

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig á að tilkynna aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Yselty 100 mg filmuhúðaðar töflur

Yselty 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Yselty 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af linsagólix (sem kólínsalt).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 119,4 mg af laktósa.

Yselty 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af linsagólix (sem kólínsalt).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 238,8 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Yselty 100 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular, kringlóttar filmuhúðaðar töflur, 10 mm í þvermál, með ígreypu „100“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Yselty 200 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular, ílangar filmuhúðaðar töflur 19 mm að lengd og 9 mm að breidd, með ígreypu „200“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Yselty er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum konum á barneignaaldri vegna:

- á miðlungs til alvarlegum einkennum vegna sléttvöðvaæxla í legi
- einkenna legslímuvillu (e. endometriosis) hjá konum sem eiga sér sögu um fyrri lyfjameðferðir eða skurðaðgerðir vegna legslímuvillu (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð með Yselty skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á sléttvöðvaæxlum í legi og/eða legslímuvillu.

Ráðlagður skammtur af Yselty er:

Vegna sléttvöðvaæxlis í legi:

- 100 mg eða, ef nauðsyn krefur, 200 mg einu sinni á sólarhring með samhliða uppbótarmeðferð með hormónum (ABT, estradíóli 1 mg og noretísterónasetati 0,5 mg tafla einu sinni á sólarhring), sjá kafla 5.1.
- 100 mg einu sinni á sólarhring fyrir konur sem ekki er mælt með að fái kvenhormónauppbót eða kjósa að forðast hormónameðferð (sjá kafla 5.1)
- 200 mg einu sinni á sólarhring til skammtímanotkunar (< 6 mánuðir) við klínískar aðstæður þegar óskað er eftir minnkun á legi og sléttvöðvaæxli (sjá kafla 5.1). Stærð sléttvöðvaæxlisins getur aukist þegar meðferð er hætt. Vegna hættu á minnkandi beinþéttni við langvarandi notkun, ætti ekki að ávísa 200 mg skammtinum án samhliða kvenhormónauppbót lengur en í 6 mánuði.

Vegna legslímuvillu:

- 200 mg einu sinni á sólarhring með samhliða uppbótarmeðferð með hormónum

Útiloka þarf þungun áður en meðferð með Yselty er hafin.

Helst ætti að byrja töku á Yselty í fyrstu viku tíðahringsins og taka svo inn samfelld einu sinni á sólarhring.

Hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir beinþynningu eða beingisnun er mælt með að framkvæma DXA (dual-energy x-ray absorptiometry)-myndgreiningu (beinþéttnimælingu) áður en meðferð með Yselty er hafin (sjá kafla 4.4).

Hægt er að taka Yselty án hlés. Mælt er með DXA-beinþéttnimælingu eftir 1 árs meðferð hjá öllum konum. Þörf er á áframhaldandi eftirlit með beinþéttni eftir það (sjá kafla 4.4).

Lyfjaskammtur sem gleymdist

Ef skammtur gleymist á að taka hann eins fljótt og auðið er og halda svo meðferð áfram næsta dag á venjulegum tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá konum með væga eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A eða B). Ekki er mælt með notkun Yselty hjá konum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með að ávísandi læknir fylgist með aukaverkunum hjá konum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR = 60-89 ml/mín. Sjá kafla 4.4 og 5.2) þrátt fyrir að engin skammtaaðlögun sé nauðsynleg. Ekki er mælt með notkun Yselty hjá konum með í meðallagi skerta (eGFR = 30-59 ml/mín.), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun Yselty á ekki við hjá börnum undir 18 ára aldri við ábendingunni meðferð við miðlungs til alvarlegra einkenna vegna sléttvöðvaæxlis í legi.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Yselty hjá börnum undir 18 ára aldri til meðferðar við legslímuvillu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka má Yselty inn með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Hægt er að taka 200 mg skammtinn sem annaðhvort eina 200 mg töflu eða tvær 100 mg töflur.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðgangi og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)
- Þekkt beinþynning
- Blæðing frá kynfærum af óþekktum orsökum
- Tekið skal tillit til frábendinga sem tengjast kvenhormónauppbót ef slík meðferð er gefin samhliða

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Læknisrannsókn/--skoðun

Áður en meðferð með Yselty er hafin eða tekin upp aftur verður að taka fulla sjúkrasögu (þ. á m. fjölskyldusögu). Mæla þarf blóðþrýsting og framkvæma læknisskoðun með hliðsjón af frábendingum (sjá kafla 4.3) og varnaðarorðum um notkun (sjá kafla 4.4). Meðan á meðferð stendur skal framkvæma reglubundið eftirlit í samræmi við hefðbundnar klínískar starfsvenjur.

Hætta þarf töku hormónagetnaðarvarna áður en meðferð með Yselty hefst. Útiloka verður þungun áður en Yselty er gefið eða meðferð hafin á ný.

Beinþéttni

Tilkynnt var um tap á beinþéttni á bilinu > 3-8% hjá sumum konum sem fengu meðferð með Yselty og höfðu eðlilega beinþéttni í upphafi meðferðar.

Íhuga skal ávinning og áhættu af Yselty hjá sjúklingum með sögu um beinbrot við lítinn áverka eða aðra áhættuþætti fyrir beinþynningu eða beingisnun (eins og langvarandi áfengis- og/eða tóbaksnotkun, mikla fjölskyldusögu um beinþynningu og lága líkamsþyngd), þ.m.t. þá sem taka lyf sem geta haft áhrif á beinþéttni (t.d. altækir barksterar, krampastillandi lyf), áður en meðferð hefst. Mælt er með því að framkvæma DXA-beinþéttnimælingu áður en meðferð með Yselty er hafin hjá sjúklingum í þessum áhættuhópi.

Eins er mælt með DXA-beinþéttnimælingu eftir eins árs meðferð hjá öllum konum til að ganga úr skugga um að sjúklingurinn þjáist ekki af óæskilegu tapi á beinþéttni. Eftir það, allt eftir ávísuðum skammti af Yselty, er mælt með beinþéttnimælingu árlega (Yselty 100 mg) eða eins oft og viðkomandi læknir ákvarðar út frá einstaklingsáhættu konunnar og fyrri beinþéttnimælingum (Yselty 100 mg með kvenhormónauppbót samhliða og Yselty 200 mg með kvenhormónauppbót samhliða).

Ef áhætta á minnkaðri beinþéttni er meiri en hugsanlegur ávinningur af meðferð með Yselty, skal hætta meðferð.

Skert lifrarstarfsemi

Forðast skal notkun Yselty hjá konum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá konum með væga eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A eða B), sjá kafla 4.2 og 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

Forðast skal notkun Yselty hjá konum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR = 30-59 ml/mín.), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2). Mælt er með því að lækna fylgist með aukaverkunum hjá konum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR = 60–89 ml/mín., Sjá kafla 5.2) þó að ekki sé þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Hjarta- og æðasjúkdómar/Lenging QT-bils

Linsagólix eykur QT-bilið lítillega en sýndi engar vísbendingar um klínískt marktæka hættu á lengingu QT-bils eða margbreytilegum sleglahraða (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, eiga sér fjölskyldusögu um lengingu QT-bils eða blóðkalíumlækkun og samhliða notkun lyfja sem vitað er að lengja QT-bil. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með þekkta sjúkdóma sem leiða til aukinnar plasmáþéttni linsagólix (sjá kafla 5.2).

Getnaðarvarnir

Ekki hefur verið sýnt fram á að linsagólix með eða án samhliða kvenhormónauppbót veitir vörn gegn getnaði. Konur á barneignaaldri í hættu á þungun skulu nota örugga getnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð með Yselty stendur (sjá kafla 4.6).

Breyting á tíðablæðingum og minnkuð hæfni til að greina meðgöngu

Upplýsa þarf konur um að meðferð með Yselty leiðir venjulega til verulegrar minnkunar á blæðingum á tíðahring og leiðir oft til tíðateppu, sem getur dregið úr getu til að greina meðgöngu tímanlega. Þungunarpróf skal framkvæmt ef grunur er um þungun og hætta skal meðferð sé þungun staðfest (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Lifrarensím

Greint hefur verið frá einkennalausum skammvinnum hækkunum á lifrarensímum (sjá kafla 4.8). Sjúklingum skal bent á að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við einkenni eða teikn sem bent geta til lifrarskaða, svo sem gulu. Hætta skal meðferð ef gula kemur fram. Bráða frávík í lifrarprófi geta leitt til að stöðva þurfa meðferð með linsagólix þar til lifrarpróf verða eðlileg á ný.

Konur með óeðlilega lifrarstarfsemi (≥ 2 eðlileg efri mörk, ULN) voru útilokaðar frá rannsóknum á linsagólix. Þess vegna verða grunnildi lifrarprófa að liggja fyrir hjá konum með þekkta óeðlilega lifrarstarfsemi og frekara reglubundið eftirlit skal framkvæmt. Meðhöndla skal þessa sjúklinga með varúð.

Fituefnamagn

Aukning á fitumagni greindist við meðferð með linsagólix (sjá kafla 5.1). Þessar hækkanir voru almennt klínískt ómarktækar. Þó er mælt með eftirliti með fitumagni hjá konum með þekkta hækkun á fitumagni.

