

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ysely 100 mg filmovertrukne tabletter

Ysely 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ysely 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg linzagolix (som cholinsalt).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 119,4 mg lactose.

Ysely 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg linzagolix (som cholinsalt).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 238,8 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Ysely 100 mg filmovertrukne tabletter

Runde, gullige filmovertrukne tabletter med en diameter på 10 mm, med præg "100" på den ene side, og glatte på den anden side.

Ysely 200 mg filmovertrukne tabletter

Aflange, gullige filmovertrukne tabletter på 19 mm gange 9 mm med præg "200" på den ene side, og glatte på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ysely er indiceret til behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den fødedygtige alder.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling med Yselty bør initieres og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnose og behandling af uterusfibromer.

Graviditet skal udelukkes inden påbegyndelse af behandling med Yselty.

Yselty bør fortrinsvis initieres i den første uge af menstruationscyklussen og bør tages kontinuerligt én gang dagligt.

Den anbefalede dosis af Yselty er:

- 100 mg eller om nødvendigt 200 mg én gang dagligt med samtidig hormonel tillægsbehandling (*ABT*: østradiol 1 mg og norethisteronacetat 0,5 mg én gang dagligt), se pkt. 5.1.
- 100 mg én gang dagligt til kvinder, hos hvem *ABT* ikke anbefales, eller som foretrækker at undgå hormonbehandling (se pkt. 5.1)
- 200 mg én gang dagligt til kortvarig brug (< 6 måneder) i kliniske situationer, hvor der ønskes reduktion af volumen af uterus og fibromerne (se pkt. 5.1). Fibromerne kan vokse, når behandlingen ophører. På grund af risikoen for nedsat knoglemineraltæthed ved længerevarende brug bør 200 mg-dosen uden samtidig *ABT* ikke ordineres i mere end 6 måneder.

Hos patienter med risikofaktorer for osteoporose eller knogletab anbefales det at foretage en *DXA*-skanning (dual energy X-ray absorptiometry-scanning), inden behandlingen med Yselty indledes (se pkt. 4.4).

Yselty kan tages uden afbrydelse. En *DXA*-scanning anbefales efter 1 års behandling af alle kvinder, og der er efterfølgende behov for løbende overvågning af knogletæthed (se pkt. 4.4).

Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, skal den tages så hurtigt som muligt; derefter fortsættes næste dag på det sædvanlige tidspunkt.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvinder med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Yselty bør undgås hos kvinder med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det anbefales, at ordinerende læger overvåger for bivirkninger hos kvinder med let nedsat nyrefunktion (eGFR = 60-89 ml/min; se pkt. 4.4 og 5.2), selvom det ikke er nødvendigt at justere dosis. Yselty bør undgås hos kvinder med moderat (eGFR = 30-59 ml/min), svært nedsat (eGFR < 30 ml/min) eller terminal nyresygdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af Yselty til behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos børn under 18 år.

Administration

Oral anvendelse.

Yselty kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Dosen på 200 mg kan enten tages som én 200 mg tablet eller to gange én 100 mg tablet.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de(t) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Kendt osteoporose
- Genital blødning af ukendt ætiologi
- Kontraindikationer vedrørende *ABT* skal overholdes, hvis der gives samtidig *ABT*

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lægeundersøgelse/konsultation

Inden indledning eller genoptagelse af behandling med Ysely skal der optages en komplet anamnese (inklusive familieanamnese). Blodtrykket skal måles, og der skal udføres en fysisk undersøgelse ud fra kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne vedrørende brugen (se pkt. 4.4). Under behandlingen skal patienten kontrolleres regelmæssigt i overensstemmelse med normal klinisk praksis.

Enhver hormonal prævention skal stoppes før indledning af behandling med Ysely. Graviditet skal udelukkes før indledning eller genoptagelse af behandling med Ysely.

Knoglemineraltæthed

Hos nogle kvinder, der blev behandlet med Ysely og havde normal knoglemineraltæthed (*BMD*) ved behandlingsstart, blev der rapporteret om *BMD*-tab på > 3-8 %.

Inden behandlingen initieres, bør fordele og risici ved Ysely overvejes for patienter, der tidligere har haft en lav risiko for traumatiske frakturer eller andre risikofaktorer for osteoporose eller knogletab (såsom kronisk alkohol- og/eller tobaksbrug, stærk familiær anamnese med osteoporose og lav legemsvægt), herunder patienter, der får lægemidler, som kan påvirke *BMD* (f.eks. systemiske kortikosteroider og antikonvulsiva). Hos sådanne udsatte patienter anbefales det at foretage en *DXA*-scanning før påbegyndelse af behandling med Ysely.

For alle kvinder anbefales desuden en *DXA*-scanning efter et års behandling for at kontrollere, at patienten ikke har en uønsket grad af *BMD*-tab. Afhængigt af den ordinerede dosis af Ysely anbefales efterfølgende *BMD*-vurdering årligt (Ysely 100 mg) eller med en hyppighed, der fastsættes af den behandelende læge på baggrund af kvindens individuelle risiko og tidligere bestemmelse af *BMD* (Ysely 100 mg med samtidig *ABT*, og Ysely 200 mg med samtidig *ABT*).

Hvis risikoen for reduktion af *BMD* overstiger den potentielle fordel ved behandling med Ysely, bør behandlingen seponeres.

Nedsat leverfunktion

Ysely bør undgås hos kvinder med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos kvinder med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B), se pkt. 4.2 og 5.2.

Nedsat nyrefunktion

Ysely bør undgås hos kvinder med moderat (eGFR = 30-59 ml/min), svært nedsat (eGFR < 30 ml/min) eller terminal nyresygdom (se pkt. 4.2). Det anbefales, at ordinerende læger overvåger for bivirkninger hos kvinder med let nedsat nyrefunktion (eGFR = 60-89 ml/min, se pkt. 5.2), selvom dosisjustering ikke er nødvendig (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære sygdomme/QT-forlængelse

Linzagolix øger QT-intervallet marginalt, men viste ingen evidens for klinisk relevant risiko for QT-forlængelse eller torsade de pointe (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, familiær anamnese med QT-forlængelse eller hypokaliæmi, og ved samtidig anvendelse af lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet. Der bør ligeledes udvises forsigtighed hos patienter med samtidigt eksisterende sygdomme, der fører til forhøjet plasmaniveau af linzagolix (se pkt. 5.2).

Prævention

Linzagolix med eller uden samtidig *ABT* er ikke påvist at give prævention. Kvinder i den fødedygtige alder, som risikerer at blive gravide, skal anvende effektiv ikke-hormonel prævention, mens de er i behandling med Yselyt (se pkt. 4.6).

Ændring i menstruelt blødningsmønster og nedsat evne til at genkende graviditet

Kvinder bør informeres om, at behandling med Yselyt sædvanligvis medfører en væsentlig reduktion i menstruelt blodtab og ofte fører til amenorré, hvilket kan nedsætte evnen til at opdage en graviditet inden for rimelig tid. Graviditetstestning bør foretages ved formodning om graviditet, og behandlingen bør seponeres, hvis graviditeten bekræftes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Leverenzymmer

Asymptomatisk forbigående leverenzymforhøjelse er beskrevet (se pkt. 4.8). Patienterne skal instrueres i straks at søge lægehjælp i tilfælde af symptomer eller tegn, som kan afspejle leverskade, såsom gulsot. Behandlingen bør seponeres, hvis der udvikles gulsot. Akutte levertal kan gøre det nødvendigt at afbryde behandlingen med linzagolix, indtil leverprøverne igen er normale.

Kvinder med unormale leverfunktionsparametre (≥ 2 øvre normalgrænse (ULN)) blev ekskluderet fra studier med linzagolix. Hos kvinder med kendt abnorm leveranamnese bør der derfor indhentes *baseline*-niveau af leverfunktionstests, og der bør foretages yderligere regelmæssig overvågning. Sådanne patienter bør behandles med forsigtighed.

