonā no 0 līdz 1142 cm³). Gandrīz visām sievietēm (99,7 %) bija vismaz viens fibroīds ≥ 2 cm garumā un 97,5 % bija FIGO klasifikācija no 1 līdz 6.

Pacientes tika randomizētas vienā no 5 ārstēšanas veidiem: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg kopā ar ABT (estradiols 1 mg/ noretisterona acetāts 0,5 mg, ko dēvē par “ar ABT”) vai Yselty 200 mg kopā ar ABT — visi tika lietoti vienu reizi dienā. Pēc 24 nedēļām pacientes, kuras tika randomizētas placebo grupā vai Yselty 200 mg grupā, pārgāja uz Yselty 200 mg grupu ar ABT, izņemot PRIMROSE 1, kur 50 % placebo grupā turpināja lietot placebo līdz 52 nedēļām.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcija, kas tika definēta kā $MBL \leq 80$ ml un ≥ 50 % samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni pēdējo 28 dienu laikā pirms 24. nedēļas. Ārstēšana ar Yselty kopā ar ABT vai bez tās 24. nedēļā nodrošināja lielāku to sieviešu īpatsvaru, kurām bija samazināts MBL, salīdzinot ar placebo. Atbildes reakciju procentuālais skaits bija attiecīgi 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % un 75,5 % Yselty 100 mg, 100 mg ar ABT, 200 mg un 200 mg ar ABT, attiecīgi PRIMROSE 1 un 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % un 93,9 % attiecīgi PRIMROSE 2 (3. tabula). 52. nedēļā PRIMROSE 1 pētījumā atbildes reakcija bija attiecīgi 57,4 %, 79,9 % un 87,9 %, lietojot Yselty 100 mg, 100 mg ar ABT un 200 mg ar ABT, un attiecīgi 53,2 %, 91,3 % un 91,6 % PRIMROSE 2 pētījumā.

3. tabula. Pacientes ar atbildes reakciju (sievietes ar samazinātu menstruālo asiņu zudumu) pēc 24 nedēļām

Pētījums	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Ārstēšana	Placebo	Yselty				Placebo	Yselty			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Pacientu ar atbildes reakciju procentuālā daļa (95 % TI) ^{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)

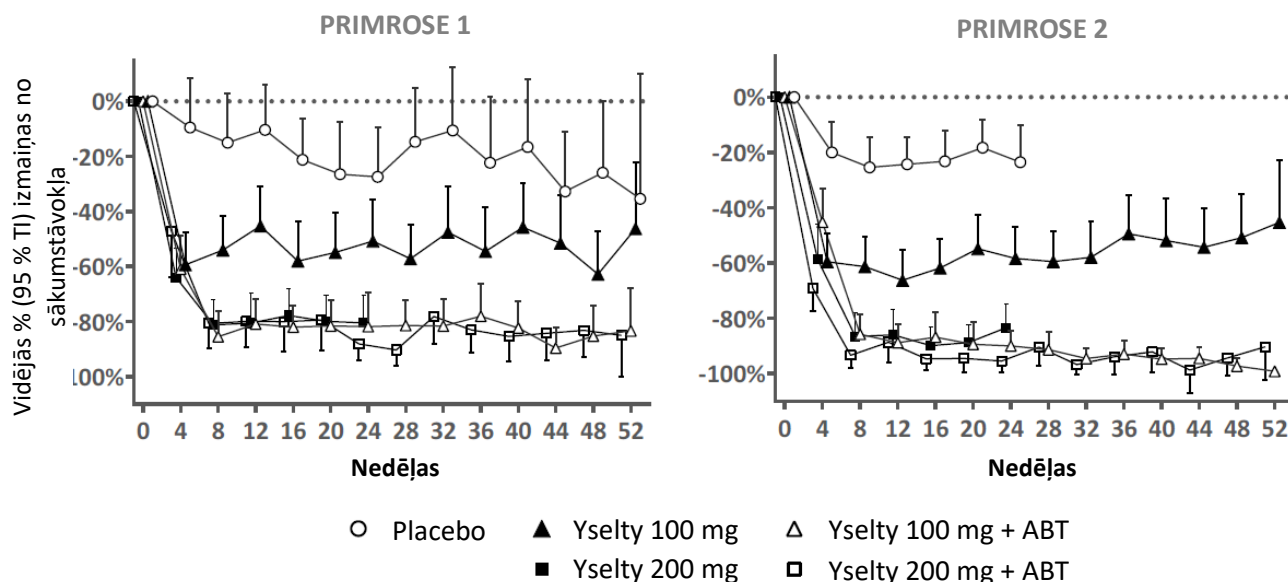
¹ Pacienti ar atbildes reakciju bija sievietes ar ≤ 80 ml MBL un ≥ 50 % samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni

² Clopper-Pearson 95 % TI. p vērtības $\leq 0,003$ izredžu attiecībai pret placebo no Cochran-Mantel-Haenszel testa ar rasi kā stratifikācijas faktoru.

ABT: estradiols 1 mg/noretisterona acetāts 0,5 mg

Vidējais MBL procentuālais samazinājums laika gaitā ir parādīts 1. attēlā. Ārstējot ar Yselty 100 mg, maksimālais efekts bija apmēram 60 % MBL samazināšanās par 4 nedēļām. Ārstēšana ar Yselty 100 mg ar ABT vai 200 mg ar ABT vai bez tās sasniedza maksimālo efektu, proti, MBL samazinājumu par aptuveni 80–95 % 8 nedēļās. Šie samazinājumi saglabājās līdz pat 52 nedēļām.

1. attēls. Menstruālā asins zuduma vidējās izmaiņas procentos katrā 28 dienu periodā līdz 52. nedēļai



Abos 3. fāzes pivotālos pētījumos pēc 24 nedēļām novēroja sekundāro mērķa kritēriju uzlabojumu Yselty devas grupās, salīdzinot ar placebo (4. tabula), tostarp lielāku to sieviešu īpatsvaru, kuras sasniedza amenoreju, samazinātu sāpju rādītājus, augstāku hemoglobīna līmeni anēmiskiem pacientiem (< 12 g/dl pētījuma sākumā) un paaugstinātu ar veselību saistītu dzīves kvalitātes vērtējumu. Šie uzlabojumi bija izteiktāki ar Yselty 200 mg (ar vai bez ABT) un Yselty 100 mg ar ABT salīdzinājumā ar Yselty 100 mg.

Sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanās pēc 24 nedēļām kopumā saglabājās pēc 52 nedēļām Yselty 100 mg grupā ar ABT un bez tās un Yselty 200 mg grupā ar ABT. Dzemdes un fibroīdu apjoms pēc 24 nedēļām ievērojami un konsekventi samazinājās tikai Yselty 200 mg grupā bez ABT. Pētījumos PRIMROSE 1 un 2 dzemdes tilpums attiecīgi samazinājās par 31 % un 43 %, bet fibroīdu tilpums samazinājās par 43 % un 49 %. Vidējais dzemdes un fibroīdu tilpums palielinājās līdz sākotnējam tilpumam, kad ABT tika pievienota pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas ar Yselty 200 mg bez ABT.

4. tabula. Sekundārie mērķa kritēriji pēc 24 nedēļām

Pētījums	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Ārstēšana	Placebo	Yselty				Placebo	Yselty			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Sieviešu īpatsvars ar amenoreju (95 % TI) 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)
Hemoglobīna līmeņa vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa — 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)
Aprēķinātās vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa sāpju skalā (95 % TI) 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)
Aprēķinātā vidējā dzemdes tilpuma attiecība pret sākumstāvokli (95 % TI)	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)
Aprēķinātā vidējā fibroīdu tilpuma attiecība pret sākumstāvokli (95 % TI)	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)
Aprēķinātās vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa HRQL skalā (95 % TI) 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)

Amenoreja tika definēta kā menstruālo asiņu klātbūtnes neesamība, ko nosaka ar sārmainā hematīna metodi (neietverot smērēšanas vai MBL < 1 līdz 3 ml), 35 dienas un līdz ārstēšanas beigām līdz 24 nedēļām.

² Sievietēm ar sākotnējo anēmiju (hemoglobīns < 12 g/dl), n apzīmē sieviešu skaitu ar netrūkstošiem datiem 24 nedēļās

³ Sāpes tika novērtētas, izmantojot 0 līdz 10 skaitlisko novērtēšanas skalu (NRS).

⁴ Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes (HRQL) rādītājs ir daļa no apstiprinātās dzemdes fibroīdu simptomu — dzīves kvalitātes (UFS-QoL) anketas. Vērtējums ir no 0 līdz 100, un augstāks vērtējums norāda uz labāku dzīves kvalitāti saistībā ar veselību. Sākotnējais rādītājs bija aptuveni 40.

ABT estradiols 1 mg/noretisterona acetāts 0,5 mg; SN standartnovirze; TI ticamības intervāls

Kaulu minerālais blīvums

KMB tika novērtēts, izmantojot DXA skenēšanu pētījuma sākumā, ārstēšanas laikā (24. un 52. nedēļā) un 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām (76. nedēļā). PRIMROSE 1 un PRIMROSE 2 pētījumos netika iekļauti pacienti ar būtisku osteoporozes risku, kuriem anamnēzē ir vai ir konstatēta osteoporoze vai cita metaboliska kaulu slimība.

Vidējais KMB samazinājums procentos, ko novēroja 24 un 52 nedēļās, bija atkarīgs no devas un laika un to samazināja vienlaicīga ABT (5. tabula).

Pēc 24 nedēļām visizteiktākās KMB izmaiņas bija sievietēm, kurām bija pilnīga estradiola nomākšana ar Yselty 200 mg devu (3,70 %). Šo shēmu neturpināja lietot ilgāk par 6 mēnešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Izmaiņas bija mazāk izteiktas sievietēm, kuras saņēma citus ārstēšanas režīmus: 1,99 %, lietojot Yselty 100 mg, 0,96 %, lietojot Yselty 100 mg ar ABT, un 1,13 %, lietojot Yselty 200 mg ar ABT.

Pēc 52 nedēļām vidējās procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, liecināja par samazinātu KMB zuduma ātrumu: 2,36 %, lietojot Yselty 100 mg, 0,93 %, lietojot Yselty 100 mg kopā ar ABT, un 1,61 %, lietojot Yselty 200 mg kopā ar ABT. Terapijas izraisītais KMB zudums šajā populācijā, ko uzskata par klīniski nozīmīgu, nav labi noteikts, un tas būs atkarīgs no katras sievietes, bet kopumā KMB zaudējumi aptuveni 3 % vai vairāk ir jāpārskata un rūpīgi jāuzrauga. Novērtējot katras sievietes KMB zudumu, kā arī ieguvumu un risku, ko rada ārstēšanas turpināšana, ir svarīgi ņemt vērā katras sievietes sākotnējo KMB, vecumu un vispārējo osteoporozes riska profilu.

24 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas vairumam pacientu bija pilnīga vai daļēja mugurkaula jostas daļas KMB atjaunošanās: 53 %, 52 % un 64 % lietojot attiecīgi Yselty 100 mg, 100 mg ar ABT un 200 mg ar ABT pētījumā PRIMROSE 1 un 59 %, 80 % un 67 %, lietojot Yselty 100 mg, 100 mg ar ABT un 200 mg ar ABT pētījumā PRIMROSE 2.

Pašlaik nav zināms KMB zuduma apjoms un biežums pēc 12 mēnešiem, ārstējot sievietes.

5. tabula. Vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa (CfB) mugurkaula jostas daļas KMB pēc 24 un 52 nedēļu ārstēšanas PRIMROSE 1 un 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24 ārstēšanas nedēļas					
Pacientu skaits	130	121	122	138	127
Vidējais procentuālais CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
(95 % TI)	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 ārstēšanas nedēļas					
Pacientu skaits	19	93	84	-	97
Vidējais procentuālais CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
(95 % TI)	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Yselty 200 mg iedarbību pētīja līdz 6 mēnešiem.

** Placebo lietoja līdz 12 mēnešiem pētījumā PRIMROSE 1.

Populācija, kurai tika ārstēta endometrioze

Yselty efektivitāte tika novērtēta vienā 3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā un placebo kontrolētā pētījumā Edelweiss 3, kurā piedalījās 484 sievietes, kuras tika ārstētas līdz 6 mēnešiem. No tām 356 sievietes turpināja dalību pagarinājuma pētījumā Edelweiss 6, saņemot vēl 6 mēnešus ilgu ārstēšanu. 6 mēnešu ilgā pēcārstēšanas novērošanā, kurā zāles netika lietotas, tika novērtēta zāļu efektivitātes noturība ilgtermiņa ārstēšanas gadījumā.

Šis pētījums tika veikts galvenokārt Eiropā, un aptuveni 10 % pētāmo personu bija no ASV.

Atbilstošās pacientes bija sievietes pirmsmenopauzes periodā vecumā no 18 līdz 49 gadiem (ieskaitot) ar ķirurģiski apstiprinātu iegurņa endometriozi un ar vidēji smagām līdz smagām endometriozes izraisītām sāpēm (EAP).