Lyndisraskanir

Lyndisraskanir, þ.m.t. þunglyndi, breytingar á skapi og tilfinningaflökt hafa komið fram við meðferð með GnRH blokkum þar á meðal linsagólix (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar hjá konum með sögu um

þunglyndi og/eða sjálfsvígshugsanir. Fylgjast skal vel með sjúklingum með þekkt þunglyndi eða sögu um þunglyndi meðan á meðferð stendur. Meðferð skal hætt ef þunglyndi verður aftur alvarlegt.

CYP2C8 hvarfefni

Ekki skal nota Yselty hjá sjúklingum sem nota lyf sem eru næm hvarfefni CYP2C8 með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. paklitaxel, sorafeníb og repagliníð, sjá kafla 4.5). Mælt er með því að fylgst sé með aukningu aukaverkana sem tengjast öðrum CYP2C8 hvarfefnum þegar þau eru gefin samhliða Yselty.

Viðvaranir og varúðarreglur sem varða kvenhormónauppbót

Ef samhliða kvenhormónauppbót er ávísað skal íhuga allar viðvaranir og varúðarreglur sem varða slíka meðferð.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem eru hvarfefni CYP2C8

Sýnt hefur verið fram á að linsagólix eykur meðalútsetningu repagliníðs (næms CYP2C8 hvarfefnis) hjá heilbrigðum einstaklingum um það bil tvöfalt. Vegna hættu á aukinni plasmabéttni skal forðast samhliða gjöf Yselty og lyfja sem fyrst og fremst hreinsast út með umbroti fyrir tilstilli CYP2C8 og hafa þröngan lækningalegan stuðul eins og paklitaxel, sorafeníb og repagliníð (sjá kafla 4.4). Læknum er ráðlagt að fylgjast með aukningu aukaverkana í tengslum við önnur CYP2C8 hvarfefni þegar þau eru gefin samhliða Yselty.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaaldri

Ekki hefur verið sýnt fram á að linsagólix með eða án kvenhormónauppbót veiti getnaðarvörn. Konur á barneignaaldri í hættu á þungun verða að nota örugga getnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð með Yselty stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun linsagólix á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt að útsetning fyrir linsagólix snemma á meðgöngu getur aukið hættu á fósturláti snemma á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Samkvæmt lyfjafræðilegum áhrifum er ekki hægt að útiloka skaðleg áhrif á meðgöngu.

Ekki má nota Yselty á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð sé þungun staðfest.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að linsagólix skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er þekkt hvort linsagólix/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Yselty (sjá kafla 4.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Yselty hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Yselty var rannsakað hjá 1605 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknum í allt að 6 mánuði eða lengur. Á meðal þátttakenda í þessum rannsóknum voru bæði sjúklingar með sléttvöðvaæxli í legi og sjúklingar með legslímuvillu sem hafði staðið yfir til langs og skamms tíma.

Öryggisupplýsingar sem lýst er í þessum kafla vísa til útsetningar fyrir Yselty í fjórum 3. stigs lykilrannsóknum. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í 3. stigs lykilrannsóknum hjá sjúklingahópi sem fékk meðferð við sléttvöðvaæxli í legi voru hitakóf og höfuðverkur. Tilkynnt var um hærri tíðni við stærri skammta og lægri tíðni þegar kvenhormónauppbót var gefin samtímis (kallað „með kvenhormónauppbót“). Tilkynnt var um hitakóf hjá 5,2%, 9,6%, 10,1% og 31% kvenna sem fengu 100 mg með kvenhormónauppbót, 200 mg með kvenhormónauppbót, 100 mg og 200 mg, í sömu röð. Á sama hátt voru fleiri tilkynningar um höfuðverk við stærri skammta og færri með samhlíða kvenhormónauppbót (1,4%, 2,4%, 4% og 6,2% fyrir 100 mg meðferð með kvenhormónauppbót, 200 mg meðferð með kvenhormónauppbót, 100 mg og 200 mg, í sömu röð).

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar hjá legslímuvilluhópi sem fékk meðferð með ráðlögðum 200 mg skammti af kvenhormónauppbót voru m.a. hitakóf (6,3%) og höfuðverkur (5,7%).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Greint er frá aukaverkunum tengdum linsagólix byggt á sameinuðum gögnum úr tveimur 3. stigs lykilrannsóknum á sléttvöðvaæxli í legi (sem náði til 828 sjúklinga sem fengu linsagólix og 209 sjúklinga sem fengu lyfleysu) og úr tveim 3. stigs lykilrannsóknum á legslímuvillu (sem náði til 379 sjúklinga sem fengu linsagólix og 189 sjúklinga sem fengu lyfleysu) í allt að 6 mánuði. Þetta er sett fram í töflu 1 hér á eftir.

Aukaverkanir sem taldar eru upp í töflu 1 eru flokkaðar eftir tíðniflokkun og *MedDRA-tíðniflokkun* eftir líffærum. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir lyfja samkvæmt lykilrannsóknnum

	Linsagólix 100 mg	Linsagólix 100 mg með kvenhormónauppbót	Linsagólix 200 mg	Linsagólix 200 mg með kvenhormónauppbót
Geðræn vandamál				
Algengar	Lyndisraskanir ^{a/*}	Lyndisraskanir ^{a/*} Minnkuð kynhvöt	Lyndisraskanir ^{a/*} Minnkuð kynhvöt	Lyndisraskanir ^{a/*}
Sjaldgæfar	Minnkuð kynhvöt			Minnkuð kynhvöt
Taugakerfi				
Algengar	Höfuðverkur	Höfuðverkur	Höfuðverkur	Höfuðverkur
Æðar				
Mjög algengar	Hitakóf		Hitakóf	
Algengar		Hitakóf		Hitakóf
Sjaldgæfar	Háprýstingur	Háprýstingur	Háprýstingur	Háprýstingur
Meltingarfæri				
Algengar		Ógleði/uppköst Verkir í efri hluta kviðar	Ógleði/uppköst Hægðatregða	Ógleði/uppköst
Sjaldgæfar	Verkir í efri hluta kviðar		Verkir í efri hluta kviðar	Hægðatregða
Lifur og gall				
Algengar	Hækkuð lifrarensím*	Hækkuð lifrarensím*	Hækkuð lifrarensím*	Hækkuð lifrarensím*
Húð og undirhúð				
Algengar	Ofsvitnun		Ofsvitnun Nætursviti	
Sjaldgæfar	Nætursviti			Nætursviti
Stoðkerfi og bandvefur				
Algengar	Liðverkir	Beinþéttni minnkar*	Liðverkir Beinþéttni minnkar*	
Sjaldgæfar	Beinþéttni minnkar*			Liðverkir Beinþéttni minnkar*
Æxlunarfæri og brjóst				
Algengar	Blæðing frá leggöngum ^{b/*} Verkir í grindarholi Breyting á tíðablæðingum ^{c/*}	Blæðing frá leggöngum ^{b/*} Verkir í grindarholi	Blæðing frá leggöngum ^{b/*} Verkir í grindarholi Skapa- og leggangapurkur	Blæðing frá leggöngum ^{b/*} Verkir í grindarholi Breyting á tíðablæðingum ^{c/*}
Sjaldgæfar	Skapa- og leggangapurkur	Skapa- og leggangapurkur Breyting á tíðablæðingum ^{c/*}	Breyting á tíðablæðingum ^{c/*}	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Algengar	Þróttleysi			
Sjaldgæfar			Þróttleysi	Þróttleysi

Kvenhormónauppbót: estradíól 1 mg og noretisterónasetat 0,5 mg tafla einu sinni á sólarhring

* sjá kafla 4.4 og/eða 4.8, Lýsing á völdum aukaverkunum, fyrir frekari upplýsingar

^aLyndisraskanir ná yfir tilkynningar um geðsveiflur, geðflökt, tilfinningaflökt, skapstyggð, skapsveiflur, kvíða, kvíðaköst, taugaóstyrkur, þunglyndi og depurð

^bBlæðing frá leggöngum nær yfir tilkynningar um blæðingu frá leggöngum, millitíðablæðinga, asatíðir, asa- og millitíðablæðingar og blæðingar frá legi

^cBreyting á tíðablæðingum nær yfir tilkynningar um seinkun á tíðum, óreglulegar tíðir og tíðateppu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lyndisraskanir

Algengustu lyndisraskanirnar sem tilkynnt var um voru geðsveiflur sem tilkynnt var um hjá allt að 2,5% einstaklinga í öllum skammtahópum linsagólíx. Greint var frá geðflökti og kvíða hjá 0,6% einstaklinga sem fengu linsagólíx. Aðeins var tilkynnt um kvíða í hópnum með 200 mg með eða án kvenhormónauppbót. Tilkynningar um þunglyndi og depurð voru sjaldgæfar. Ekki fleiri en 2 einstaklingar í hverjum meðferðarhópi linsagólíx tilkynnti um þunglyndi eða depurð í klínískum rannsóknum á 2. eða 3. stigi. Sérstækar ráðleggingar er að finna í kafla 4.4.

Hækkuð lifrarensím

Tilkynnt var um einkennalausar hækkunar á lifrarensímum, aðallega alaníni og aspartat transamínasa (ALAT og ASAT). Flestar hækkunar voru af lágu stigi og gengu yfirleitt til baka í eðlilegt horf meðan á meðferð stóð. Tíðni ALAT og/eða ASAT hækkunar hjá linsagólíx hópnum var innan við 3%. Hjá u.þ.b. 1% einstaklinga jukust ALAT/ASAT gildin í að minnsta kosti þrisvar sinnum ULN, en mesta hækkunin var tilkynnt með linsagólíx 200 mg eða 200 mg með kvenhormónauppbót. Engin samtímis hækkun á gallrauða greindist. Sérstækar ráðleggingar er að finna í kafla 4.4.