Lipidniveauer

Der blev iagttaget stigning i lipidniveau ved linzagolix-behandling (se pkt. 5.1). Disse stigninger var generelt uden klinisk relevans. Hos kvinder med allerede eksisterende høj lipidprofil anbefales det imidlertid at overvåge lipidniveauet.

Humørforstyrrelser

Der er observeret humørforstyrrelser, herunder depression, humørsvingninger og emotionel labilitet ved behandling med GnRH-antagonister, herunder linzagolix (se pkt. 4.8). Forsigtighed bør udvises hos kvinder med tidligere depression og/eller selvmordstanker. Patienter med kendt depression eller med depression i anamnesen bør overvåges nøje under behandlingen. Behandlingen bør seponeres ved recidiv af svær depression.

CYP2C8-substrater

Brug af Yselyt bør undgås hos patienter, der anvender CYP2C8-følsomme substratlægemidler med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. paclitaxel, sorafenib og repaglinid, se pkt. 4.5). Det anbefales at monitorere for stigninger i bivirkninger forbundet med andre CYP2C8-substrater ved samtidig administration af Yselyt.

Advarsler og forholdsregler vedrørende ABT

Hvis der ordineres samtidig *ABT*, bør alle advarsler og forholdsregler vedrørende *ABT* tages i betragtning.

Lactose

Dette lægemiddel bør ikke anvendes hos patienter med de sjældne arvelige sygdomme galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der er substrater for CYP2C8

Det er påvist, at linzagolix øger den gennemsnitlige eksponering for repaglinid (et CYP2C8-følsomt substrat) hos raske forsøgspersoner med mindre end det dobbelte. På grund af risikoen for øget plasmakoncentration bør man undgå samtidig administration af Yselty og lægemidler, der primært elimineres ved CYP2C8-metabolisme og har et snævert terapeutisk indeks som paclitaxel, sorafenib og repaglinid (se pkt. 4.4). Ordinerende læger anbefales at overvåge stigningen i bivirkninger forbundet med andre CYP2C8-substrater ved samtidig administration af Yselty.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Det er ikke påvist, at linzagolix med eller uden *ABT* virker svangerskabsforebyggende. Fertile kvinder, som risikerer at blive gravide, skal anvende effektiv ikke-hormonel prævention, mens de er i behandling med Yselty.

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede oplysninger om anvendelse af linzagolix hos gravide kvinder.

Dyreforsøg har vist, at eksponering for linzagolix tidligt i graviditeten kan øge risikoen for tidlig abort (se pkt. 5.3). På grundlag af de farmakologiske virkninger kan en negativ virkning på graviditet ikke udelukkes.

Yselty er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Behandlingen bør seponeres, hvis graviditeten bekræftes.

Amning

De foreliggende farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist, at linzagolix udskilles i mælken (nærmere oplysninger findes i 5.3).

Det vides ikke, om linzagolix/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Yselty er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ysely påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der blev indberettet i de kliniske fase 3-hovedstudier, var hedeture og hovedpine, som blev indberettet hyppigere ved højere doser og mindre hyppigt ved samtidig behandling med *ABT* (benævnt "med *ABT*"). Der blev rapporteret om hedeture hos 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % og 31 % af de kvinder, der blev behandlet henholdsvis med 100 mg med *ABT*, 200 mg med *ABT*, 100 mg og 200 mg. Tilsvarende blev hovedpine indberettet hyppigere ved højere doser, og aftog med *ABT* (henholdsvis 1,4 %, 2,4 %, 4 % og 6,2 % for 100 mg med *ABT*, 200 mg med *ABT*, 100 mg og 200 mg). Alle de andre nedenfor anførte bivirkninger blev indberettet for færre end 3 % af personerne.

Oversigt over bivirkninger

Der er rapporteret om bivirkninger forbundet med linzagolix på grundlag af poolede data fra to fase 3-hovedstudier, der omfattede 828 patienter med uterusfibromer, der fik linzagolix, og 209 patienter, der fik placebo i op til 6 måneder. Disse er anført i tabel 1 nedenfor.

Bivirkningerne i tabel 1 er inddelt efter hyppighedskategori og MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske hovedstudier

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg med <i>ABT</i>	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg med <i>ABT</i>
Psykiske forstyrrelser				
Almindelig	Humørforstyrrelser ^{a/*}	Humørforstyrrelser ^{a/*} Nedsat libido	Humørforstyrrelser ^{a/*} Nedsat libido	Humørforstyrrelser ^{a/*} Nedsat libido
Ikke almindelig	Nedsat libido			
Nervesystemet				
Almindelig	Hovedpine	Hovedpine	Hovedpine	Hovedpine
Vaskulære sygdomme				
Meget almindelig	Hedeture		Hedeture	
Almindelig		Hedeture		Hedeture Hypertension
Ikke almindelig	Hypertension	Hypertension	Hypertension	
Mave-tarm-kanalen				
Almindelig		Kvalme, opkastning Øvre abdominalsmerter	Kvalme, opkastning Konstipation	Kvalme, opkastning
Ikke almindelig	Øvre abdominalsmerter		Øvre abdominalsmerter	Konstipation
Lever og galdeveje				
Almindelig	Forhøjede levertal*	Forhøjede levertal*	Forhøjede levertal*	Forhøjede levertal*
Hud og subkutane væv				
Almindelig	Hyperhidrose		Hyperhidrose Nattesved	
Ikke	Nattesved			Nattesved

almindelig				
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Almindelig	Artralgi	Reduceret knoglemineraltæthed*	Artralgi Reduceret knoglemineraltæthed*	Artralgi
Ikke almindelig	Reduceret knoglemineraltæthed*			Reduceret knoglemineraltæthed*
Det reproduktive system og mammae				
Almindelig	Vaginal blødning ^{b/*} Underlivssmerter Ændret menstruationsmønster ^{c/*}	Vaginal blødning ^{b/*} Underlivssmerter	Vaginal blødning ^{b/*} Underlivssmerter Vulvovaginal tørhed	Vaginal blødning ^{b/*} Underlivssmerter Ændret menstruationsmønster ^{c/*}
Ikke almindelig	Vulvovaginal tørhed	Vulvovaginal tørhed Ændret menstruationsmønster ^{c/*}	Ændret menstruationsmønster ^{c/*}	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Almindelig	Asteni			
Ikke almindelig			Asteni	Asteni

ABT: østradiol 1 mg og norethisteronacetat 0,5 mg tablet én gang dagligt

*se pkt. 4.4 og/eller 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, for yderligere oplysninger

^aHumørsvingninger omfatter rapporter om humørsvingninger, affektabilitet, emotionel forstyrrelse, irritabilitet, ændret stemningsleje, angst, depression, og nedtrykthed

^bVaginalblødning omfatter rapporter om vaginalblødning, metroragi, menoragi, menometroragi og uterin hæmorage

^cÆndret menstruationsmønster omfatter rapporter om forsinket menstruation, uregelmæssig menstruation og amenorrhé.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Humørforstyrrelser

De almindeligste humørforstyrrelser var rapporter om humørsvingninger hos op til 1,5 % af raske frivillige i alle linzagolix-dosisgrupper. Der blev rapporteret om affektabilitet og angst hos 0,6 % af personerne, der fik linzagolix. Angst blev kun rapporteret i 200 mg-grupperne med eller uden ABT. Rapporter om depression og nedtrykthed var sjældne. I de kliniske fase 2- eller fase 3-studier rapporterede højst én forsøgsperson i hver af linzagolix-behandlingsgrupperne om depression eller nedtrykthed. For specifikke anbefalinger henvises til pkt. 4.4.