Sieviešu vidējais vecums bija 34,9 gadi, un vidējais ķermeņa masas indekss bija 24,27 kg/m² (diapazonā no 17,4 līdz 52,8). Aptuveni 98,6 % dalībnieču bija baltās rases pārstāves.

Vidējais (SD) laiks kopš endometriozes medicīniskās diagnozes noteikšanas bija 5,20 (4,24) gadi. Visbiežāk ziņotie simptomi, izņemot sāpes iegurnī, bija dispāreūnija (88,0 %), dishēzija (51,0 %) un dizūrija (26 %). Sākotnēji 30 % pacienšu bija adenomioze un 18,2 % bija rektovagināli endometriozes mezgli.

Ziņots, ka lielākajai daļai pētījuma EDELWEISS 3 populācijās ir bijušas iepriekšējas operācijas/procedūras endometriozes ārstēšanai pirms iekļaušanas EDELWEISS pētījumos. Iepriekšējās medicīniskās ārstēšanas ietvēra pretsāpju līdzekļus iegurņa sāpēm, tostarp opioīdu lietošanu. Visbiežāk

ziņotās citas farmakoterapijas endometriozes ārstēšanai bija dienogests, hormonālie perorālie kontracepcijas līdzekļi un GnRH agonisti.

Pētāmās personas tika randomizētas vienā no 3 ārstēšanas grupām: placebo (N = 162), Ysely 75 mg (N = 160), Ysely 200 mg ar vienlaicīgu ABT (estradiols 1 mg/ noretisterona acetāts 0,5 mg, ko dēvē par “ar ABT”) (N = 162) – visi tika lietoti vienu reizi dienā. Pētāmās personas, kuras uzsāka dalību pagarinājuma pētījumā uz vēl 6 mēnešiem, palika tai pašā ārstēšanas režīmā, ja iepriekš bija 75 mg vai 200 mg ar ABT grupā, bet pētāmās personas, kuras iepriekš bija randomizētas placebo grupā, tika atkārtoti randomizētas attiecībā 1/1, lai saņemtu Ysely 75 mg vai Ysely 200 mg ar ABT. Pēc tam visām pētāmajām personām bija papildu 6 mēnešus ilgs pēcārstēšanas novērošanas periods bez zālēm, lai novērtētu zāļu efektivitātes noturību ilgtermiņā.

Divi primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija klīniski nozīmīga dismenorejas (DYS) un nemenstruālo iegurņa sāpju (NMPP) samazināšanās pēdējās 28 randomizētās ārstēšanas dienās līdz 3. mēneša vizītei, kā arī stabila vai samazināta pretsāpju līdzekļu lietošana. Tie tika definēti kā sāpju samazinājums par 1,10 vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējām sāpēm dismenorejas gadījumā, un samazinājums par 0,80 vai vairāk no sākotnējām sāpēm nemenstruālu iegurņa sāpju gadījumā, abas mērot verbālajā vērtēšanas skalā (VRS) no 0 (bez sāpēm) līdz 3 (spēcīgas sāpes), izmantojot elektronisko dienasgrāmatu.

Ārstēšana ar Ysely 200 mg ar ABT uzrādīja statistiski nozīmīgu abu primāro DYS un NMPP mērķa kritēriju samazināšanos ar stabilu vai samazinātu pretsāpju līdzekļu lietošanu (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. DYS un NMPP samazinājums (VRS) 3., 6. un 12. mēnesī – pacienšu ar atbildes reakciju analīze (Edelweiss 3, FAS un Edelweiss 6, TEAS)

Pētījums	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	3. mēnesis		6. mēnesis		12. mēnesis
Ārstēšana	Placebo	LGX 200 mg + ABT	Placebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
Nobs	159	156	115	122	111
Pacientes ar atbildes reakciju DYS gadījumā					
Pacientu ar atbildes reakciju procentuālā daļa	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR, salīdzinot ar placebo	-	8,80	-	12,98	-
97,5 % TI	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Pacientes ar atbildes reakciju NMPP gadījumā*					
Pacientu ar atbildes reakciju procentuālā daļa	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR, salīdzinot ar placebo	-	2,01	-	2,13	-
97,5 % TI	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = papildu terapija; DYS = dismenoreja; LGX = linzagolikss; NMPP = nemenstruālas sāpes iegurņā; VRS = verbāla novērtējuma skala; Nobs = pacientu ar novērotiem datiem šajā laika punktā; OR = izredžu attiecība; TI = ticamības intervāls.

*Samazinājums 1,1 (attiecīgi 0,8) attiecībā uz DYS (resp. NMPP) vidējā iegurņa sāpju rādītājā pēdējo 28 dienu laikā pirms 3. mēneša vai lietošanas pārtraukšanas, kā arī stabila vai samazināta pretsāpju līdzekļu lietošana endometriozes ārstēšanai tajās pašās kalendārjās dienās.

Statistiski nozīmīgs samazinājums tika novērots šādos sekundārajos mērķa kritērijos pēc 6 mēnešiem LGX 200 mg + ABT grupā, salīdzinot ar placebo: DYS (VRS), NMPP (VRS), dishēzija (NRS),

vispārējās iegurņa sāpes, OPP (NRS) un spēja veikt ikdienas aktivitātes, kas tika izmērīta, izmantojot EHP-30 sāpju dimensiju, skatīt 7. tabulu.

7. tabula. Sekundāro mērķa kritēriju 6. mēnesī analīzes kopsavilkums

Mērķa kritēriji	Placebo (N = 162)	LGX 200 mg + ABT (N = 162)	
	LSM (95 % TI)	LSM (95 % TI)	Atšķ. ar PBO (97,5 % TI)
CfB DYS gadījumā (VRS)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
CfB NMPP gadījumā (VRS)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
CfB dishēzijas gadījumā (NRS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
CfB OPP gadījumā (NRS)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
CfB EHP-30 sāpju dimensijā	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

CfB = izmaiņas no sākumstāvokļa; DYS = dismenoreja; NMPP = nemenstruālas sāpes iegurnī; NRS = skaitliskā novērtējuma skala; OPP = vispārējās iegurņa sāpes; VRS = verbāls novērtējums; EHP-30 = Endometrioze veselības profils-30; LGX = linzagolikss; LSM = mazākā kvadrāta vidējā vērtība

Rezultāti tika aprēķināti kā vidējais ikdienas novērtējums pēdējās 28 dienās pirms 6. mēneša vai zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Efektivitātes noturība tika novērtēta linzagoliksa 200 mg ar ABT grupā, jo šīs pētāmās personas turpināja lietot to pašu dozēšanas shēmu no 6. līdz 12. mēnesim.