Breytingar á beinþéttni

Hópur sem fékk meðferð við sléttvöðvaæxli í legi

Áhrif linsagólíx á beinþéttni voru metin með DXA-beinþéttnimælingu. Í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknunum, komu fram skammta- og tímaháðar breytingar á beinþéttni. Samtíma meðferð með kvenhormónauppbót dró úr tapi á beinþéttni.

Breytingar á beinþéttni voru mest áberandi við 200 mg skammtinn. Eftir 6 mánaða meðferð sást meðallækkun frá grunnildi upp á >3% og >8% á beinþéttni í lendarhrygg hjá 55% og 4% sjúklinga, í þeirri röð.

Eftir 12 mánaða meðferð með linsagólíx 100 mg, 100 mg með kvenhormónauppbót og 200 mg með kvenhormónauppbót, sást meðallækkun frá grunnildi upp á >3% og >8% á beinþéttni í lendarhrygg hjá 38% og 7%, 16% og 0% og 27% og 1% sjúklinga, í þeirri röð.

Sjúklingahópur sem fékk meðferð við legslímuvillu:

Eftir 6 mánaða meðferð með ráðlögðum skammti af linsagólíx 200 mg með kvenhormónauppbót sást meðallækkun frá grunnildi upp á >3% og >8% í beinþéttni í lendarhrygg hjá 14% og 0% sjúklinga, í þeirri röð. Eftir 12 mánaða meðferð með linsagólíx 200 mg með kvenhormónauppbót sást meðallækkun frá grunnildi upp á >3% og >8% í beinþéttni í lendarhrygg hjá 27% og 2% sjúklinga, í þeirri röð (sjá töflu 2).

Tafla 2: Hlutfall sjúklinga með breytingar á beinþéttni í lendarhrygg miðað við grunnildi >3% og >8% 6 mánuði og eftir 12 mánuði af meðferð í PRIMROSE 1 og 2 og EDELWEISS 3 og 6

	PRIMROSE 1 og 2				EDELWEISS 3 og 6
	Linsagólíx 100 mg	Linsagólíx 100 mg með kvenhormónauppbót	Linsagólíx 200 mg	Linsagólíx 200 mg með kvenhormónauppbót	Linsagólíx 200 mg með kvenhormónauppbót
6 mánuðir af meðferð					
Hlutfall einstaklinga (%) með beinþéttni CFB > 3% / >8%	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
12 mánuðir af meðferð					
Hlutfall einstaklinga (%) með beinþéttni CFB > 3% / >8%	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

Kvenhormónauppbót: estradíol 1 mg og nóretísterónasetat 0,5 mg tafla einu sinni á sólarhring, CFB: breyting frá grunnildi

Kvenhormónauppbót: estradíol 1 mg og nóretísterónasetat 0,5 mg tafla einu sinni á dag, CFB: breyting frá grunnildi

* Linsagólíx 200 mg var rannsakað í allt að 6 mánuði

Að 6 mánuðum liðnum eftir að meðferð lauk greindist aukning á beinþéttni bæði í hópi með legslímuvillu og hópi með sléttvöðvaæxli í legi, sem gefur til kynna að bati hafi náðst að hluta.

Sértækar ráðleggingar er að finna í köflum 4.2 og 4.4. Nánari upplýsingar um lækun á beinþéttni er að finna í kafla 5.1.

Blæðing frá leggöngum

Greint var frá blæðingu frá leggöngum (þ.m.t. tilkynningar um blæðingu frá leggöngum, blæðingu frá móðurlífi, millitíðablæðingum, asatíðir og asa- og millitíðablæðingum) meðan á meðferð með linsagólix stóð. Í rannsóknum á sléttvöðvaexli í legi voru algengustu aukaverkanirnar blæðingar frá leggöngum, millitíðablæðingar og asatíðir sem tilkynnt var um hjá 13 (1,6%), 11 (1,3%) og 5 (0,6%) einstaklinga sem fengu linsagólix. Oftar var greint frá blæðingu frá leggöngum hjá hópum einstaklinga sem fengu 100 mg og 200 mg linsagólix með kvenhormónauppbót (allt að 2,4%) samanborið við hópa án kvenhormónauppbótar (1%). Greint var frá millitíðablæðingum hjá 3 (1,5%), 3 (1,4%), 1 (0,5%) og 4 (1,9%) einstaklingum í 100 mg, 100 mg með kvenhormónauppbót, 200 mg og 200 mg með kvenhormónauppbót hópunum í þeirri röð og greint var frá asatíðum hjá 1 (0,5%), 1 (0,5%), 2 (1,0%) og 1 (0,5%) einstaklingi í linsagólix 100 mg, 100 mg með kvenhormónauppbót, 200 mg og 200 mg með kvenhormónauppbót hópunum, í þeirri röð.

Í rannsóknum á legslímuvillu staðfesti öryggissniðið ofangreindar niðurstöður.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin tilvik um ofskömmtnun hafa verið tilkynnt.

Ef um ofskömmtnun er að ræða skal fylgjast grannt með sjúklingnum og veita stuðningsmeðferð við einkennunum.

Hjá konum sem fylgja meðferðaráætlun með samhliða meðferð með kvenhormónauppbót getur ofskömmtnun af estrógeni og prógestíni valdið hormónatengdum einkennum, þar með talið en ekki bundið við ógleði, uppköstum, eymslum í brjóstum, kviðverkjum, syfju, þreytu og fráhrarfablæðingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: And-gónadótrópínleysandi hormón, ATC-flokkur: H01CC04.

Verkunarháttur

Linsagólix er sértæktur viðtakablokki fyrir gonadótrópínlosandi hormón sem ekki er peptíð (GnRH), sem hindrar innlæg GnRH ræsimerki með því að samkeppnisbindast við GnRH viðtaka í heiladingli og breyta þannig undirstúku-heiladinguls-kynkirtla öxlinum.

Lyfhrif

Áhrif á heiladingul- og eggjastokkahormón

Gjöf linsagólix leiðir til skammtaháðrar bælingar á gulbús- og eggbússtýrihormónum, sem leiðir til minnkunar á styrk estradíóls og prógesteróns í blóði.

Hópur sem fékk meðferð við sléttvöðvaexli í legi

Í 3. stigs rannsóknum sást algjör bæling á estradíóli í sermi (miðgildi < 20 pg/ml) með linsagólix 200 mg frá 4 til 24 vikna. Hlutfallsleg bæling greindist við töku linsagólix 100 mg, 100 mg með samhliða meðferð með kvenhormónauppbót og 200 mg með kvenhormónauppbót frá 4 til 52 vikna, með miðgildi estradíóls í sermi á bilinu 20 til 60 pg/ml. Prógesterónstyrk var viðhaldið $\leq 3,1$ ng/ml hjá 83% kvenna sem fengu linsagólix 200 mg í 24 vikur og 68% kvenna sem fengu linsagólix 100 mg í 52 vikur og um 90% kvenna sem fengu linsagólix 100 mg með kvenhormónauppbót eða 200 mg með kvenhormónauppbót í 52 vikur.

Hópur sem fékk meðferð við legslímuvillu:

Miðgildi bælingar á estradíóli í sermi hjá einstaklingum sem fengu 200 mg með samhliða meðferð með kvenhormónauppbót var á bilinu 20 til 60 pg/ml.

Raflífeðlisfræði hjartans

Verkun linsagólix á QTc-bil var metin í ítarlegri slembiráðaðri, stakskammta, opinni víxlrannsókn með lyfleysu og jákvæðum samanburði. Fjörutíu og átta heilbrigðar konur fengu 200 mg skammt af linsagólix (útsetning fyrir meðferðaráhrifum), 700 mg skammt af linsagólix (útsetning fyrir ofmeðferð), 400 mg skammt af moxifloxacíni (jákvætt viðmið) eða lyfleysu með viðeigandi útskolun (washout). Við meðferð með linsagólix í 200 mg og 700 mg skömmtum greindust lítil áhrif á lengingu QT-bils, með leiðréttingu vegna hjartsláttar, hæsta meðaltal var 8,34 msek (90% CI 6,44 - 10,23) og 9,92 msek (90% CI 8,03 - 11,81) 3 klst. eftir töku skammts, talið í þeirri röð. Byggt á umfangi QTc-lengingarinnar, þéttniáhrifalíkans (concentration effect modelling) í framhaldi og QT-hlutbili (JTpeak), teljast áhrifin sem greinst hafa ekki vera klínískt mikilvæg. Hæsti áætlaði jafnvægisstyrkur í QT-rannsókninni var metinn hjá heilbrigðum einstaklingum en ekki var gert ráð fyrir aukningu á óbundinni útsetningu fyrir linsagólix vegna fyrirbyggjandi sjúkdóma (sjá kafla 5.2).

Breytingar á fitugildum

Lípíðmagn (HDL, LDL og heildarkólesteról og þríglýseríð) á fastandi maga var metið á þriggja mánaða fresti frá upphafi meðferðar með linsagólix og allt að 3 mánuði eftir lok meðferðar. Hækkun varð á LDL kólesteróli, HDL kólesteróli og þríglýseríðum við allar skammtstærðir (yfirleitt innan við 15% fyrir LDL og innan við 20% fyrir þríglýseríð) og almennt var hækkunin meiri í meðferðum með linsagólix eingöngu. Þessar hækkunir voru augljósar frá 12. viku og fitugildi höfðu yfirleitt náð jafnvægi eftir 52 vikna meðferð. Eftir að meðferð með linsagólix var hætt hafði lípíðmagn tilhneigingu til að fara aftur í grunnildi 12 vikum eftir að meðferð var hætt, en var samt örlítið hækkað samanborið við grunnildi (sjá kafla 4.4).