Forhøjede levertal

Der blev rapporteret om asymptomatiske stigninger i leverenzymmer, hovedsagelig alanin- og aspartattransaminase (ALAT og ASAT). De fleste stigninger var af mindre omfang og svandt sædvanligvis under fortsat behandling. Forekomsten af stigning i ALAT og/eller ASAT i linzagolix-grupperne var under 3 %. Hos ca. 1 % af forsøgspersonerne steg ALAT/ASAT-niveauet til mindst 3 gange den øvre normalgrænse, og de højeste stigninger sås med linzagolix 200 mg eller 200 mg med ABT. Der blev ikke observeret nogen samtidig stigning i bilirubin. For specifikke anbefalinger henvises til pkt. 4.4.

Ændringer i knoglemineraltæthed

Linzagolix' virkning på BMD blev vurderet ved DXA-scanning. I de to kliniske fase 3-studier blev der observeret dosis- og tidsafhængige ændringer i BMD. Samtidig behandling med ABT mindskede BMD-tabet (se tabel 2).

Ændringer i BMD var mest udtalte ved 200 mg-dosen; efter 6 måneders behandling blev der observeret gennemsnitlige fald fra baseline på > 3 % og > 8 % i BMD i lændehvirvelsøjlen hos henholdsvis 55 % og 4 % af patienterne.

Efter 12 måneders behandling med linzagolix 100 mg, 100 mg med ABT og 200 mg med ABT blev der observeret gennemsnitlige fald fra baseline på > 3 % og > 8 % i BMD i lændehvirvelsøjlen hos henholdsvis 38 % og 7 %, 16 % og 0 % og 27 % og 1 % af patienterne.

Tabel 2: Andel af patienter med ændring af *BMD* i lændehvirvelsøjlen fra baseline >3 % og >8 % efter 24 uger og efter 52 ugers behandling i PRIMROSE 1 og 2

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg med <i>ABT</i>	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg med <i>ABT</i>
24 ugers behandling				
Procentdel af forsøgspersoner (%) med <i>BMD</i> -CfB > 3 %/>8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1
52 ugers behandling				
Procentdel af forsøgspersoner (%) med <i>BMD</i> -CfB > 3 %/>8 %	38 / 7	16 / 0	-*	27 / 1

ABT: østradiol 1 mg og norethisteronacetat 0,5 mg tablet én gang dagligt CfB: ændring fra baseline

* Linzagolix 200 mg blev undersøgt i op til 6 måneder

6 måneder efter afslutning af behandlingen blev der observeret stigning i *BMD* i alle behandlingsgrupper som tegn på delvis restitution. For specifikke anbefalinger henvises til pkt. 4.2 og 4.4. For detaljerede oplysninger om reduktion af *BMD* henvises til pkt. 5.1.

Vaginalblødning

Der er rapporteret vaginalblødning (herunder rapporter om vaginalblødning, uterin blødning, metroragi, menoragi og menometroragi) under behandling med linzagolix. De hyppigste bivirkninger var vaginalblødning, metroragi og menoragi, som blev rapporteret for henholdsvis 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) og 5 (0,6 %) af patienter behandlet med linzagolix. Vaginalblødning blev hyppigere rapporteret hos forsøgspersoner i gruppen på 100 mg og 200 mg linzagolix med *ABT* (op til 2,4 %) end i grupperne uden *ABT* (1 %). Metroragi blev rapporteret hos henholdsvis 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) og 4 (1,9 %) af forsøgspersonerne i grupperne på 100 mg, 100 mg med *ABT*, 200 mg og 200 mg med *ABT*, og menoragi blev rapporteret hos henholdsvis 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) og 1 (0,5 %) af forsøgspersonerne i grupperne på linzagolix 100 mg, 100 mg med *ABT*, 200 mg og 200 mg med *ABT*.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke beskrevet tilfælde af overdosering.

I tilfælde af overdosering bør patienterne overvåges nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

Hos kvinder, der får regimer med samtidig behandling med *ABT*, kan overdosering af østrogen og progestin forårsage hormonrelaterede symptomer, herunder bla. kvalme, opkastning, ømhed i mammae, abdominalsmerter, døsigthed, træthed og bortfaldsblødning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antigonadotropiner, ATC-kode: H01CC04.

Virkningsmekanisme

Linzagolix er en selektiv non-peptid gonadotropin-receptorantagonist, der hæmmer signalering med endogent gonadotropinfrigørende hormon (GnRH) gennem kompetitiv binding til GnRH-receptorer i hypofysen, hvorved den hypothalamisk-hypofysære-gonadale akse moduleres.

Farmakodynamisk virkning

Virkninger på hypofyse- og ovariehormoner

Administration af linzagolix medfører dosisafhængig suppression af luteiniserende hormon og follikelstimulerende hormon, hvilket fører til nedsat koncentration af østradiol og progesteron i blodet. I fase 3-studierne blev der observeret fuld suppression af serumøstradiol (median < 20 pg/ml) med linzagolix 200 mg fra 4 til 24 uger. Der blev observeret delvis suppression med linzagolix 100 mg, 100 mg med samtidig *ABT* (benævnt "med *ABT*") og 200 mg med *ABT* fra 4 til 52 uger med median serumøstradiol i området 20 til 60 pg/ml. Progesteronniveauet blev fastholdt på $\leq 3,1$ ng/ml hos 83 % af de kvinder, der fik linzagolix 200 mg i 24 uger, og 68 % af dem, der fik linzagolix 100 mg i 52 uger, og hos ca. 90 % af dem, der fik linzagolix 100 mg med *ABT* eller 200 mg med *ABT* i 52 uger.

Hjertets elektrofysiologi

Virkningen af linzagolix på QTc-intervallet blev vurderet i ét indgående randomiseret, placebo- og positivkontrolleret, åbent enkelt dosis-overkrydsningsstudie. 48 raske kvinder fik en dosis på 200 mg linzagolix (terapeutisk måleksponeering), en dosis på 700 mg linzagolix (supraterapeutisk måleksponeering), en dosis på 400 mg moxifloxacin (positiv kontrol) eller placebo med en passende udvaskningsperiode. Der blev konstateret en marginal effekt af linzagolix ved doser på 200 mg og 700 mg på forlængelsen af det hjertefrekvenskorrigerede QT-interval, med en maksimal observeret middelværdi 3 timer efter dosering på henholdsvis 8,34 msek. (90 %-KI 6,44-10,23) og 9,92 msek. (90 %-KI 8,03-11,81). På grundlag af størrelsen af QTc-forlængelsen, den efterfølgende modellering af koncentrationseffekt og QT-delintervallet ($J-T_{peakc}$) anses de observerede virkninger ikke for klinisk relevante. Den højeste forventede steady state-koncentration i QT-studiet blev beregnet for raske forsøgspersoner, uden at der blev taget højde for stigninger i eksponeringen for ubundet linzagolix som følge af eksisterende sygdom (se pkt. 5.2).

Ændringer i lipidparametre

Fastende lipidniveauer (HDL, LDL, total kolesterol og triglycerider) blev bestemt hver 3. måned fra linzagolix-behandlingens initiering op til 3 måneder efter behandlingen. Der var stigninger i LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider i alle linzagolix arme (typisk mindre end 15 % for LDL, og mindre end 20 % for triglycerider) og generelt var stigningerne højere for regimer med linzagolix alene. Disse stigninger sås fra uge 12, og lipidparametrene havde generelt stabiliseret sig efter 52 ugers behandling. Efter ophør af linzagolix viste lipidniveauerne tegn på at vende tilbage til baseline inden for 12 uger efter behandlingens ophør, men var stadig let forhøjet i forhold til baseline (se pkt. 4.4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af Ysely blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-studier, PRIMROSE 1 og PRIMROSE 2 med henholdsvis 511 og 501 kvinder. PRIMROSE 1 blev udført i USA, og PRIMROSE 2 blev primært udført i Europa, hvor ca. 10 % af forsøgspersonerne var fra USA. Studierne havde stort set samme design med 52 ugers behandling og 24 ugers opfølgning efter behandlingen. Der foreligger ingen data for virkning eller sikkerhed ved behandling ud over 52 uger.