Kaulu minerālais blīvums

KMB tika novērtēts, izmantojot DXA skenēšanu pētījuma sākumā, ārstēšanas laikā (6. un 12. mēnesī) un 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Šajos pētījumos netika iekļautas pētāmās personas ar būtisku osteoporozes risku, kurām anamnēzē ir vai ir konstatēta osteoporozē vai cita metaboliska kaulu slimība.

Lietojot ieteikto devu shēmu 200 mg linzagoliksa ar ABT, mugurkaula jostas daļas KMB vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni 6. mēnesī bija -0,79 %. Pētāmajām personām ar pieejamiem DXA rādītājiem sākotnējā stāvoklī un 12. mēnesī vidējās procentuālās izmaiņas, kas atbilst šim periodam, bija -1,10 % (8. tabula).

8. tabula. Vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa (CfB) mugurkaula jostas daļas KMB pēc 6 mēnešiem un 12 mēnešiem

	EDELWEISS 3 un 6	
	Placebo N = 162	LGX 200 mg + ABT N = 162
6 ārstēšanas mēneši		
Pētāmo personu skaits	123	132
Vidējais procentuālais CfB	0,77	-0,79
95 % TI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 ārstēšanas mēneši		
Pētāmo personu skaits	-	86
Vidējais procentuālais CfB	-	-1,10
95 % TI	-	-1,79; -0,41

LGX = linzagolikss

CfB = izmaiņas no sākumstāvokļa

Ietekme uz endometriju

Endometrija biopsijas tika veiktas pacientu apakšgrupā pētījuma sākumā, 24. nedēļā un 52. nedēļā kā daļa no drošuma novērtējuma 3. fāzes pētījumos. Rezultāti nerādīja nekādas bažas par drošumu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Yselty visās pediatriskās populācijas apakšgrupās endometriozes un dzemdes leiomiomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas 100 mg vai 200 mg devas iekšķīgas lietošanas linzagolikss ātri uzsūcas, un C_{max} rodas aptuveni 2 stundas pēc lietošanas. Linzagoliksam ir devas lineāra farmakokinētika, un līdzsvara stāvoklī nav būtiskas uzkrāšanās.

Linzagoliksa (200 mg) lietošana kopā ar treknu maltīti, šķiet, aizkavēja un nedaudz samazināja maksimālo koncentrāciju plazmā, kas sakrita ar aizkavētu kuņģa iztukšošanos pēc trekas maltītes, bet neietekmēja iedarbības apjomu. To neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Izkliede

Linzagolikss izteikti saistījās (> 99 %) ar plazmas olbaltumvielām, īpaši ar albumīnu, un nesadalījās eritrocītos. Izklijes tilpums (V_d/F) pēc 7 secīgām 100 mg vai 200 mg linzagoliksa iekšķīgās lietošanas dienām bija 11,067 l (CV: 20,4 %) un 11,178 l (CV: 11,8 %).

Biotransformācija

Metabolītu profilēšana un linzagoliksa identifikācija, kvantitatīvi nosakot līdz pat 7 metabolītiem plazmā, urīnā un fēcēs. Galvenā cilvēka plazmas profila sastāvdaļa bija neizmainīts linzagolikss. Līdzīgi linzagolikss bija dominējošais elements urīnā un viens no galvenajiem komponentiem fēcēs. Visu plazmas metabolītu kopējā iedarbība bija mazāka par 10 % no kopējās linzagoliksa iedarbības.

Eliminācija

Pēc vairākām linzagoliksa devām linzagoliksa $t_{1/2}$ bija aptuveni 15 stundas. Linzagolikss galvenokārt tika izvadīts ar urīnu, un aptuveni viena trešdaļa tika izvadīta ar fēcēm. Pēc vairāku linzagoliksa 100 mg un 200 mg devu ievadīšanas linzagoliksa ģeometriskais vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) bija 0,522 l/h (CV: 20,1 %) un 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

Īpašas populācijas

Populācijas FK analīze liecina, ka vecumam nav nozīmīgas ietekmes uz linzagoliksa iedarbību. Analīze liecināja, ka melnādainajiem indivīdiem CL/F līmenis samazinājās par 22,5 %, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem; tomēr linzagoliksa drošuma profils starp melnādainajiem un baltās rases pārstāvjiem bija līdzīgs.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, tika konstatēts, ka ķermeņa masa ietekmē linzagoliksa FK. Tika prognozēts, ka CL/F pacientiem, kuri sver 52,7 kg (5. procentile), būs par aptuveni 19,2 % mazāks, un pacientiem, kuri sver 112 kg (95. procentile) — par aptuveni 42 % lielāks nekā pacientiem, kuri sver 70 kg. Tomēr 3. fāzes pivotālo pētījumu datu apakšgrupu analīzes neliecināja par klīniski nozīmīgām atšķirībām attiecībā uz drošumu un efektivitāti, un devas pielāgošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Klīniskais pētījums tika veikts sievietēm ar aknu darbības traucējumiem (viegli pēc Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas A grupa, vidēji smagi: Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas B grupa un smagi: Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas C grupa) pētījumā pēc vienas 200 mg linzagoliksa devas

ievadīšanas netika konstatēta būtiska ietekme uz kopējo linzagoliksa iedarbību plazmā. Nesaistīto linzagoliksa frakciju neietekmēja viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi; pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama Yselty devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Yselty nedrīkst lietot sievietēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas C grupa), jo tika reģistrēta 2 līdz 3 reizes augstāka nesaistītā linzagoliksa vidējā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Klīniskajā pētījumā, kas veikts sievietēm ar nieru darbības traucējumiem (vieglu, vidēji smagu, smagu un -beigu stadijas nieru slimību), kurā tika novērtēts glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ), izmantojot kreatīna klīrensu, netika atklāta būtiska ietekme uz kopējo plazmas linzagoliksa iedarbību pēc vienas 200 mg linzagoliksa devas ievadīšanas. Nesaistītā plazmas linzagoliksa C_{max} , AUC_{0-t} un AUC_{0-inf} vērtība palielinājās par 30 %, 32 % un 33 % sievietēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Tā kā nevar izslēgt potenciālas bažas par drošumu ilgstošas lietošanas gadījumā, zāļu parakstītājiem ieteicams uzraudzīt blakusparādības sievietēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Yselty nedrīkst lietot sievietēm ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā, jo tika novērota aptuveni 1,5 reizes (ar vidēji smagiem) un 2 reizes (ar smagiem nieru darbības traucējumiem un NSTS) lielāka nesaistītā linzagoliksa vidējā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Pateicoties tā darbības mehānismam, linzagoliks novērsa apaugļošanas un samazināja implantāciju žurku auglības pētījumos un izraisīja embrija-augļa mirstību, pilnīgu metiena zudumu vai grūtniecības pārtraukšanu žurkām un trušiem embrija-augļa pētījumos.