Verkun og öryggi

Hópur sem fékk meðferð við sléttvöðvaexli í legi:

Virgni Yselty var metin í tveimur 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum og lyfleysustýrðum rannsóknum, PRIMROSE 1 og PRIMROSE 2, sem náðu til 511 og 501 kvenna í þeirri röð. PRIMROSE 1 var framkvæmd í Bandaríkjunum og PRIMROSE 2 var að mestu framkvæmd í Evrópu þar sem um 10% einstaklinga voru frá Bandaríkjunum. Rannsóknirnar voru í meginatriðum þær sömu með 52 vikna meðferð og 24 vikna eftirliti eftir meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun eða öryggi í meðferð umfram 52 vikur.

Hæfir sjúklingar höfðu miklar tíðablæðingar (> 80 ml tíðablóðtaps/tíðahring) og vöðvabólgu með að minnsta kosti eitt sléttvöðvaexli ≥ 2 cm sem staðfest var með ómskoðun og engin vöðvaexli > 12 cm. Tíðablóðtap var mælt með aðferð basíks hematíns (alkaline hematin method).

Meðalaldur kvenna var 42 ár (á bilinu 20 til 58) og meðal líkamsþyngdarstuðull var 29,9 kg/m² (á bilinu 16,8 til 58,6). Um það bil 34,5% kvennanna voru svartar, 63,5% voru hvítar og 2% af öðrum kynþáttum. Algengustu einkennin, auk mikilla tíðablæðinga, voru kviðverkir (67,9% kvennanna), þrýstingur í kviðarholi (52,5%), tíðir sem voru lengri en venjulega (50,4%), verkir í mjóbaki (50,2%), aukin þvaglát (34,5%) og verkir við samfarir (27,7%). Meðalrúmmál legs var 241 cm³ (á bilinu 32 til 2075 cm³) og meðalrúmmál sléttvöðvaexlis var 53 cm³ (á bilinu 0 til 1142 cm³). Næstum allar

konurnar (99,7%) voru með að minnsta kosti eitt sléttvöðvaæxli ≥ 2 cm að lengd og 97,5% voru með FIGO flokkun frá 1 til 6.

Þátttakendum var slembiraðað í eina af 5 meðferðum: lyfleysu, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg með samhliða kvenhormónauppbót (estradiól 1 mg/noretísterónasetat 0,5 mg, kallað „með ABT“) eða Yselty 200 mg með kvenhormónauppbót, allt tekið einu sinni á sólarhring. Einstaklingum sem var slembiraðað í lyfleysu eða 200 mg af Yselty var skipt yfir í Yselty 200 mg með kvenhormónauppbót eftir 24 vikur nema í PRIMROSE 1, þar sem 50% lyfleysuhópsins tóku lyfleysu í 52 vikur.

Aðalendapunktur verkunar var svar, skilgreint sem ≤ 80 ml tíðablóðtaps og $\geq 50\%$ lækun frá grunnildum síðustu 28 daga fyrir viku 24. Meðferð með Yselty með eða án kvenhormónauppbótar leiddi til herra hlutfalls kvenna með minnkað tíðablóðtap í viku 24 samanborið við lyfleysu. Hlutfall svarenda var 56,4%, 66,4%, 71,4% og 75,5% með Yselty 100 mg, 100 mg með kvenhormónauppbót, 200 mg og 200 mg með kvenhormónauppbót, í þeirri röð í PRIMROSE 1 og 56,7%, 77,2%, 77,7% og 93,9% í þeirri röð í PRIMROSE 2 (tafla 3). Í viku 52 var hlutfall svarenda 57,4%, 79,9% og 87,9% með Yselty 100 mg, 100 mg með kvenhormónauppbót og 200 mg með kvenhormónauppbót, í þeirri röð í PRIMROSE 1 og 53,2%, 91,3% og 91,6%, í þeirri röð í PRIMROSE 2.

Tafla 3: Svarendur (konur með minnkaðar tíðablæðingar) eftir 24 vikur

Rannsókn	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Meðferð	Lyfleysa	Yselty				Lyfleysa	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
Hlutfall (95% CI) svarenda ^{1,2}	35,0 (25,80 45,00)	56,40 (45,80 66,60)	66,40 (56,60 75,20)	71,40 (61,80 79,80)	75,50 (66,00 83,50)	29,40 (20,80 39,30)	56,70 (46,30 66,70)	77,20 (67,80 85,00)	77,70 (68,40 85,30)	93,90 (87,10 97,70)

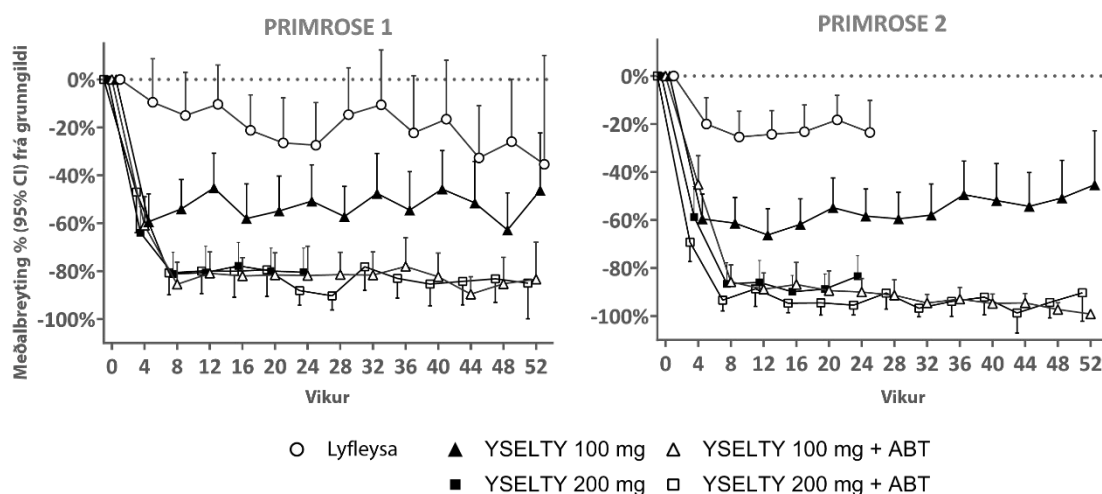
¹ Svarendur voru konur með ≤ 80 ml tíðablóðtap og $\geq 50\%$ lækun frá grunnildum

² Clopper-Pearson 95% CI, p-gildi $\leq 0,003$ fyrir líkur á hlutfalli við lyfleysu úr Cochran-Mantel-Haenszel prófi með kynþátt sem lagskiptingarþátt.

ABT: kvenhormónauppbót: estradiól 1 mg/noretísterónasetat 0,5 mg

Meðaltalslækun tíðablóðtaps með tímanum er sýnd á Mynd 1. Meðferð með Yselty 100 mg náði hámarksáhrifum með u.þ.b. 60% tíðablóðtapi eftir 4 vikur. Meðferð með Yselty 100 mg með kvenhormónauppbót eða 200 mg með eða án kvenhormónauppbót náði hámarksáhrifum með u.þ.b. 80 til 95% minnkun á tíðablóðtapi eftir 8 vikur. Þessi samdráttur hélst í allt að 52 vikur.

Mynd 1: Meðal prósentubreyting á tíðablóði fyrir hvert 28 daga tímabil allt að viku 52



Í báðum 3. stigs lykilrannsóknunum sáust framfarir í aukaendapunktum eftir 24 vikur í Yselty skammtahópnum samanborið við lyfleysu (tafla 4), þar með talið aukið hlutfall kvenna sem náðu

tíðateppu, lægra verkjastigi, hærri blóðrauða í blóðlitlum sjúklingum (< 12 g/dl við upphafsgildi) og aukin heilsutengd lífsgæði. Þessar umbætur voru meira áberandi hjá Ysely 200 mg (með eða án kvenhormónauppbót) og Ysely 100 mg með kvenhormónauppbót samanborið við Ysely 100 mg.

Umbætur á aukaendapunktum við 24 vikur héldust almennt eftir 52 vikur í Ysely 100 mg með og án kvenhormónauppbót og Ysely 200 mg með kvenhormónauppbót hópunum. Aðeins í Ysely 200 mg hópnum án kvenhormónauppbót dróst rúmmál legs og sléttvöðvaæxla verulega og stöðugt saman eftir 24 vikur. Í PRIMROSE 1 og 2, í þeirri röð, minnkaði rúmmál legs um 31% og 43% og rúmmál sléttvöðvaæxlis dróst saman um 43% og 49%. Meðalrúmmál legs og sléttvöðvaæxlis jókst í átt að grunnigildi þegar kvenhormónauppbót var bætt við eftir 6 mánaða meðferð með Ysely 200 mg án kvenhormónauppbót.