Egnede patienter havde svær menstruationsblødning (HMB: > 80 ml menstruet blodtab [MBL]/cyklus) og en myomatøs livmoder med mindst ét ultralydsbekræftet fibrom ≥ 2 cm, og intet myom > 12 cm. MBL blev målt med basisk hæmatintest.

Kvindernes gennemsnitsalder var 42 år (variationsbredde 20 til 58), og det gennemsnitlige BMI var 29,9 kg/m² (variationsbredde 16,8 til 58,6). Omkring 34,5 % af kvinderne var sorte, 63,5 % var hvide, og 2 % var af andre racer. De hyppigst indberettede symptomer var foruden HMB abdominalsmerter (67,9 % af kvinderne), abdominal trykken (52,5 %), længerevarende menstruation end normalt (50,4 %), lændesmerter (50,2 %), øget vandladningshyppighed (34,5 %) og smerter under samleje (27,7 %). Det mediane uterusvolumen var 241 cm³ (interval 32-2 075 cm³), og det mediane fibromvolumen var 53 cm³ (interval 0-1 142 cm³). Næsten alle kvinderne (99,7 %) havde mindst ét fibrom ≥ 2 cm langt, og 97,5 % havde FIGO-klassifikation fra 1 til 6.

Forsøgspersonerne blev randomiseret til én af fem behandlinger: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg med samtidig ABT (østradiol 1 mg/norethisteronacetat 0,5 mg, benævnt "med ABT"), eller Yselty 200 mg med ABT, alle én gang dagligt. De forsøgspersoner, der var randomiseret til placebo eller Yselty 200 mg, blev efter 24 uger sat over på Yselty 200 mg med ABT, bortset fra PRIMROSE 1, hvor 50 % af personer på placebo fortsatte med placebo indtil 52 uger.

Det primære effektmål var respons, defineret som et MBL på ≤ 80 ml og en reduktion på ≥ 50 % i forhold til baseline i løbet af de sidste 28 dage før uge 24. Behandling med Yselty med eller uden ABT resulterede i en højere andel af kvinder med reduceret MBL i uge 24 i forhold til placebo. Procentdelen af respondere var henholdsvis 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % og 75,5 % med Yselty 100 mg, 100 mg med ABT, 200 mg og 200 mg med ABT i PRIMROSE 1, og henholdsvis 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % og 93,9 % i PRIMROSE 2 (tabel 3). I uge 52 var procentdelen af respondere henholdsvis 57,4 %, 79,9 % og 87,9 % med Yselty 100 mg, 100 mg med ABT og 200 mg med ABT i PRIMROSE 1, og henholdsvis 53,2 %, 91,3 % og 91,6 % i PRIMROSE 2.

Tabel 3: Respondere (kvinder med nedsat menstruationsblødtab) efter 24 uger

Undersøgelser	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Behandling	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
Procentdel (95 % KI) respondere ^{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)

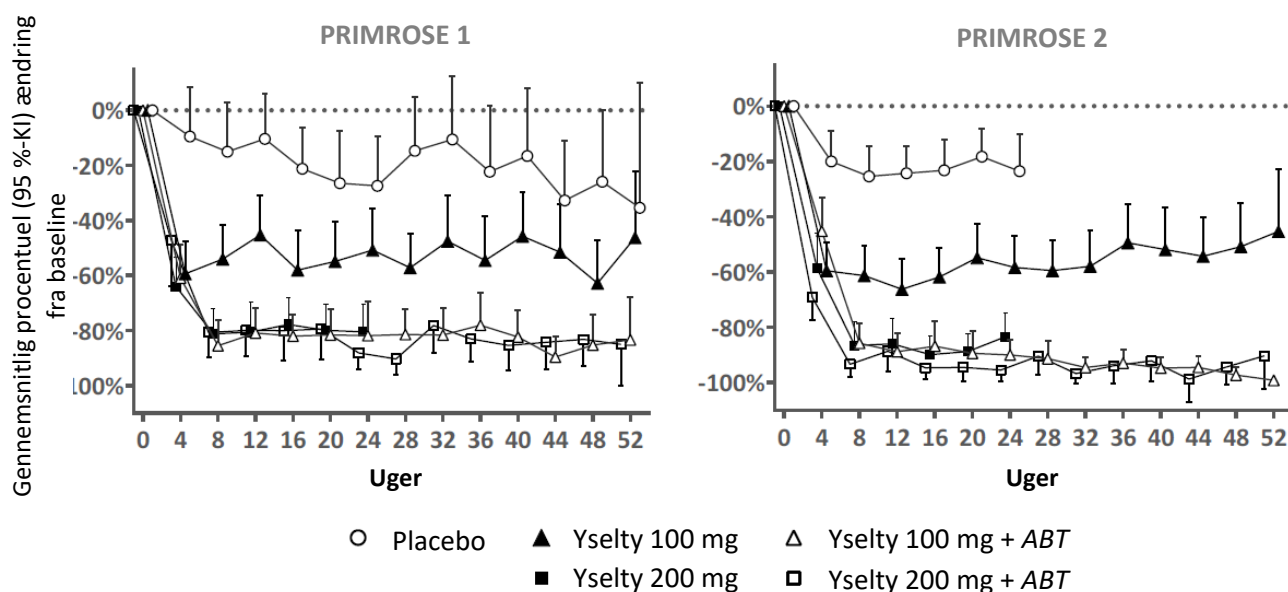
¹ Respondere var kvinder med ≤ 80 ml MBL og ≥ 50 % reduktion fra baseline

² Clopper-Pearson 95 % KI p-værdier $\leq 0,003$ for odds-ratio i forhold til placebo i en Cochran-Mantel-Haenszel-test med race som stratificeringsfaktor.

ABT: østradiol 1 mg/norethisteronacetat 0,5 mg

Den gennemsnitlige procentuelle reduktion af MBL over tid fremgår af figur 1. Ved behandling med Yselty 100 mg opnåedes en maksimal effekt på ca. 60 % reduktion i MBL efter 4 uger. Behandling med Yselty 100 mg med ABT eller 200 mg med eller uden ABT nåede en maksimal virkning på ca. 80-95 % reduktion af MBL efter 8 uger. Disse reduktioner blev fastholdt i op til 52 uger.

Figur 1: Gennemsnitlig procentvis ændring i menstruel blodtab for hver 28-dages periode op til uge 52



I begge fase 3-hovedstudier sås forbedringer i sekundære endepunkter efter 24 uger i Ysely-dosisgrupperne sammenholdt med placebo (tabel 4), herunder en øget andel af kvinder, der fik amenoré, reduceret smertescor, højere hæmoglobinniveau hos anæmiske patienter (< 12 g/dl ved baseline) og øget score for helbredsrelateret livskvalitet. Disse forbedringer var mere udtalte med Ysely 200 mg (med eller uden *ABT*) og Ysely 100 mg med *ABT* end med Ysely 100 mg.

Forbedringer i sekundære endepunkter ved 24 uger blev generelt opretholdt efter 52 uger i grupperne på Ysely 100 mg med og uden *ABT* og Ysely 200 mg med *ABT*. Uterusvolumen og fibromvolumen blev kun markant og konsekvent reduceret efter 24 uger i gruppen på Ysely 200 mg uden *ABT*. I PRIMROSE 1 og 2 blev uterusvolumen reduceret med henholdsvis 31 % og 43 %, og fibromvolumen blev reduceret med henholdsvis 43 % og 49 %. Det gennemsnitlige uterus- og fibromvolumen steg i retning af baseline-volumen, når *ABT* blev tilføjet efter 6 måneders behandling med Ysely 200 mg uden *ABT*.