Pētījumos ar žurkām nav novērota teratogēna iedarbība un nelabvēlīga ietekme uz prenatalo un postnatalo attīstību.

Galvenajos embrija attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem tika pierādīts, ka 100 mg/kg un 3 mg/kg linzagoliksa devas līmeņi bija nenovērotās nevēlamās ietekmes līmenis (NOAEL) attiecībā uz reproduktīvo funkciju un embrija-augļa attīstību (atbilstoši attiecīgi 5,9 un 0,004 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC).

Laktācija

Tika pierādīts, ka linzagoliks izdalās žurku pienā. Līdz 96 stundām pēc zāļu ievadīšanas radioaktivitātes koncentrācija pienā bija zemāka nekā plazmā (mazāk nekā 0,3 reizes).

Mutagenitāte

Standarta *in vitro* un *in vivo* testu sērijā netika konstatēti nekādi pierādījumi par zāļu mutagēno vai klīniski nozīmīgo genotoksisko potenciālu.

Kancerogenitāte

26 nedēļu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēnām Tg RasH2 pelēm tika novērtētas linzagoliksa kancerogēnās īpašības. Nebija pierādījumu par linzagoliksa izraisītu kancerogenitāti līdz lielākajai devai 500 mg/kg (kas atbilst 13,2 reizes lielākai par maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem, pamatojoties uz AUC).

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām tika novērota palielināta dzemdes endometrija adenokarcinomas sastopamība grupās ar vidēju (50 mg/kg) un lielu (500 mg/kg) devu (kas attiecīgi atbilst 6,8 un 9,6 reizes lielākai par maksimālo ieteicamo cilvēka devu, pamatojoties uz AUC), kā arī tika novērota neliela krūts dziedzeru adenokarcinomas biežuma palielināšanās tikai pie vidējās devas (50 mg/kg) (6,8 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo cilvēka devu, pamatojoties uz AUC). Šo konstatējumu klīniskā nozīme joprojām nav zināma.

Tika uzskatīts, ka nekancerogēnās histopatoloģiskās atrades olnīcās un dzemdē (pelēm) vai olnīcās un mātītes piena dziedzeros (žurkām) ir saistītas ar linzagoliksa farmakoloģisko iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Hidroksipropilceluloze
kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Makrogola un polivinilspirta kopolimērs (E1209)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH-PVDH/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes vienā blisterī.

Iepakojumā 28 apvalkotās tabletes (divi blisteri ar 14 apvalkotām tabletēm) vai 84 apvalkotās tabletes (seši blisteri ar 14 apvalkotajām tabletēm) kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 14. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte 100 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yselty 100 mg apvalkotās tabletes
linzagolix

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg linzagoliksa (holīna sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1606/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1606/003 84 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Yselty 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris 100 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ysely 100 mg tabletes
linzagolix

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Theramex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte 200 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yselty 200 mg apvalkotās tabletes
linzagolix

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg linzagoliksa (holīna sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1606/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/21/1606/004 84 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Yselty 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris 200 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ysely 200 mg tabletes
linzagolix

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Theramex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yselty 100 mg apvalkotās tabletes *linzagolix*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Yselty un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Yselty lietošanas
3. Kā lietot Yselty
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Yselty
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Yselty un kādam nolūkam to lieto

Yselty satur aktīvo vielu linzagoliksi. To lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu (parasti zināmas kā miomas), t. i., labdabīgu dzemdes audzēju, simptomus;
- simptomus, kas saistīti ar endometriozi sievietēm, kurām anamnēzē bijusi medicīniska vai ķirurģiska endometrioze ārstēšana (endometrioze ir bieži sastopami, sāpīgi traucējumi, kā rezultātā audi, kas līdzīgi audiem, kas parasti klāj dzemdes iekšpusi – endometrijs – aug ārpus dzemdes).

Yselty lieto pieaugušām sievietēm (pēc 18 gadu vecuma) reproduktīvā vecumā.

Dažām sievietēm dzemdes fibroīdi var izraisīt stipru menstruālo asiņošanu (mēnešreizes) un sāpes iegurnī (sāpes zem nabas). Yselty lieto fibroīdu ārstēšanai, lai apturētu vai samazinātu asiņošanu un mazinātu sāpes un nepatīkamu sajūtu iegurnī, kas saistīts ar dzemdes fibroīdiem.

Sievietes ar endometriozi var izjust sāpes iegurnī vai vēdera lejasdaļā, sāpes menstruāciju laikā un sāpes dzimumakta laikā. Yselty lieto endometrioze ārstēšanai, lai mazinātu simptomus, ko izraisa dzemdes iekšējās gļotādas audu izmainīta lokalizācija.

Linzagolikss bloķē hormona — gonadotropīnu atbrīvojošā hormona — darbību, kas palīdz regulēt sieviešu dzimumhormonu estradiola un progesterona izdalīšanos. Šie hormoni izraisa sieviešu mēnešreizes (menstruāciju). Bloķējot, samazinās hormonu estrogēna un progesterona līmenis, kas cirkulē organismā. Samazinot to līmeni, linzagolikss aptur vai samazina menstruālo asiņošanu un samazina sāpes, nepatīkamu sajūtu iegurnī, kā arī citus ar dzemdes fibroīdiem un endometriozi saistītus simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Yselty lietošanas

Nelietojiet Yselty šādos gadījumos:

Ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem:

- ja Jums ir alerģija pret linzagoliksi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir osteoporoze (stāvoklis, kas padara kaulus trauslus);
- ja Jums ir nezināmas izcelsmes dzimumorgānu asiņošana.

Ja Jūs lietojat Yselty kopā ar papildu hormonālo estradiola un noretisterona acetāta terapiju (arī zināma kā papildterapija), ievērojiet norādījumus, kas sniegti estradiola un noretisterona acetāta lietošanas instrukcijas sadaļā “Nelietojiet...”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Yselty lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms ārstēšanas ar Yselty uzsākšanas ārsts ar Jums apspriedīs Jūsu medicīnisko un ģimenes vēsturi un attiecīgos riska faktorus. Ārstam būs arī jāpārbauda Jūsu asinsspiediens un jāpārliedz, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums var būt nepieciešama arī fiziska izmeklēšana un papildu pārbaudes, piemēram, skenēšana, lai noteiktu, cik stipri ir Jūsu kauli, un tas īpaši atbilst Jūsu medicīniskajām vajadzībām un/vai bažām.