Tafla 4: Aukaendapunktur við 24 vikur

Rannsókn	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
Meðferð	Lyfleysa	Yseltý				Lyfleysa	Yseltý			
		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
Hlutfall kvenna með tíðateppu(95% CI) ¹	21,40 (13,90 30,50)	38,30 (28,50 48,90)	42,10 (32,60 52,00)	60,00 (50,00 69,40)	57,80 (47,70 67,60)	11,80 (6,20 19,60)	34,00 (24,70 44,30)	63,40 (53,20 72,70)	70,90 (61,10 79,40)	80,60 (71,40 87,90)
Meðalbreyting frá upphafsgildum blóðrauða - 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)
Áætluð meðalbreyting frá upphafsgildi verkjastigs (95% CI) 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)
Áætlað meðalhutfall miðað við upphafsgildi á rúmmáli legs (95% CI)	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)
Áætlað meðalhutfall miðað við upphafsgildi á rúmmáli sléttvöðvaæxlis (95% CI)	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)
Áætluð meðalbreyting frá upphafsgildi HRQL stigs (95% CI) 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 Tíðateppa var skilgreind sem ekkert tíðablóð greindist með aðferð basíks hematíns (fyrir utan blettun eða tíðablóðtab < 1 til 3 ml) í 35 daga og þar til meðferð lauk í allt að 24 vikur

² Hjá konum með blóðleysi í upphafi (blóðrauði < 12 g/dL) tákna n fjölda kvenna með öll gögn (non-missing data) eftir 24 vikur

³ Sársauki var metinn með því að nota röðunarkvarða frá 0 til 10 (NRS).

⁴ Heilsutengd lífsgæði (HRQL) eru hluti af staðfesta spurningalistanum Einkenni sléttvöðvaæxlis í legi-lífsgæði (UFS-QoL). Stigin eru frá 0 til 100, hærra stig gefur til kynna betri heilsutengd lífsgæði. Grunnigildið var um 40.

ABT: kvenhormónauppbót: estradíól 1 mg/noretísterónasetat 0,5 mg; SD staðalfrávik; CI öryggisbil

Beinþéttni

Beinþéttni var metin með því að nota DXA-myndgreiningu við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stóð (24. og 52. vika) og 6 mánuðum eftir að meðferð lauk (vika 76). Einstaklingar í verulegri hættu á beinþynningu, með sögu um eða þekkta beinþynningu eða annan efnaskipta beinsjúkdóm voru útilokaðir frá PRIMROSE 1 og PRIMROSE 2 rannsóknunum.

Meðalhutfall beinþéttnilækkunar sem kom fram eftir 24 og 52 vikur var skammta- og tímaháð og vægara við samhliða meðferð með kvenhormónauppbót (tafla 5).

Eftir 24 vikur var breyting á beinþéttni mest áberandi hjá konum sem fengu fulla estradíólbælingu með Ysely 200 mg (-3,70%). Þessari meðferð var ekki viðhaldið í meira en 6 mánuði (sjá kafla 4.2). Breytingarnar voru minna áberandi hjá konum sem fengu aðrar meðferðir: -1,99% með Ysely 100 mg, -0,96% Ysely 100 mg með kvenhormónauppbót og -1,13% með Ysely 200 mg með kvenhormónauppbót.

Eftir 52 vikur bentu meðaltalsbreytingar frá upphafsgildum til lækkunar á tapi á beinþynningar: -2,36% með Ysely 100 mg, -0,93% með Ysely 100 mg með kvenhormónauppbót og -1,61% með Ysely 200 mg með kvenhormónauppbót. Umfang taps á beinþéttni af völdum meðferðar hjá þessum hópi sem telst hafa klíniska þýðingu er ekki staðfest og fer eftir hverri konu fyrir sig en almennt ætti að skoða tap á beinþéttni upp á 3% eða meira og fylgja vel eftir. Mikilvægt er að hafa í huga grunnildi beinþéttni viðkomandi konu, aldur og heildaráhættu fyrir beingisnun þegar tap á beinþéttni er metið hjá viðkomandi og hver ávinningur og áhætta er af áframhaldandi meðferð.

24 vikum eftir að meðferð var hætt, höfðu flestir sjúklingar náð bata að fullu eða að hluta til á beinþéttni í lendarhrygg: 53%, 52% og 64% fyrir Ysely 100 mg, 100 mg með kvenhormónauppbót og 200 mg með kvenhormónauppbót, í PRIMROSE 1 og 59%, 80% og 67% fyrir Ysely 100 mg, 100 mg með kvenhormónauppbót og 200 mg með kvenhormónauppbót í PRIMROSE 2.

Ekki er vitað um umfang eða hlutfall taps á beinþéttni við meðferð kvenna umfram 12 mánuði að svo stöddu.

Tafla 5: Meðaltalsbreyting frá grunnildi (CfB) á beinþéttni í lendarhrygg eftir 24. og 52. vikna meðferð í PRIMROSE 1 og 2

	Lyfleysa	Ysely 100 mg	Ysely 100 mg + ABT	Ysely 200 mg*	Ysely 200 mg + ABT
24 vikna meðferð					
Fjöldi þátttakenda	130	121	122	138	127
Meðaltalsbreyting CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
95% CI	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 vikna meðferð					
Fjöldi þátttakenda	19	93	84	-	97
Meðaltalsbreyting CfB	-0,83**	-2,36	-0,93	-	-1,61
95% CI	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Ysely 200 mg var rannsakað í allt að 6 mánuði.

** Lyfleysa var notuð í allt að 12 mánuði í PRIMROSE 1.

Hópur sem fékk meðferð við legslímuvillu:

Virkni Ysely var metin í einni 3. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri og lyfleysustýrðri rannsókn rannsókn, Edelweiss 3, sem náði til 484 kvenna sem fengu meðferð í allt að 6 mánuði. Af þeim héldu 356 konur áfram í Edelweiss 6 framhaldsrannsóknina og fengu 6 mánuði af meðferð til viðbótar. Í 6 mánaða lyfjalausri eftirfylgni eftir meðferð var lagt mat á varanleika virkni við langtíameðferð.

Þessi rannsókn fór var að mestu framkvæmd í Evrópu þar sem um 10% einstaklinga voru frá Bandaríkjunum.

Hæfir sjúklingar voru konur sem ekki höfðu haft tíðahvörf, á aldrinum 18 til 49 ára (að þeim meðtöldum) með legslímuvillu í grindarholi sem hafði verið staðfest með skurðaðgerð og með miðlungsmikla til alvarlega verki tengda legslímuvillu (e. endometriosis associated pain, EAP).

Konur voru með meðalaldur 34,9 ár og meðal líkamsþyngdarstuðull 24,27 kg/m² (á bilinu 17,4 til 52,8). Um það bil 98,6% þeirra kvenna sem tóku þátt voru hvítar.

Meðaltal (staðalfrávik) tíma frá sjúkdómsgreiningu á legslímuvillu var 5,20 (4,24) ár. Algengustu einkennin sem tilkynnt var um, fyrir utan grindarverki, voru sársauki við samfarir (88,0%), hægðatregða

(51,0%) og þvaglátstregða (26%). Við grunnildi kom fram legslímukirtla- og vöðvavilli hjá 30% sjúklinga og endaparms- og leggangahnútar vegna legslímuvillu hjá 18,2% sjúklinga.

Meirihluti rannsóknarhópsins í EDELWEISS 3 greindi frá því að hafa gengist undir fyrri skurðaðgerðir/aðgerðir sem hluta af meðferð við legslímuvillu fyrir inngöngu í EDELWEISS rannsóknirnar. Fyrri lækni meðferðir samanstóðu af verkjalyfjum við grindarverkjum, þar með talið ópióíðlyfjum. Þær aðrar lyfjameðferðir sem oftast var tilkynnt um sem hluti af meðferð við legslímuvillu voru dienogest, hormónagetnaðarvarnarlyf til inntöku og GnRH örvar.

Einstaklingum var slembiraðað í eina af 3 meðferðum: lyfleysu (N=162), Ysely 75 mg (N=160), Ysely 200 mg með samhliða kvenhormónauppbót (estradiól 1 mg/noretísterónasetat 0,5 mg, sem vísað er til sem „með kvenhormónauppbót“) (N=162), sem í öllum tilvikum voru tekin einu sinni á sólarhring. Einstaklingar sem hófu framhaldsrannsóknina í 6 mánuði til viðbótar halda áfram í sömu meðferðaráætlun og var fyrir 75 mg og 200 mg með kvenhormónauppbót einstaklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhóp var slembiraðað aftur 1/1 í Ysely 75 mg eða Ysely 200 mg með kvenhormónauppbót. Í kjölfarið gengust allir einstaklinganna undir 6 mánaða lyfjalausa eftirfylgni til viðbótar eftir meðferð til að meta varanleika virkni við langtíma meðferð.

Samhliða aðalendapunktur verkunar voru klínískt þýðingarmikil minnkun á tíðaverkjum (DYS) og grindarverkjum án tíða (NMPP) síðustu 28 daga af slembiraðaðri meðferð í allt að 3. mánuði ásamt stöðugri eða minni notkun verkjalyfja. Þetta var skilgreint sem minnkun sem nam 1,10 eða meira frá verkjum við grunnildi fyrir tíðaverki og minnkun um 0,80 eða meira frá grunnildi fyrir grindarverki án tíða, samkvæmt munnlegum kvarða (e. verbal rating scale, VRS) á skalanum 0 (engir verkir) til 3 (miklir verkir) sem skráð var með rafrænni dagbók.

Meðferð með Ysely 200 mg með kvenhormónauppbót sýndi tölfraðilega marktæka lækun á báðum samhliða aðalendapunktunum, DYS og NMPP, með stöðugri eða minni notkun verkjalyfja (sjá töflu 6).