Tabel 4: Sekundære endepunkter efter 24 uger

Undersøgelse	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	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
Procentdel kvinder med amenorré (95 %-KI) 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)
Gennemsnitlig ændring fra baseline i hæmoglobinniveau – g/dl (SD, n) ²	0,30 (1,57; 45)	1,36 (1,82; 42)	1,87 (1,57; 52)	2,22 (1,58; 53)	2,00 (1,60; 50)	0,38 (1,69; 43)	1,36 (1,50; 49)	1,88 (1,58; 45)	2,10 (1,77; 46)	2,27 (1,43; 47)
Beregnet gennemsnitlig ændring fra baseline i smertescore (95 % KI) 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)
Estimeret gennemsnitligt forhold til baseline af uterusvolumen (95 %-KI)	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)
Estimeret gennemsnitligt forhold til baseline i fibromvolumen (95 %-KI)	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)
Estimeret gennemsnitlig ændring fra baseline i HRQL-score (95 %-KI) 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 Amenorré blev defineret som intet menstruationsblod påvist ved basisk hæmatintest (omfatter ikke pletblødning eller *MBL* < 1-3 ml) i 35 dage og indtil afslutningen af behandlingen i op til 24 uger.

² For kvinder med anæmi ved baseline-(hæmoglobin < 12 g/dl) repræsenterer n antallet af kvinder uden manglende data efter 24 uger.

³ Smerte blev vurderet på en talskala fra 0 til 10 (NRS).

⁴ Health-Related Quality of Life (*HRQL*)-score er en del af det validerede spørgeskema vedrørende livskvalitet med symptomer på uterusfibrom (UFS-QoL). Score går fra 0 til 100, og højere score angiver bedre helbredsrelateret livskvalitet. Score ved baseline var ca. 40.

ABT østradiol 1 mg/norethisteronacetat 0,5 mg; SD standardafvigelse; KI-konfidensinterval

Knoglemineraltæthed

BMD blev vurderet ved *DXA*-scanning ved baseline under behandlingen (uge 24 og 52) og seks måneder efter behandlingens afslutning (uge 76). Forsøgspersoner med væsentlig risiko for osteoporose eller med tidligere kendt osteoporose eller anden metabolisk knoglesygdom blev ekskluderet fra PRIMROSE 1- og PRIMROSE 2-studierne.

Det gennemsnitlige procentvise fald i *BMD* efter 24 og 52 uger var dosis- og tidsafhængigt og blev mindsket ved samtidig administration af *ABT* (tabel 5).

Efter 24 uger var ændringen i *BMD* mest udtalt hos kvinder, som fik fuld østradiolsuppression med Yselty 200 mg (-3,70 %). Dette regime blev ikke fortsat ud over 6 måneder (se pkt. 4.2). Ændringerne

var mindre udtalte hos kvinder, der fik andre regimer: -1,99 % med Yselty 100 mg, -0,96 % med Yselty 100 mg med *ABT*, og -1,13 % med Yselty 200 mg med *ABT*.

Efter 52 uger tydede de procentvise gennemsnitlige ændringer fra baseline på en reduceret hyppighed af *BMD*-tab: -2,36 % med Yselty 100 mg, -0,93 % med Yselty 100 mg med *ABT*, og -1,61 % med Yselty 200 mg med *ABT*. Niveaueet af behandlingsinduceret *BMD*-tab hos denne population, der anses for at være klinisk meningsfuld, er ikke klart fastslået og vil afhænge af den enkelte kvinde, men generelt bør *BMD*-tab på ca. 3 % eller mere vurderes og overvåges omhyggeligt. Det er vigtigt at tage højde for den enkelte kvindes baseline *BMD*, alder og overordnede risikoprofil for osteoporose ved vurderingen af den enkelte kvindes *BMD*-tab og fordelene og risiciene ved at fortsætte behandlingen.

24 uger efter behandlingens ophør havde de fleste patienter fuldstændig eller delvis restitution af *BMD* i lændehvirvelsøjlen: Henholdsvis 53 %, 52 % og 64 % for Yselty 100 mg, 100 mg med *ABT*, og 200 mg med *ABT*, i PRIMROSE 1, og henholdsvis 59 %, 80 % og 67 % for Yselty 100 mg, 100 mg med *ABT* og 200 mg med *ABT* i PRIMROSE 2.

Omfanget og hyppigheden af *BMD*-tab af ved behandling af kvinder over 12 måneder er på nuværende tidspunkt ukendt.

Tabel 5: Gennemsnitlig procentuel ændring fra baseline (CfB) i *BMD* i lænderygsøjlen efter 24 og 52 ugers behandling i PRIMROSE 1 og 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ <i>ABT</i>	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ <i>ABT</i>
24 ugers behandling					
Antal forsøgspersoner	130	121	122	138	127
Gennemsnitlig procentuel CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
95 %-KI	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 ugers behandling					
Antal forsøgspersoner	19	93	84	-	97
Gennemsnitlig procentuel CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
95 %-KI	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Yselty 200 mg blev undersøgt i op til 6 måneder.

** Placebo blev anvendt i op til 12 måneder i PRIMROSE 1.

Virkninger på endometriet

Der blev taget endometriebiopsi hos en undergruppe af patienter ved *baseline*, uge 24 og uge 52 som led i sikkerhedsvurderingen i de to fase 3-studier. Resultaterne gav ikke anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Yselty i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af leiomyom i uterus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af en enkeltdosis på 100 mg eller 200 mg absorberes linzagolix hurtigt, og C_{max} indtræder ca. 2 timer efter administration. Linzagolix udviser dosislineær farmakokinetik og ingen relevant akkumulering i steady state.

Administration af linzagolix (200 mg) sammen med et fedtrigt måltid syntes at forsinke og reducere maksimale plasmakoncentrationer en smule, hvilket er i overensstemmelse med forsinket gastrisk tømning efter det fedtrige måltid, men havde ingen virkning på omfanget af eksponeringen. Dette anses ikke for at have klinisk betydning.

Fordeling

Linzagolix var stærkt bundet (> 99 %) til plasmaproteiner, navnlig albumin, og blev ikke fordelt til røde blodlegemer. Fordelingsvolumenet (Vd/F) efter 7 på hinanden følgende dage med administration af oralt linzagolix 100 mg eller 200 mg var henholdsvis 11,067 l (CV: 20,4 %) og 11,178 l (CV: 11,8 %).

Biotransformation

Ved metabolitprofilering og identifikation af linzagolix kvantificeredes op til 7 metabolitter i plasma, urin og fæces. Den dominerende komponent i de humane plasmaprofiler var uomdannet linzagolix. Linzagolix var ligeledes den fremherskende komponent i urinen og en af hovedkomponenterne i fæces. Alle plasmametabolitter var til stede ved mindre end 10 % af den totale linzagolix-relaterede eksponering.

Elimination

Efter multiple doser af linzagolix var $t_{1/2}$ for linzagolix ca. 15 timer. Linzagolix blev hovedsagelig udskilt i urinen, og ca. en tredjedel blev udskilt via fæces. Efter administration af multiple doser af linzagolix 100 mg og 200 mg var det geometriske gennemsnit af den tilsyneladende clearance (CL/F) af linzagolix henholdsvis 0,522 l/h (CV: 20,1 %) og 0,499 l/h (CV: 15,2 %).

Særlige populationer

Den farmakokinetiske populationsanalyse tyder på, at alder ikke har nogen meningsfuld effekt på linzagolix-eksponering. Analysen viste, at sorte forsøgspersoner havde 22,5 % mindre CL/F end kaukasiske forsøgspersoner; sikkerhedsprofilen for linzagolix var imidlertid den samme for sorte og kaukasiske forsøgspersoner.

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er det påvist, at vægt har indflydelse på farmakokinetikken for linzagolix. CL/F hos patienter, der vejede 52,7 kg (5. percentil), forventedes at være ca. 19,2 % lavere, og hos patienter, der vejede 112 kg (95. percentil), at være ca. 42 % højere end hos patienter, der vejede 70 kg. Undergruppeanalyser af data fra fase 3-hovedstudierne viste imidlertid ingen klinisk relevante forskelle med hensyn til sikkerhed og virkning, og dosisjustering anbefales ikke.