Pārtrauciet Yselty lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt:

- aknu slimības pazīmes:
 - ādas vai acu baltumu dzelte,
 - slikta dūša vai vemšana, drudzis, stiprs nogurums,
 - tumšs urīns, nieze vai sāpes vēdera augšdaļā.
- ja Jums iestājas grūtniecība.

Pirms Yselty lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- pavājināta aknu vai nieru darbība.
Nav ieteicams lietot Yselty sievietēm ar smagiem aknu vai vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, jo linzagoliksa līmenis asinīs var kļūt pārāk augsts.
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.
Ārstēšanas laikā ar Yselty var īslaicīgi paaugstināties aknu enzīmu līmenis asinīs bez simptomiem.
- sirds vai asinsrites traucējumi, izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē ģimenes anamnēzē, ko dēvē par “QT intervāla pagarināšanos”, vai Jūs lietojat zāles, kas maina sirds elektrisko aktivitāti.
- paaugstināts tauku līmenis asinīs (holesterīns). Ārstēšanas laikā šie līmeņi ir jāuzrauga, jo Yselty var izraisīt turpmāku paaugstināšanos.
- ir bijis lūzums, ko nav izraisījusi liela trauma vai citi kaulu minerālvielu zuduma vai samazināta kaulu blīvuma riski. Yselty var samazināt kaulu minerālo blīvumu, tāpēc ārsts var vēlēt to pārbaudīt iepriekš šajā gadījumā.
- iepriekš bijusi depresija, garastāvokļa pārmaiņas, domas par pašnāvību vai jebkādi depresijas simptomi, jo par tiem ir ziņots, lietojot zāles, kas darbojas tāpat kā Yselty.
- ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Yselty parasti ievērojami samazina vai pat var apturēt menstruālo asiņošanu (mēnešreizes) ārstēšanas laikā un dažas nedēļas pēc tās, un tas apgrūtina grūtniecības identificēšanu. Skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Nav pierādīts, ka Yselty nodrošina kontracepciju. Skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Yselty var lietot kopā ar citām tabletēm, kas satur hormonus estradiolu un noretisterona acetātu (sauktu arī par hormonu papildterapiju). Ja Jums zāles ir izrakstītas, rūpīgi izlasiet šo hormonus saturošu tablešu lietošanas instrukciju, kā arī šo instrukciju.

Bērni un pusaudži

Yselty nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Yselty

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot, tajā skaitā par hormonālo kontracepciju.

Īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat:

- repaglinīdu (zāles, ko lieto diabēta ārstēšanai);
- paklitakselu, sorafenibu (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Yselty nav ieteicams, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Yselty, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet Yselty lietošanu un sazinieties ar ārstu. Tā kā Yselty samazina vai pārtrauc mēnešreizes, var būt grūti atpazīt grūtniecību. Ja pastāv jebkāda iespēja, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, veiciet grūtniecības testu.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, lietojot Yselty, jālieto efektīvi nehormonālie kontracepcijas līdzekļi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yselty neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Yselty satur laktozi un nātriju

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar savu ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Yselty

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Dzemdes fibroīdi

Ārsts noteiks Jums pareizo Yselty devu. **Iespējamās šādas devu iespējas:**

- Vai nu viena 100 mg Yselty tablete (viena tablete) vai 200 mg Yselty (divas 100 mg Yselty tabletes), lietojot vienreiz dienā kopā ar citu tableti vienreiz dienā, kas satur hormonus estradiolu un noretisterona acetātu (zināma arī kā papildterapija). Ja ārsts izraksta šo papildu terapiju, ir svarīgi to vienmēr lietot kopā ar Yselty tabletēm, jo tas palīdzēs samazināt blakusparādības, tostarp kaulu minerālā blīvuma zuduma risku un apjomu.
- Sievietēm, kurām estradiols un noretisterona acetāts nav piemēroti, Yselty var lietot vienu 100 mg devas tableti dienā vienu pašu, t. i., bez estradiola un noretisterona acetāta.
- Īslaicīgai lietošanai (tikai līdz 6 mēnešiem) Yselty 200 mg dienā (divas 100 mg tabletes) var lietot bez estradiola un noretisterona acetāta, lai ārstētu ar lielu fibroīdu vai dzemdes izmēru saistītus simptomus.

Endometrioze

- Divas 100 mg Yselty tabletes, lietojot vienreiz dienā kopā ar citu tableti vienreiz dienā, kas satur hormonus estrogēnu un progestogēnu (zināma arī kā papildterapija). Ir svarīgi papildterapiju lietot kopā ar Yselty tabletēm, jo tas palīdzēs samazināt blakusparādības, tostarp kaulu minerālā blīvuma zuduma risku un apjomu.

Lietojiet ieteicamo devu **vienreiz dienā**.

Yselty vēlams sākt lietot menstruālā cikla pirmajā nedēļā, t. i., nedēļā, kad Jums ir asiņošana.

Norijiet tableti(-es), uzdzerot vienu glāzi ūdens, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Lietošanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks, cik ilgi turpināt ārstēšanu, pamatojoties uz kaulu minerālā blīvuma zuduma risku. Dzemdes fibroīdu gadījumā 200 mg deva (divas 100 mg tabletes) bez papildu terapijas jānozīmē ne ilgāk par 6 mēnešiem.

Ārsts pārbaudīs kaulu minerālo blīvumu, veicot skenēšanu pēc pirmajiem 12 Yselty terapijas mēnešiem, lai redzētu, vai ārstēšanu var turpināt. Ja Jūs turpināsiet ārstēšanu ar Yselty ilgāk par vienu gadu, ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu kaulu minerālo blīvumu.

Ja esat lietojis Yselty vairāk nekā noteikts

Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka esat lietojusi Yselty pārāk daudz.

Nav saņemti ziņojumi par nopietnu kaitīgu ietekmi, lietojot vienlaicīgi vairākas šo zāļu devas. Ja Yselty lieto kopā ar papildu hormonālo estradiola un noretisterona acetāta terapiju, hormonu pārdozēšana var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu, krūšu jutīgumu, sāpes vēderā, miegainību, nogurumu un zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošana.