Tafla 6: Minnkun á DYS og NMPP (VRS) eftir 3 mánuði, 6 mánuði og 12 mánuði – svörunargreining (Edelweiss 3, FAS og Edelweiss 6, TEAS)

Rannsókn	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	3 mánuðir		6 mánuðir		12 mánuðir
Meðferð	Lyfleysa	LGX 200 mg + kvenhormónauppbót	Lyfleysa	LGX 200 mg + kvenhormónauppbót	LGX 200 mg + kvenhormónauppbót
Nobs	159	156	115	122	111
Svörun fyrir DYS					
Svörunarhlutfall	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR samaborið við lyfleysu	-	8,80	-	12,98	-
97,5% CI	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Svörun fyrir NMPP*					
Svörunarhlutfall	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR samaborið við lyfleysu	-	2,01	-	2,13	-
97,5% CI	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = kvenhormónauppbót; DYS = tíðaverkir; LGX = linsagólíx; NMPP = grindarverkir án tíða; VRS = munnlegur kvarði; Nobs = sjúklingar skráð gögn á þessum tímapikti; OR = líkindahlutfall; CI = Öryggisbil.

*Lækun sem nemur 1,1 (svörun 0,8) fyrir DYS (svörun NMPP) á meðalstigafjölda fyrir grindarverki á síðustu 28 dögum eftir 3 mánuði eða eftir að meðferð var hætt, og stöðug eða minni notkun verkjalyfja við legslímuvillu innan sömu almanaksdaga.

Tölfraðilega marktæk lækun sást fyrir eftirfarandi aukaendapunkta eftir 6 mánuði hjá LGX 200 mg+kvenhormónauppbót hópnum samanborið við lyfleysu: DYS (VRS), NMPP (VRS), hægðatregða (NRS), heildargrindarverkir, OPP (NRS) og hæfni til daglegra athafna mæld með verkjasviði EHP-30, sjá töflu 7.

Tafla 7: Samantekt á greiningum á aukaendapunktum eftir 6 mánuði

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

CfB = breyting frá grunnildi; DYS = tíðaverkir; NMPP = grindarverkir án tíða; NRS = tölulegur kvarði; OPP = heildargrindarverkir; VRS = munnlegur kvarði; EHP-30 = Endometriosis Health Profile-30; LGX = linsagólix; LSM = minnstu fervik

Stig voru reiknuð út sem meðaltal af daglegu mati fyrir síðustu 28 daga þar til að 6 mánuðum liðnum eða þar til meðferð var hætt.

Varanleiki virkni var metinn fyrir linsagólix 200 mg með kvenhormónauppbót hópnun þar sem þessir einstaklingar héldu áfram á sömu skammtaáætlun á milli 6. mánaðar og 12. mánaðar.

Minni beinþéttni

Beinþéttni var metin með DXA skanna við grunnildi, meðan á meðferð stóð (eftir 6 mánuði og 12 mánuði) og 6 mánuðum eftir að meðferð lauk. Einstaklingar í marktækri hættu á beinþynningu, sem eiga sér sögu um beinþynningu eða eru með þekkta beinþynningu eða annan efnaskiptasjúkdóm í beinum voru útilokaðir frá þátttöku í þessum rannsóknum.

Fyrir ráðlagða skammtaáætlun með linsagólix 200 mg með kvenhormónauppbót var meðaltalsbreyting frá grunnildi á beinþéttni í lendarhrygg eftir 6 mánuði -0,79%. Af einstaklingum með tiltæka DXA mælingu við grunnildi og eftir 12 mánuði var meðaltalsbreyting sem samsvaraði þessu tímabili -1,10% (tafla 8).

Tafla 8: Meðaltalsbreyting frá grunnildi (CfB) á beinþéttni í lendarhrygg eftir 6 mánuði og 12 mánuði

	EDELWEISS 3 og 6	
	Lyfleysa N = 162	LGX 200 mg + kvenhormónauppbót N = 162
6 mánuðir af meðferð		
Fjöldi einstaklinga	123	132
Meðalhlotfall CfB	0,77	-0,79
95% CI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
12 mánuðir af meðferð		
Fjöldi einstaklinga	-	86
Meðalhlotfall CfB	-	-1,10
95% CI	-	-1,79; -0,41

LGX = linsagólix

CfB = breyting frá grunnildi

Áhrif á legslímhúð

Vefjasýni úr legslímhúð voru framkvæmd í hluta sjúklinga við upphafsgildi, í viku 24 og viku 52 sem hluti af öryggismati í 3. stigs rannsóknunum. Niðurstöður vöktu engar áhyggjur af öryggi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Ysely hjá öllum undirhópum barna við meðferð á legslímuvillu og sléttvöðvaæxli í legi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku staks skammts af 100 mg eða 200 mg frásogast linsagólíx hratt og C_{max} næst um það bil 2 klst. eftir gjöf. Linsagólíx sýnir skammtaháð lyfjahvörf og enga marktæka uppsöfnun við stöðugt ástand.

Lyfjagjöf með linsagólíx (200 mg) með fituríkri máltíð virtist seinka og draga örlítið úr hámarks plasmaþéttni, í samræmi við seinkun á magatæmingu eftir fituríka máltíð en hafði engin áhrif á umfang útsetningar. Það er ekki talið hafa marktæka klínísku þýðingu.

Dreifing

Linsagólíx var mjög bundið (> 99%) við plasmaprótein, einkum albúmín og fór ekki inn í rauð blóðkorn. Dreifingarrúmmál (V_d/F) eftir 7 daga samfellda inntöku linsagólíx 100 mg eða 200 mg var 11,067 l (CV: 20,4%) og 11,178 l (CV: 11,8%) í þeirri röð.

Umbrot

Umbrotsefni og magngreining á linsagólíxi mældu allt að 7 umbrotsefni í plasma, þvagi og saur. Ráðandi í plasma manna var óbreytt linsagólíx. Á sama hátt var linsagólíx megin þáttur í þvagi og einn aðalþátturinn í saur. Öll umbrotsefni í plasma voru til staðar í innan við 10% af heildarútsetningu tengdum linsagólíx.

Brotthvarf

Eftir endurtekna skammta af linsagólíx, var helmingunartími linsagólíx um það bil 15 klst. Linsagólíx skilst aðallega út með þvagi og um það bil þriðjungur skilst út með hægðum. Eftir gjöf endurtekinnna skammta af linsagólíx 100 mg og 200 mg, var margfeldismeðaltal úthreinsunar linsagólíx (CL/F) 0,522 l/klst. (CV: 20,1%) og 0,499 l/klst. (CV: 15,2%), í þeirri röð.

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til þess að aldur hafi ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir linsagólíx. Greiningin sýndi að svartir einstaklingar höfðu 22,5% lækkun á CL/F miðað við hvíta einstaklinga; þó voru öryggissnið linsagólíx á milli svartra og hvíttra einstaklinga svipuð.

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom í ljós að þyngd hafði áhrif á lyfjahvörf linsagólíx. Áætlað var að CL/F hjá sjúklingum sem vógu 52,7 kg (5. hundraðshluti) væri um 19,2% lægra og hjá sjúklingum sem vógu 112 kg (95. hundraðshluti) var það u.þ.b. 42% hærra, en hjá sjúklingum sem vógu 70 kg. Samt sem áður bentu greiningar undirhópa á gögnum úr 3. stigs lykilrannsóknum ekki til klínískt marktæks munar hvað varðar öryggi og verkun og ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Skert lifrarstarfsemi

Klínísk rannsókn sem gerð var hjá konum með skerta lifrarstarfsemi (væga: Child-Pugh A, meðalskerta: Child-Pugh B og verulega skerta: Child-Pugh C) leiddi ekki í ljós áhrif á heildarútsetningu fyrir linsagólíx í plasma eftir inntöku staks 200 mg skammts af linsagólíx. Hin óbundna hlutun linsagólíx hafði ekki áhrif á væga og í meðallagi skerta lifrarstarfsemi; engin skammtaaðlögun á Ysely hjá sjúklingum með væga og í meðallagi skerta lifrarstarfsemi er

nauðsynleg (sjá kafla 4.2). Konur með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) ættu ekki að nota Ysely þar sem skráð var tvisvar til þrefalt hærri óbundin útsetning fyrir linsagólíx (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Klínísk rannsókn sem gerð var á konum með skerta nýrnastarfsemi (væga, miðlungs, alvarlega og nýrnasjúkdóm á lokastigi) þar sem gaukslíunarhraði (GFR) var metinn með kreatínúthreinsun, leiddi ekki í ljós áhrif á heildarútsetningu fyrir linsagólíx í plasma eftir inntöku á stökum 200 mg skammti af linsagólíx. Óbundið plasma linsagólíx C_{max} , AUC_{0-t} , og AUC_{0-inf} jókst um 30%, 32% og 33%, hjá konum með vægt skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þar sem ekki er hægt að útiloka hugsanlega áhættu við langtíma meðferð er mælt með því að læknar fylgist með aukaverkunum hjá konum með í vægt skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Hins vegar er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2). Konur með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi ættu ekki að nota Ysely þar sem um það bil 1,5 sinnum (í meðallagi) og 2 sinnum (í alvarlega skertri nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdómi á lokastigi) hærri óbundin linsagólíx meðalútsetning greindist (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á æxlun

Vegna verkunarhátta þess kom linsagólíx í veg fyrir getnað og dró úr bólfestu í frjósemisrannsóknum hjá rottum og leiddi til dauða fósturvísis og fósturs, dauða allra afkvæma eða kom í veg fyrir þungun í fósturvísisrannsóknum hjá rottum og kaninum.