Nedsat leverfunktion

Et klinisk studie hos kvinder med nedsat leverfunktion (let Child-Pugh A, moderat: Child-Pugh B, og svær: Child-Pugh C) har ikke vist relevant effekt på den totale plasmaeksponering for linzagolix efter administration af en enkelt 200 mg dosis linzagolix. Den ubundne fraktion af linzagolix blev ikke påvirket af let og moderat nedsat leverfunktion; det er ikke nødvendigt at justere dosis af Ysely hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Ysely bør ikke anvendes hos kvinder med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), da der er registreret 2-3 gange højere gennemsnitlig eksponering for ubundet linzagolix (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Et klinisk studie hos kvindelige forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion (let, moderat, svær og terminal-nyresygdom), hvor den glomerulære filtrationshastighed (GFR) blev vurderet ved hjælp af kreatininclearance, viste ingen relevant effekt på den totale plasmaeksponering for linzagolix-efter administration af en enkelt 200 mg-dosis linzagolix. C_{max} , AUC_{0-t} og AUC_{0-inf} af ubundet linzagolix i plasma var øget med henholdsvis 30 %, 32 % og 33 % hos kvinder med let nedsat nyrefunktion i

forhold til raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Da et potentielt sikkerhedsproblem ved langtidsbrug ikke kan udelukkes, anbefales det, at de ordinerende læger overvåger for bivirkninger hos kvinder med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Det er dog ikke nødvendigt at justere dosis (se pkt. 4.2). Yselty bør ikke anvendes hos kvinder med moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, da der er observeret omkring 1,5 gange højere gennemsnitseksposering for ubundet linzagolix (ved moderat nedsat nyrefunktion) og 2 gange højere gennemsnitseksposering for ubundet linzagolix (ved svært nedsat nyrefunktion og ESRD) (se pkt. 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

Som følge af sin virkningsmekanisme forhindrede linzagolix konception og nedsatte implantationen i fertilitetsstudier hos rotter og resulterede i embryoføtal mortalitet, totalt tab af hele kullet eller afbrudt drægtighed i embryoføtale studier hos rotter og kaniner.

I et rotteforsøg blev der ikke observeret teratogene virkning eller negativ virkning på den præ- og postnatale udvikling.

Dosisniveauer på 100 mg/kg og 3 mg/kg linzagolix blev påvist som NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) for reproduktionsfunktion og embryoføtal udvikling i de vigtigste studier af embryonal udvikling hos henholdsvis rotter og kaniner (svarende til henholdsvis 5,9 og 0,004 gange den maksimale anbefalede humane dosis baseret på AUC).

Amning

Det er påvist, at linzagolix udskilles i mælk hos rotter. Op til 96 timer efter administrationen var koncentrationen af radioaktivitet lavere i mælk end i plasma (mindre end 0,3 gange).

Mutagenicitet

Et standardbatteri af in vitro- og in vivo-tests viste ingen tegn på mutagent eller klinisk relevant genotoksisk potentiale af lægemidlet.

Karcinogenicitet

Linzagolix' karcinogene egenskaber blev vurderet i et 26-ugers karcinogenicitetsstudie med transgene Tg RasH2-mus. Der var ingen evidens for linzagolix-induceret karcinogenicitet op til den højeste dosis på 500 mg/kg (svarende til 13,2 gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker baseret på AUC).

I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter sås en øget forekomst af endometrielt adenokarcinom i mellem- (50 mg/kg) og højdosisgrupperne (500 mg/kg) (svarende til henholdsvis 6,8 og 9,6 gange den maksimale anbefalede humane dosis baseret på AUC), og der sås kun en marginal stigning i hyppigheden af mamma-adenokarcinom ved den mellemste dosis (50 mg/kg) (6,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis baseret på AUC). Den kliniske relevans af disse fund er fortsat ukendt.

De ikke-karcinogene histopatologiske fund i ovariet og livmoderen (mus) eller ovarie- og mammakirtelvæv (rotter) blev anset for at være relateret til linzagolix' farmakologiske virkning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Lavt substitueret hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose

Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Macrogol copolymer podet på poly(vinylalkohol) (E1209)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-PVDC/aluminiumblister indeholdende 14 filmovertrukne tabletter pr. blister.

Pakningsstørrelse: 28 filmovertrukne tabletter (to blisterkort med 14 filmovertrukne tabletter) eller 84 filmovertrukne tabletter (seks blisterkort med 14 filmovertrukne tabletter) pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. juni 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til 100 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ysely 100 mg filmovertrukne tabletter
linzagolix

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg linzagolix (som cholinsalt).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1606/001 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/21/1606/003 84 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ysely 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister til 100 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yselty 100 mg tabletter
linzagolix

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Theramex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til 200 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ysely 200 mg filmovertrukne tabletter
linzagolix

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg linzagolix (som cholinsalt).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1606/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/21/1606/004 84 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ysely 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister til 200 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yselty 200 mg tabletter
linzagolix

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Theramex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ysely 100 mg filmovertrukne tabletter linzagolix

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også eventuelle bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ysely
3. Sådan skal du tage Ysely
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ysely indeholder det aktive stof linzagolix. Det anvendes til behandling af moderate til svære symptomer på godartede muskelknuder i livmoderen (som også kaldes uterusfibromer eller -myomer). Ysely anvendes hos voksne kvinder (over 18 år) i den fødedygtige alder. Hos nogle kvinder kan muskelknuder i livmoderen forårsage kraftige menstruationsblødninger og underlivssmerter.

Linzagolix blokerer virkningen af det gonadotropinfrigørende hormon, som medvirker til at regulere frigivelsen af de kvindelige kønshormoner østradiol og progesteron. Disse hormoner udløser menstruation. Når de blokeres, reduceres niveauet af hormonerne østrogen og progesteron, der cirkulerer i kroppen. Ved at sænke deres niveau standser eller reducerer linzagolix menstruationer og mindsker smerter, underlivsubehag og andre symptomer forbundet med muskelknuder i livmoderen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ysely

Tag ikke Ysely

hvis du har nogen af nedenstående tilstande:

- hvis du er allergisk over for linzagolix eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid, eller hvis du tror, du er gravid, eller hvis du ammer
- hvis du har knogleskørhed (osteoporose)
- hvis du har blødning fra underlivet af ukendt årsag.

Hvis du tager Ysely sammen med yderligere hormonbehandling med østradiol og norethisteronacetat (også kendt som tillægsbehandling), skal du følge anvisningerne i afsnittet "Tag ikke..." i indlægssedlen for østradiol og norethisteronacetat.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Yselty.

Før du påbegynder behandling med Yselty, vil din læge drøfte din syge- og familiehistorie og relevante risikofaktorer med dig. Lægen vil desuden kontrollere dit blodtryk og sikre sig, at du ikke er gravid. Du kan også behøve en fysisk undersøgelse og yderligere kontroller, inden du påbegynder behandlingen, f.eks. en scanning til at måle, hvor stærke dine knogler er. Undersøgelsens art vil afhænge af dine behov for behandling og/eller dine bekymringer.

Stop med at tage Yselty, og søg omgående lægehjælp, hvis du bemærker:

- tegn på leversygdom:
 - gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene (gulsot).
 - kvalme eller opkastning, feber, stærk træthed.
 - mørk urin, kløe, eller smerter i den øvre del af maven.
- hvis du bliver gravid.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Yselty:

- hvis du har nedsat lever- eller nyrefunktion.
Yselty frarådes hos kvinder med svært nedsat leverfunktion eller moderat eller svært nedsat nyrefunktion, da indholdet af linzagolix i blodet ellers kan blive for højt.
- hvis du har forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet.
Under behandling med Yselty kan der midlertidigt forekomme forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet, uden at det giver symptomer
- hvis du har hjerte- eller kredsløbsproblemer eller en familiehistorie med en ændring i hjertets elektriske aktivitet, der kaldes "QT-forlængelse", eller hvis du tager et lægemiddel, der ændrer hjertets elektriske aktivitet.
- hvis du har øget indhold af fedtstof (kolesterol) i blodet. Disse niveauer bør overvåges under behandlingen, da Yselty kan medføre yderligere stigninger.
- hvis du har haft et knoglebrud, der ikke skyldtes en større skade, eller andre risici for knoglemineraltab eller nedsat knogletæthed. Yselty kan sænke knoglemineraltætheden, så din læge kan overveje at tjekke det på forhånd i dette tilfælde.
- hvis du tidligere har lidt af depression, humørsvingninger eller selvmordstanker eller har haft andre depressive symptomer, som er beskrevet for lægemidler, der virker på samme måde som Yselty.
- hvis du tror, du måske er gravid. Yselty medfører sædvanligvis en væsentlig reduktion af din menstruationsblødning og kan endda standse den under behandlingen og i nogle få uger derefter, hvilket gør det vanskeligt at opdage graviditet. Se under "Graviditet og amning".