Ja esat aizmirsis lietot Yselty

Ja esat izlaidusi devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot tableti nākamajā dienā, kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Yselty

Ja Jūs vēlaties pārtraukt Yselty lietošanu, vispirms konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izskaidros ārstēšanas pārtraukšanas sekas un apspriedīs ar Jums citas iespējas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var rasties ar šādu biežumu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- karstuma viļņi

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- garastāvokļa traucējumi, piemēram, garastāvokļa svārstības, ietekmē labilitāti (t. i., straujas emociju pārmaiņas), trauksme, depresija, aizkaitināmība, emocionāli traucējumi
- pārmērīga, neregulāra vai ilgstoša asiņošana no dzemdes (dzemdes asiņošana)
- maksts sausums
- sāpes iegurnī
- locītavu sāpes
- galvassāpes
- kaulu minerālā blīvuma vai kaulu stiprības samazināšanās
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs
- slikta dūša (nelabums), vemšana, sāpes vēdera apvidū
- aizcietējums
- samazināta dzimumtieksme (libido)

- vājums
- pastiprināta svīšana
- nakts svīšana

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts asinsspiediens

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yselty

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yselty satur

- Aktīvā viela ir linzagolikss.
Viena Yselty 100 mg tablete satur 100 mg linzagoliksa.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts. Skatīt 2. punktu “Yselty satur laktozi un nātriju”.
Apvalks: makrogola un polivinilspirtakopolimērs (E1209), talks (E553b), titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Yselty ārējais izskats un iepakojums

Yselty 100 mg apvalkotās tabletes ir apaļas formas tabletes ar 10 mm diametru, gaiši dzeltenas, ar iespiestu “100” vienā pusē un gludu otru pusi.

Yselty ir pieejamas kartona kārbīnā ar 2 vai 6 blisteriem, katrā blisterī pa 14 apvalkotajām tabletēm.

Iepakojuma lielumi: 28 vai 84 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas pamācība: informācija pacientam

Ysely 200 mg apvalkotās tabletes *linzagolix*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ysely un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ysely lietošanas
3. Kā lietot Ysely
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ysely
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ysely un kādam nolūkam to lieto

Ysely satur aktīvo vielu linzagoliksi. To lieto, lai ārstētu

- vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu (ko parasti zināmas kā miomas), t. i., labdabīgu dzemdes audzēju, simptomus;
- simptomus, kas saistīti ar endometriozi sievietēm, kurām anamnēzē bijusi medicīniska vai ķirurģiska endometriozes ārstēšana (endometrioze ir bieži sastopami, sāpīgi traucējumi, kā rezultātā audi, kas līdzīgi audiem, kas parasti klāj dzemdes iekšpusi – endometrijs – aug ārpus dzemdes).

Ysely lieto pieaugušām sievietēm (pēc 18 gadu vecuma) reproduktīvā vecumā.

Dažām sievietēm dzemdes fibroīdi var izraisīt stipru menstruālo asiņošanu (mēnešreizes) un sāpes iegurnī (sāpes zem nabas). Ysely lieto fibroīdu ārstēšanai, lai apturētu vai samazinātu asiņošanu un mazinātu sāpes un nepatīkamu sajūtu iegurnī, kas saistīts ar dzemdes fibroīdiem.

Sievietes ar endometriozi var izjust sāpes iegurnī vai vēdera lejasdaļā, sāpes menstruāciju laikā un sāpes dzimumakta laikā. Ysely lieto endometriozes ārstēšanai, lai mazinātu simptomus, ko izraisa dzemdes iekšējās gļotādas audu izmainīta lokalizācija.

Linzagoliks bloķē hormona — gonadotropīnu atbrīvojošā hormona — darbību, kas palīdz regulēt sieviešu dzimumhormonu estradiola un progesterona izdalīšanos. Šie hormoni izraisa sieviešu mēnešreizes (menstruāciju). Bloķējot, samazinās hormonu estrogēna un progesterona līmenis, kas cirkulē organismā. Samazinot to līmeni, linzagoliks aptur vai samazina menstruālo asiņošanu un samazina sāpes, nepatīkamu sajūtu iegurnī, kā arī citus ar endometriozi un dzemdes fibroīdiem saistītus simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Yselty lietošanas

Nelietojiet Yselty šādos gadījumos:

Ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem:

- ja Jums ir alerģija pret linzagoliksi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir osteoporoze (stāvoklis, kas padara kaulus trauslus);
- ja Jums ir nezināmas izcelsmes dzimumorgānu asiņošana.

Ja Jūs lietojat Yselty kopā ar estradiola un noretisterona acetāta papildu hormonālo terapiju (arī zināma kā papildterapija), ievērojiet norādījumus, kas sniegti estradiola un noretisterona acetāta lietošanas instrukcijas sadaļā “Nelietojiet...”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Yselty lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms ārstēšanas ar Yselty uzsākšanas ārsts ar Jums apspriedīs Jūsu medicīnisko un ģimenes vēsturi un attiecīgos riska faktorus. Ārstam būs arī jāpārbauda Jūsu asinsspiediens un jāpārlicinās, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums var būt nepieciešama arī fizikālā izmeklēšana un papildu pārbaudes, piemēram, skenēšana, lai noteiktu, cik stipri ir Jūsu kauli, un tas īpaši atbildīs Jūsu medicīniskajām vajadzībām un/vai bažām.

Pārtrauciet Yselty lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt:

- aknu slimības pazīmes:
 - ādas vai acu baltumu dzelte,
 - slikta dūša vai vemšana, drudzis, stiprs nogurums,
 - tumšs urīns, nieze vai sāpes vēdera augšdaļā.
- ja Jums iestājas grūtniecība.

Pirms Yselty lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- pavājināta aknu vai nieru darbība.
Nav ieteicams lietot Yselty sievietēm ar smagiem aknu vai vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, jo linzagoliksa līmenis asinīs var kļūt pārāk augsts.
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.
Ārstēšanas laikā ar Yselty var īslaicīgi paaugstināties aknu enzīmu līmenis asinīs bez simptomiem.
- sirds vai asinsrites traucējumi, izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē ģimenes anamnēzē, ko dēvē par “QT intervāla pagarināšanos”, vai Jūs lietojat zāles, kas maina sirds elektrisko aktivitāti.
- paaugstināts tauku līmenis asinīs (holesterīns). Ārstēšanas laikā šie līmeņi ir jāuzrauga, jo Yselty var izraisīt turpmāku paaugstināšanos.
- ir bijis lūzums, ko nav izraisījusi liela trauma vai citi kaulu minerālvielu zuduma vai samazināta kaulu blīvuma riski. Yselty var samazināt kaulu minerālo blīvumu, tāpēc ārsts var vēlēt to pārbaudīt iepriekš šajā gadījumā.
- iepriekš bijusi depresija, garastāvokļa pārmaiņas, domas par pašnāvību vai jebkādi depresijas simptomi, jo par tiem ir ziņots, lietojot zāles, kas darbojas tāpat kā Yselty.
- ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Yselty parasti ievērojami samazina vai pat var apturēt menstruālo asiņošanu (mēnesreizes) ārstēšanas laikā un dažas nedēļas pēc tās, un tas apgrūtina grūtniecības identificēšanu. Skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Nav pierādīts, ka Yselty nodrošina kontracepciju. Skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Yselty var lietot kopā ar citām tabletēm, kas satur hormonus estradiolu un noretisterona acetātu (sauktu arī par hormonu papildterapiju). Ja Jums zāles ir izrakstītas, rūpīgi izlasiet šo hormonus saturošu tablešu lietošanas instrukciju, kā arī šo instrukciju.