Engir vansköpunarvaldar og engin skaðleg áhrif á þroska afkvæmis fyrir og eftir fæðingu greindust í rannsóknum hjá rottum.

Sýnt var fram á að skammtastærðirnar 100 mg/kg og 3 mg/kg af linsagólíx voru mörk fyrir engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir æxlunarstarfsemi og þroska fósturvísa í aðalrannsóknum á fósturvísispróun hjá rottum og kaninum í þeirri röð (samsvarar 5,9 og 0,004 sinnum hámarks ráðlögðum skammti fyrir menn miðað við AUC).

Brjóstagjöf

Sýnt var fram á að linsagólíx skilst út í brjóstamjólk hjá rottum. Allt að 96 klst. eftir gjöf var styrkur geislavirkni lægri í mjólk en í plasma (minna en 0,3 sinnum).

Stökkbreytandi eiginleikar

Engar vísbendingar um erfðafræðilegar stökkbreytingar á genum eða klínískt marktækar erfðaeiturverkanir komu fram í *in-vivo* og *in-vitro* prófunarlíkönunum.

Krabbameinsvaldandi eiginleikar

Krabbameinsvaldandi eiginleikar linsagólíx voru metnir í 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun í erfðabreyttum Tg RasH2 músum. Engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif linsagólíx allt að stærsta skammtinum 500 mg/kg (samsvarar 13,2 sinnum hámarks ráðlögðum skammti hjá mönnum miðað við AUC).

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun hjá rottum kom fram aukin tíðni legbolskrabbameins í miðlungs- (50 mg/kg) og háskammta (500 mg/kg) hópum (sem samsvarar 6,8 og 9,6 sinnum ráðlögðum hámarksskammti hjá mönnum miðað við AUC) og jaðarhækkun á tíðni brjóstskirtilskrabbameini sást aðeins við miðlungs skammt (50 mg/kg) (6,8 sinnum ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum miðað við AUC). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er enn ekki þekkt.

Talið var að vefjameinafræðilegar niðurstöður sem ekki eru krabbameinsvaldandi, í eggjastokkum og legi (mús) eða eggjastokkum og brjóstskirtli (rottum), tengdust lyfjafræðilegri verkun linsagólíx.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Lágbéttni hýdroxýprópýlsellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Víxltengdur natríumkarboxýmetýlsellulósi
Magnesíumsterat

Filmhúðun

Makrógól pólý (vínýl alkóhól) ágrædd fjölfiða (E1209)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnóxið (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC-PVDC/álþynnuspjöld sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur í hverri þynnu.

Pakkningastærð 28 filmuhúðaðar töflur (tvær þynnur með 14 filmuhúðaðar töflur) eða 84 filmuhúðaðar töflur (sex þynnur með 14 filmuhúðaðar töflur) í pappírsöskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleyfum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1606/001

EU/1/21/1606/002

EU/1/21/1606/003

EU/1/21/1606/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. júní 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pappírsaskja fyrir 100 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Ysely 100 mg filmuhúðaðar töflur
linsagólix

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af linsagólix (sem kólínsalt).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1606/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1606/003 84 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ysely 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur fyrir 100 mg filmhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Ysely 100 mg töflur
linsagólix

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Theramex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pappírsaskja fyrir 200 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Yselty 200 mg filmuhúðaðar töflur
linsagólix

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af linsagólix (sem kólínsalt).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1606/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1606/004 84 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Yselty 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur fyrir 200 mg filmhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Ysely 200 mg töflur
linsagólix

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Theramex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yselty 100 mg filmuhúðaðar töflur linsagólix

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Yselty og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yselty
3. Hvernig nota á Yselty
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yselty
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Yselty og við hverju það er notað

Yselty inniheldur virka efnið linsagólix. Það er notað til að meðhöndla:

- á miðlungs til alvarleg einkenni vegna sléttvöðvaæxla í legi (almennt kallað vöðvahnútar) sem eru góðkynja æxli í legi (móðurlífi).
- einkenni legslímuvillu (e. endometriosis) hjá konum sem eiga sér sögu um fyrri lyfjameðferðir eða skurðaðgerðir vegna legslímuvillu (legslímuvilla er kvilli sem er gjarnan sársaukafullur og felur í sér að vefur sem er líkur þeim vef sem vanalega er að finna í slímhúð legsins - legslímhúð - vex utan við legið).

Yselty er notað hjá fullorðnum konum (eldri en 18 ára) á barneignaraldri.

Hjá sumum konum geta sléttvöðvaæxli í legi valdið miklum tíðablæðingum (blæðingar) og verkjum í grindarholi (verkir fyrir neðan nafla). Yselty er notað sem meðferð við æxlunum til að draga úr blæðingu og verkjum og óþægindum í grindarholi í tengslum við sléttvöðvaæxli í legi.

Konur með legslímuvillu kunna að finna fyrir verkjum í grindarholi eða neðri hluta kviðar, verki við tíðir og verki við samfarir. Yselty er notað sem meðferð við legslímuvillu til að draga úr einkennum vegna tilfærslu á vef úr slímhúð legsins.

Linsagólix hindrar virkni hormóns, losunarhormón kynhormónavaka, sem hjálpar til við að stjórna losun kvenhormónanna estradíóls og prógesteróns. Þessi hormón stjórna tíðahring kvenna (blæðingar). Þegar virkni þeirra er hindruð, minnkar magn estrógen og prógesterón hormóna í líkamanum. Með því að draga úr magni þeirra stöðvar eða minnkar linsagólix tíðarblæðingar og dregur úr verkjum og óþægindum í grindarholi og öðrum einkennum tengdum sléttvöðvaæxlum í legi og legslímuvillu.

2. Áður en byrjað er að nota Yselty

Ekki má nota Yselty

Ef þú ert með einhvern þeirra sjúkdóma sem taldir eru upp hér fyrir neðan:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir linsagólíx eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert þunguð eða grunar að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti
- ef þú ert með beinþynningu (ástand sem gerir bein viðkvæm)
- ef þú ert með blæðingar frá leggöngum af óþekktum orsökum.

Ef Yselty er notað ásamt uppbótarhormónameðferð með estradíóli og noretísterónasetati (einnig kallað uppbótarmeðferð) skal fylgja leiðbeiningunum í kaflanum „Ekki má nota...“ í fylgiseðlinum fyrir estradíól og noretísterónasetat.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Yselty er notað.

Áður en þú byrjar meðferð með Yselty mun læknirinn þinn ræða við þig um heilsufars- og fjölskyldusögu þína og hugsanlega áhættuþætti. Læknirinn mun einnig þurfa að athuga blóðþrýsting og ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð. Þú gætir líka þurft að fara í lækni skoðun og frekari rannsóknir áður en meðferð hefst, svo sem í skanna til að mæla hversu sterk beinin þín eru, sem eru sértækar fyrir þínar heilsufarslegu þarfir og/eða vandamál.

Hættu töku á Yselty og leitaðu tafarlaust lækni ef þú verður vör við:

- merki um lifrarsjúkdóm:
 - gulnun húðar eða augnhvítu (gula).
 - ógleði eða uppköst, hita, mikla þreytu.
 - dökkt þvag, kláða eða verki í efri hluta kviðar.
- ef þú verður þunguð.

Ræddu við læknum eða lyfjafræðing áður en þú notar Yselty ef þú hefur:

- skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.
Konur með verulega skerta lifrarstarfsemi eða í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi eiga ekki að nota Yselty þar sem magn linsagólíx í blóði getur orðið of hátt.
- aukið magn lifrarsíma í blóði.
Tímabundin aukning á magni lifrarsíma í blóði án einkenna getur átt sér stað meðan á meðferð með Yselty stendur.
- hjarta- eða blóðrásarvandamál, fjölskyldusögu um breytingar á rafvirkni hjartans sem kallast „lenging á QT-bili“ eða þú tekur lyf sem breytir rafvirkni hjartans.
- hækkun á blóðfitu (kólesteról). Fylgjast skal með þessum gildum meðan á meðferð stendur þar sem Yselty getur leitt til frekari hækkunar.
- fengið beinbrot sem ekki stafaði af meiriháttar áverka, eða aðra hættu á beinþynningu eða minnkaða beinþéttni. Yselty getur dregið úr beinþéttni, svo læknirinn gæti viljað kanna það fyrir fram í þessu tilfelli.
- áður þjáðst af þunglyndi, skapsveiflum, hugsunum um sjálfsvíg eða sýnt nokkur þunglyndiseinkenni þar sem þessi einkenni hafa verið tilkynnt með lyfjum sem verka á svipaðan hátt og Yselty.
- ef þú heldur að þú sért þunguð. Yselty leiðir venjulega til verulegrar minnkunar eða getur jafnvel stöðvað tíðablæðingar („blæðingar“) meðan á meðferð stendur og í nokkrar vikur á eftir, sem gerir erfitt að greina þungun. Sjá undir „Meðganga og brjóstgjöf“.

Ekki hefur verið sýnt fram á að Yselty veiti getnaðarvörn. Sjá undir „Meðganga og brjóstgjöf“.