Det er ikke påvist, at Yselty giver prævention. Se under "Graviditet og amning".

Yselty kan anvendes sammen med en anden tablet, der indeholder hormonerne østradiol og norethisteronacetat (kaldes også hormonel tillægsbehandling). Hvis du får ordineret tabletten med disse hormoner, skal du nøje læse den tilhørende indlægsseddel sammen med denne indlægsseddel.

Børn og unge

Yselty frarådes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Yselty

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, herunder hormonel prævention.

Kontakt især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- repaglinid (et lægemiddel mod sukkersyge)
- paclitaxel, sorafenib (lægemidler til behandling af kræft)

Yselty frarådes, hvis du bruger et af disse lægemidler.

Graviditet og amning

Brug ikke Yselty, hvis du er gravid eller ammer, da det kan skade dit barn. Hvis du tror, du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du bliver gravid, skal du holde op med at tage Yselty og kontakte din læge. Da Yselty nedsætter eller standser dine menstruationer, kan det være vanskeligt at opdage graviditet. Tag en graviditetstest, hvis der er en mulighed for at du er gravid.

Kvinder, der kan blive gravide, bør anvende effektiv ikke-hormonel prævention, når de tager Yselty.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yselty påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Yselty indeholder lactose og natrium

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du tale med lægen, før du tager dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Yselty

Behandling med Yselty vil blive ordineret af en læge, der har erfaring med at behandle patienter med muskelknuder i livmoderen. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil fastsætte den rigtige dosis Yselty til dig. **Der er følgende dosismuligheder:**

- Enten 100 mg Yselty (én tablet) eller 200 mg Yselty (to tabletter a 100 mg) én gang dagligt sammen med en anden tablet én gang dagligt, der indeholder hormonerne østradiol og norethisteronacetat (også kaldet tillægsbehandling). Hvis lægen ordinerer denne tillægsbehandling, er det vigtigt altid at tage den sammen med dine Yselty-tabletter, da dette vil være med til at reducere bivirkningerne, herunder risikoen for og graden af knoglemineraltab.
- Hos kvinder, som ikke er egnet til at få østradiol og norethisteronacetat, kan Yselty tages i en dosis på én tablet a 100 mg dagligt alene, dvs. uden østradiol og norethisteronacetat.
- Til kortvarig brug (kun op til 6 måneder) kan 200 mg Yselty dagligt (to tabletter a 100 mg) gives uden østradiol og norethisteronacetat til at behandle symptomer forbundet med store muskelknuder eller en stor livmoder.

Tag den anbefalede dosis **én gang dagligt**.

Start helst med at tage Yselty i den første uge af din menstruationscyklus, dvs. den uge, hvor du har blødninger.

Synk tabletten/tabletterne med et glas vand enten med eller uden mad.

Anvendelsens varighed

Din læge vil ud fra risikoen for knoglemineraltab beregne, hvor længe behandlingen skal fortsættes. Dosen på 200 mg (to tabletter a 100 mg) uden tillægsbehandling bør ikke ordineres længere end 6 måneder.

Lægen vil tjekke din knoglemineraltæthed ved at arrangere en scanning efter de første 12 måneders behandling med Yselty for at se, om behandlingen kan fortsætte. Hvis du fortsætter behandlingen med Yselty i mere end et år, vil din læge regelmæssigt kontrollere din knoglemineraltæthed.

Hvis du har taget for meget Yselty

Tal med din læge, hvis du mener, at du har taget for meget Yselty.

Der er ikke indberettet om alvorlige skadelige virkninger ved at tage flere doser af dette lægemiddel på én gang. Hvis Yselty anvendes sammen med den supplerende hormonbehandling med østradiol og norethisteronacetat, kan for høj dosis af disse hormoner medføre kvalme og opkastning, ømme bryster, mavesmerter, døsigthed, træthed og blødning ved ophør af behandlingen.

Hvis du har glemt at tage Yselty

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det, og derefter genoptage behandlingen næste dag som sædvanlig. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Hvis du holder op med at tage Yselty

Hvis du gerne vil holde op med at tage Yselty, skal du først tale med din læge. Lægen vil forklare virkningen af at stoppe behandlingen og drøfte andre muligheder med dig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne kan optræde med følgende hyppigheder:

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- hedeture

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- humørforstyrrelser som f.eks. humørsvingninger, hurtige ændringer i følelser (affektlabilitet), angst, depression, irritabilitet, følelsesmæssige forstyrrelser
- kraftig, uregelmæssig eller langvarig blødning fra livmoderen (uterin blødning)
- tørhed af skeden
- underlivssmerter
- ledsmerter
- hovedpine
- nedsat knoglemineraltæthed eller knoglestyrke
- forhøjede niveauer af leverenzymen i blodet
- kvalme, opkastning, mavesmerter
- forstoppelse
- nedsat sexlyst (libido)
- svaghed
- øget svedtendens
- nattesved
- forhøjet blodtryk

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også eventuelle bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket om, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse foranstaltninger vil medvirke til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yselty indeholder

- Aktivt stof: linzagolix.
En tablet Yselty 100 mg indeholder 100 mg linzagolix.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natrium og magnesiumstearat. Se pkt. 2 "Yselty indeholder lactose og natrium".
Filmovertræk: macrogol copolymer podet på poly(vinylalkohol) (E1209), talkum (E553b), titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Yselty 100 mg filmovertrukne tabletter er runde filmovertrukne gullige tabletter med en diameter på 10 mm, med præg "100" på den ene side og glatte på den anden side.

Yselty leveres i en karton med 2 eller 6 blisterpakninger, der indeholder 14 filmovertrukne tabletter pr. blister.

Pakningsstørrelser: 28 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til patienten

Ysely 200 mg filmovertrukne tabletter linzagolix

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ysely
3. Sådan skal du tage Ysely
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ysely indeholder det aktive stof linzagolix. Det anvendes til behandling af moderate til svære symptomer på godartede muskelknuder i livmoderen (som også kaldes uterusfibromer eller -myomer). Ysely anvendes hos voksne kvinder (over 18 år) i den fødedygtige alder. Hos nogle kvinder kan muskelknuder i livmoderen forårsage kraftige menstruationsblødninger og underlivssmerter.

Linzagolix blokerer virkningen af det gonadotropinfrigørende hormon, som medvirker til at regulere frigivelsen af de kvindelige kønshormoner østradiol og progesteron. Disse hormoner udløser menstruation. Når de blokeres, reduceres niveauet af hormonerne østrogen og progesteron, der cirkulerer i kroppen. Ved at sænke deres niveau standser eller reducerer linzagolix menstruationer og mindsker smerter, underlivsbehag og andre symptomer forbundet med muskelknuder i livmoderen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ysely

Tag ikke Ysely

hvis du har nogen af nedenstående tilstande:

- hvis du er allergisk over for linzagolix eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid, eller hvis du tror, du er gravid, eller hvis du ammer
- hvis du har knogleskørhed (osteoporose)
- hvis du har blødning fra underlivet af ukendt årsag.