Bērni un pusaudži

Yselty nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Yselty

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot, tajā skaitā par hormonālo kontracepciju.

Īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat:

- repaglinīdu (zāles, ko lieto diabēta ārstēšanai);
- paklitakselu, sorafenibu (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Yselty nav ieteicams, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Yselty, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet Yselty lietošanu un sazinieties ar ārstu. Tā kā Yselty samazina vai pārtrauc mēnešreizes, var būt grūti atpazīt grūtniecību. Ja pastāv jebkāda iespēja, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, veiciet grūtniecības testu.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, lietojot Yselty, jālieto efektīvi nehormonālie kontracepcijas līdzekļi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yselty neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Yselty satur laktozi un nātriju

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar savu ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Yselty

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Dzemdību fibroīdi

Ārsts noteiks Jums pareizo Yselty devu. **Yselty 200 mg tabletēm iespējamās šādas devu iespējas:**

Viena 200 mg Yselty tablete vienreiz dienā kopā ar citu tableti vienreiz dienā, kas satur hormonus estradiolu un noretisterona acetātu (zināma arī kā papildterapija). Ja ārsts izraksta šo papildu terapiju, ir svarīgi to vienmēr lietot kopā ar Yselty tabletēm, jo tā palīdzēs samazināt blakusparādības, tostarp kaulu minerālā blīvuma zuduma risku un apjomu.

- Īslaicīgai lietošanai (tikai līdz 6 mēnešiem) var lietot vienu Yselty 200 mg tableti vienreiz dienā bez estradiola un noretisterona acetāta, lai ārstētu ar lielu fibroīdu vai dzemdes izmēru saistītus simptomus.

Jāņem vērā, ka, ja nepieciešama mazāka deva, var lietot 100 mg Yselty devu.

Endometrioze

- Viena 200 mg Yselty tablete, lietojot vienreiz dienā kopā ar citu tableti vienreiz dienā, kas satur hormonus estrogēnu un progestogēnu (zināma arī kā papildterapija). Ir svarīgi

papildterapiju lietot kopā ar Yselty tabletēm, jo tas palīdzēs samazināt blakusparādības, tostarp kaulu minerālā blīvuma zuduma risku un apjomu.

Lietojiet ieteicamo devu **vienreiz dienā**.

Yselty vēlams sākt lietot menstruālā cikla pirmajā nedēļā, t. i., nedēļā, kad Jums ir asiņošana.

Norijiet tableti, uzdzerot vienu glāzi ūdens, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Lietošanas ilgums

Jūsu ārsts noteiks, cik ilgi turpināt ārstēšanu, pamatojoties uz kaulu minerālā blīvuma zuduma risku. Dzemdes fibroīdu gadījumā 200 mg deva bez papildu terapijas jānozīmē ne ilgāk par 6 mēnešiem.

Ārsts pārbaudīs kaulu minerālo blīvumu, veicot skenēšanu pēc pirmajiem 12 Yselty terapijas mēnešiem, lai redzētu, vai ārstēšanu ar estradiolu un noretisterona acetātu var turpināt. Ja Jūs turpināsiet ārstēšanu ar Yselty ilgāk par vienu gadu, ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu kaulu minerālo blīvumu.

Ja esat lietojis Yselty vairāk nekā noteikts

Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka esat lietojis Yselty pārāk daudz.

Nav saņemti ziņojumi par nopietnu kaitīgu ietekmi, vienlaicīgi lietojot vairākas šo zāļu devas. Ja Yselty lieto kopā ar papildu hormonālo estradiola un noretisterona acetāta terapiju, hormonu pārdozēšana var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu, krūšu jutīgumu, sāpes vēderā, miegainību, nogurumu un zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisītu asiņošanu.

Ja esat aizmirsis lietot Yselty

Ja esat izlaidusi devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot tableti nākamajā dienā, kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Yselty

Ja Jūs vēlaties pārtraukt Yselty lietošanu, vispirms konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izskaidros ārstēšanas pārtraukšanas sekas un apspriedīs ar Jums citas iespējas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādībām var rasties ar šādu biežumu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- karstuma viļņi

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- garastāvokļa traucējumi, piemēram, garastāvokļa svārstības, ietekme uz labilitāti (t. i., straujas emociju pārmaiņas), trauksme, depresija, aizkaitināmība, emocionāli traucējumi
- pārmērīga, neregulāra vai ilgstoša asiņošana no dzemdes (dzemdes asiņošana)
- maksts sausums
- sāpes iegurnī
- locītavu sāpes
- galvassāpes
- kaulu minerālā blīvuma vai kaulu stiprības samazināšanās
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs
- slikta dūša (nelabums), vemšana, sāpes vēdera apvidū
- aizcietējums
- samazināta dzimumtieksme (libido)

- vājums
- pastiprināta svīšana
- nakts svīšana

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts asinsspiediens

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yselty

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yselty satur

- Aktīvā viela ir linzagolikss.
Viena Yselty 200 mg tablete satur 200 mg linzagoliksa.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.
Skatīt 2. punktu “Yselty satur laktozi un nātriju”.
Apvalks: makrogola un polivinilspirta kopolimērs (E1209), talks (E553b), titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Yselty ārējais izskats un iepakojums

Yselty 200 mg apvalkotās tabletes ir iegarenas (19 × 9 mm), gaiši dzeltenas, ar iespaidumu “200” vienā pusē un gludu otru pusi.

Yselty ir pieejamas kartona kārbīnā ar 2 vai 6 blisteriem, katrā blisterī pa 14 apvalkotajām tabletēm.

Iepakojuma lielumi: 28 vai 84 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.