Hvis du tager Ysely sammen med yderligere hormonbehandling med østradiol og norethisteronacetat (også kendt som tillægsbehandling), skal du følge anvisningerne i afsnittet "Tag ikke ..." i indlægssedlen for østradiol og norethisteronacetat.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Yselty.

Før du påbegynder behandling med Yselty, vil din læge drøfte din syge- og familiehistorie og relevante risikofaktorer med dig. Lægen vil desuden kontrollere dit blodtryk og sikre sig, at du ikke er gravid. Du kan også behøve en fysisk undersøgelse og yderligere kontroller, inden du påbegynder behandlingen, f.eks. en scanning til at måle, hvor stærke dine knogler er. Undersøgelsens art vil afhænge af dine behov for behandling og/eller dine bekymringer.

Stop med at tage Yselty, og søg omgående lægehjælp, hvis du bemærker:

- tegn på leversygdom:
 - gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene (gulsot).
 - kvalme eller opkastning, feber, stærk træthed.
 - mørk urin, kløe, eller smerter i den øvre del af maven.
- hvis du bliver gravid.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Yselty:

- hvis du har nedsat lever- eller nyrefunktion.
Yselty frarådes hos kvinder med svært nedsat leverfunktion eller moderat eller svært nedsat nyrefunktion, da indholdet af linzagolix i blodet ellers kan blive for højt.
- hvis du har forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet.
Under behandling med Yselty kan der midlertidigt forekomme forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet, uden at det giver symptomer
- hvis du har hjerte- eller kredsløbsproblemer eller en familiehistorie med en ændring i hjertets elektriske aktivitet, der kaldes "QT-forlængelse", eller hvis du tager et lægemiddel, der ændrer hjertets elektriske aktivitet.
- hvis du har øget indhold af fedtstof (kolesterol) i blodet. Disse niveauer bør overvåges under behandlingen, da Yselty kan medføre yderligere stigninger.
- hvis du har haft et knoglebrud, der ikke skyldtes en større skade, eller andre risici for knoglemineraltab eller nedsat knogletæthed. Yselty kan sænke knoglemineraltætheden, så din læge kan overveje at tjekke det på forhånd i dette tilfælde.
- hvis du tidligere har lidt af depression, humørsvingninger eller selvmordstanker eller har haft andre depressive symptomer, som er beskrevet for lægemidler, der virker på samme måde som Yselty.
- hvis du tror, du måske er gravid. Yselty medfører sædvanligvis en væsentlig reduktion af din menstruationsblødning og kan endda standse den under behandlingen og i nogle få uger derefter, hvilket gør det vanskeligt at opdage graviditet. Se under "Graviditet og amning".

Det er ikke påvist, at Yselty giver prævention. Se under "Graviditet og amning".

Yselty kan anvendes sammen med en anden tablet, der indeholder hormonerne østradiol og norethisteronacetat (kaldes også hormonel tillægsbehandling). Hvis du får ordineret tabletten med disse hormoner, skal du nøje læse den tilhørende indlægsseddel sammen med denne indlægsseddel.

Børn og unge

Yselty frarådes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Yselty

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, herunder hormonel prævention.

Kontakt især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- repaglinid (et lægemiddel mod sukkersyge)
- paclitaxel, sorafenib (lægemidler til behandling af kræft)

Yselty frarådes, hvis du bruger et af disse lægemidler.

Graviditet og amning

Brug ikke Yselty, hvis du er gravid eller ammer, da det kan skade dit barn. Hvis du tror, du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du bliver gravid, skal du holde op med at tage Yselty og kontakte din læge. Da Yselty nedsætter eller standser dine menstruationer, kan det være vanskeligt at opdage graviditet. Tag en graviditetstest, hvis der er en mulighed for at du er gravid.

Kvinder, der kan blive gravide, bør anvende effektiv ikke-hormonel prævention, når de tager Yselty.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yselty påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Yselty indeholder lactose og natrium

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du tale med lægen, før du tager dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Yselty

Behandling med Yselty vil blive ordineret af en læge, der har erfaring med at behandle patienter med muskelknuder i livmoderen. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil fastsætte den rigtige dosis Yselty til dig. **Der er følgende dosismuligheder for tabletter af Yselty a 200 mg:**

- Én tablet af Yselty a 200 mg én gang dagligt sammen med en anden tablet én gang dagligt, der indeholder hormonerne østradiol og norethisteronacetat (også kaldet tillægsbehandling). Hvis lægen ordinerer denne tillægsbehandling, er det vigtigt altid at tage den sammen med dine Yselty-tabletter, da dette vil være med til at reducere bivirkningerne, herunder risikoen for og graden af knoglemineraltab.
- Til kortvarig brug (kun op til 6 måneder) kan der gives én tablet af Yselty a 200 mg én gang dagligt uden østradiol og norethisteronacetat til behandling af symptomer forbundet med store muskelknuder eller en stor livmoder.

Bemærk, at en dosis på 100 mg Yselty kan anvendes, hvis en lavere dosis er nødvendig.

Tag den anbefalede dosis **én gang dagligt**.

Start helst med at tage Yselty i den første uge af din menstruationscyklus, dvs. den uge, hvor du har blødninger.

Tabletten synkes med et glas vand, med eller uden mad.

Anvendelsens varighed

Din læge vil ud fra risikoen for knoglemineraltab beregne, hvor længe behandlingen skal fortsættes. Dosen på 200 mg uden tillægsbehandling bør højst ordineres i 6 måneder.

Lægen vil tjekke din knoglemineraltæthed ved at arrangere en scanning efter de første 12 måneders behandling med Yselty for at se, om behandlingen med østradiol og norethisteronacetat kan fortsætte. Hvis du fortsætter behandlingen med Yselty i mere end et år, vil din læge regelmæssigt kontrollere din knoglemineraltæthed.

Hvis du har taget for meget Yselty

Tal med din læge, hvis du mener, at du har taget for meget Yselty.

Der er ikke indberettet om alvorlige skadelige virkninger ved at tage flere doser af dette lægemiddel på én gang. Hvis Yselty anvendes sammen med den supplerende hormonbehandling med østradiol og norethisteronacetat, kan for høj dosis af disse hormoner medføre kvalme og opkastning, ømme bryster, mavesmerter, døsighed, træthed og blødning ved ophør af behandlingen.

Hvis du har glemt at tage Yselty

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det, og derefter genoptage behandlingen næste dag som sædvanlig. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Hvis du holder op med at tage Yselty

Hvis du gerne vil holde op med at tage Yselty, skal du først tale med din læge. Lægen vil forklare virkningen af at stoppe behandlingen og drøfte andre muligheder med dig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne kan optræde med følgende hyppigheder:

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- hedeture

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- humørforstyrrelser som f.eks. humørsvingninger, hurtige ændringer i følelser (affektlabilitet), angst, depression, irriterabilitet, følelsesmæssige forstyrrelser
- kraftig, uregelmæssig eller langvarig blødning fra livmoderen (uterin blødning)
- tørhed af skeden
- underlivssmerter
- ledsmerter
- hovedpine
- nedsat knoglemineraltæthed eller knoglestyrke
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet
- kvalme, opkastning, mavesmerter
- forstoppelse
- nedsat sexlyst (libido)
- svaghed
- øget svedtendens
- nattesved
- forhøjet blodtryk

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket om, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse foranstaltninger vil medvirke til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yselty indeholder

- Aktivt stof: linzagolix.
En Yselty-tablet 200 mg indeholder 200 mg linzagolix.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat. Se pkt. 2 "Yselty indeholder lactose og natrium".
Filmovertræk: macrogol copolymer podet på poly(vinylalkohol) (E1209), talkum (E553b), titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Yselty 200 mg filmovertrukne tabletter er aflange (19 × 9 mm), gullige, med præg "200" på den ene side og glatte på den anden side.

Yselty leveres i en karton med 2 eller 6 blisterpakninger, der indeholder 14 filmovertrukne tabletter pr. blister.

Pakningsstørrelser: 28 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>