Yselty má einnig nota ásamt öðru lyfi í töfluformi sem inniheldur hormónin estradíól og noretísterónasetat (einnig þekkt sem uppbótarhormónameðferð). Hafi því verið ávísað skaltu lesa fylgiseðilinn með lyfinu, sem inniheldur þessi hormón, vandlega sem og þennan fylgiseðil.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að nota Ysely þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ysely

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. hormónagetnaðarvarnir.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing sérstaklega vita ef þú tekur:

- repaglíníð (lyf notað við sykursýki)
- paclitaxel, sorafeníb (lyf sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein)

Ekki er mælt með notkun Ysely ef þú notar annað hvort þessara lyfja.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki nota Ysely ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti þar sem slíkt getur skaðað barnið. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú verður þunguð skaltu hætta að nota Ysely og hafa samband við lækinn. Vegna þess að Ysely dregur úr eða stöðvar blæðingar gæti verið erfitt að greina þungun. Framkvæmdu þungunarpróf ef einhverjar líkur eru á að þú sért barnshafandi.

Konur sem gætu orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn án hormóna þegar þær nota Ysely.

Akstur og notkun véla

Ysely hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ysely inniheldur laktósa og natríum

Ef lækinn þinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykrum skaltu ráðfæra þig við lækni áður en þú tekur lyfið inn.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ysely

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Sléttvöðvaæxli í legi:

Lækinn mun reikna út réttan skammt af Ysely fyrir þig. **Eftirfarandi skammtastærðir koma til greina:**

- Annaðhvort 100 mg Ysely (ein tafla) eða 200 mg Ysely (tvær töflur með 100 mg), einu sinni á sólarhring ásamt annarri töflu, einu sinni á sólarhring, sem inniheldur hormónin estradíól og noretísterónasetat (einnig þekkt sem uppbótarmeðferð). Ef lækinn ávísar þessari uppbótarmeðferð er mikilvægt að taka hana alltaf með Ysely töflunum þar sem þetta mun draga úr aukaverkunum, þ. á m. áhættu og umfangi taps á beinþétti.
- Þær konur, sem ekki geta tekið inn estradíól og noretísterónasetat, geta tekið Ysely skammtinn í einni 100 mg töflu á sólarhring, þ.e. án estradíóls og noretísterínasetats.

- Fyrir skammtíma notkun (allt að 6 mánuði) má gefa eina töflu Yselty 200 mg á sólarhring (tvær 100 mg töflur) án estradíóls og noretísterónasetats til meðferðar við einkennum er tengjast stórum sléttvöðvaæxlum eða stærð legs.

Legslímuvilla:

- Tvær töflur af 100 mg Yselty, einu sinni á sólarhring ásamt öðru lyfi sem inniheldur hormónin estrógen og prógesterón (einnig þekkt sem uppbótarmeðferð). Ef lækinn ávísar þessari uppbótarmeðferð er mikilvægt að taka hana alltaf með Yselty töflunum þar sem þetta mun draga úr aukaverkunum, þ. á m. áhættu og umfangi taps á beinþéttni.

Taka skal ráðlagðan skammt **einu sinni á sólarhring**.

Helst skal byrja að nota Yselty í fyrstu viku tíðahringingsins, þ.e. í vikunni sem þú hefur blæðingar. Gleyptu töflu(rnar) með einu glasi af vatni, með eða án matar.

Lengd notkunar

Lækinn mun ákvarða hve lengi á að halda meðferð áfram, byggt á hættu á beinþynningu. Fyrir sléttvöðvaæxli í legi er skal eingöngu ávísa skammtinum 200 mg (tvær 100 mg töflur) án uppbótarmeðferðar skemur en 6 mánuði.

Lækinn mun láta kanna beinþéttina hjá þér með skönnun eftir fyrstu 12 mánuði Yselty meðferðarinnar til að sjá hvort halda eigi meðferð áfram. Ef Yselty meðferð er haldið áfram lengur en eitt ár mun lækinn halda áfram að fylgjast með beinþéttinni með reglulegu millibili.

Ef notaður er stærri skammtur af Yselty en mælt er fyrir um

Láttu lækinn vita ef þú heldur að þú hafir tekið of mikið af Yselty.

Engar tilkynningar hafa borist um alvarleg skaðleg áhrif af því að taka nokkra skammta af þessu lyfi í einu. Ef Yselty er notað ásamt uppbótarhormónameðferð með estradíóli og noretísterónasetati getur ofskömmtun hormónanna valdið ógleði og uppköstum, eymslum í brjóstum, magaverkjum, syfju, þreytu og fráhvarfsblæðingum.

Ef gleymist að taka Yselty

Ef skammtur gleymist skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram venjulegri skammtaáætlun næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Yselty

Ef þú vilt hætta að nota Yselty skaltu ræða við lækinn fyrst. Lækinn mun útskýra áhrif þess að hætta meðferð og ræða við þig um aðra möguleika.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta komið fram með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hitakóf

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lyndisraskanir, svo sem geðsveiflur, geðflökt, (t.d. skjótar breytingar á geði), kvíði, þunglyndi, skapstyggð, tilfinningaflökt
- of miklar, óreglulegar eða langvarandi blæðingar frá móðurlífi (blæðingar frá legi)
- þurrkur í leggöngum
- verkir í grindarholi

- liðverkir
- höfuðverkur
- minnkuð beinþéttni eða styrkleiki beina
- aukið magn lifrarensíma í blóði
- ógleði, uppköst, magaverkir
- hægðatregða
- minnkaður áhugi á kynlífi (kynhvöt)
- þróttleysi
- aukin svitamyndun
- nætursviti
-

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hár blóðþrýstingur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ysely

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningu og pappírsöskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ysely inniheldur

- Virka innihaldsefnið er linsagólix.
Ein tafla af Ysely 100 mg inniheldur 100 mg af linsagólix.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, lágbéttni hýdroxýprópýlsellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, víxltengdur natriumkarboxýmetýlsellulósi og magnesíumsterat. Sjá kafla 2 „Ysely inniheldur laktósa og natríum“.
- **Filmuhúð:** makrógól pólý (vínýl alkóhól) ágrædd fjölíða (E1209), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171) og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Ysely og pakkningastærðir

Ysely 100 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, 10 mm í þvermál, fölgular, merktar með „100“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinni hliðinni.

Ysely fæst í pappírsöskju með 2 eða 6 þynnupakkningum sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur (töflu) hver.

Pakkningastærðir: 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yselty 200 mg filmuhúðaðar töflur linsagólix

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Yselty og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yselty
3. Hvernig nota á Yselty
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yselty
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Yselty og við hverju það er notað

Yselty inniheldur virka efnið linsagólix. Það er notað til að meðhöndla:

- á miðlungs til alvarleg einkenni vegna sléttvöðvaæxla í legi (almennt kallað vöðvahnútar) sem eru góðkynja æxli í legi (móðurlífi).
- einkenni legslímuvillu (e. endometriosis) hjá konum sem eiga sér sögu um fyrri lyfjameðferðir eða skurðaðgerðir vegna legslímuvillu (legslímuvilla er kvilli sem er gjarnan sársaukafullur og felur í sér að vefur sem er líkur þeim vef sem vanalega er að finna í slímhúð legsins - legslímhúð - vex utan við legið).

Yselty er notað hjá fullorðnum konum (eldri en 18 ára) á barneignaraldri.

Hjá sumum konum geta sléttfrumuæxli í legi valdið miklum tíðablæðingum (blæðingar) og verkjum í grindarholi (verkir fyrir neðan nafla). Yselty er notað sem meðferð við æxlunum til að draga úr blæðingu og verkjum og óþægindum í grindarholi í tengslum við sléttvöðvaæxli í legi.

Konur með legslímuvillu kunna að finna fyrir verkjum í grindarholi eða neðri hluta kviðar, verki við tíðir og verki við samfarir. Yselty er notað sem meðferð við legslímuvillu til að draga úr einkennum vegna tilfærslu á vef úr slímhúð legsins.

Linsagólix hindrar virkni hormóns, losunarhormón kynhormónavaka, sem hjálpar til við að stjórna losun kvenhormónanna estradíóls og prógesteróns. Þessi hormón stjórna tíðahring kvenna (blæðingar). Þegar virkni þeirra er hindruð, minnkar magn estrógen og prógesterón hormóna í líkamanum. Með því að draga úr magni þeirra stöðvar eða minnkar linsagólix tíðarblæðingar og dregur úr verkjum og óþægindum í grindarholi og öðrum einkennum tengdum sléttvöðvaæxlum í legi og legslímuvillu.

2. Áður en byrjað er að nota Yselty

Ekki má nota Yselty

Ef þú ert með einhvern þeirra sjúkdóma sem taldir eru upp hér fyrir neðan:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir linsagólíx eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert þunguð eða grunar að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti
- ef þú ert með beinþynningu (ástand sem gerir bein viðkvæm)
- ef þú ert með blæðingar frá leggöngum af óþekktum orsökum.

Ef Yselty er notað ásamt uppbótarhormónameðferð með estradíóli og noretísterónasetati (einnig kallað uppbótarmeðferð) skal fylgja leiðbeiningunum í kaflanum „Ekki má nota...“ í fylgiseðlinum fyrir estradíól og noretísterónasetat.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Yselty er notað.

Áður en þú byrjar meðferð með Yselty mun læknirinn þinn ræða við þig um heilsufars- og fjölskyldusögu þína og hugsanlega áhættuþætti. Læknirinn mun einnig þurfa að athuga blóðþrýsting og ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð. Þú gætir líka þurft að fara í lækni skoðun og frekari rannsóknir áður en meðferð hefst, svo sem í skanna til að mæla hversu sterk beinin þín eru, sem eru sértækar fyrir þínar heilsufarslegu þarfir og/eða vandamál.

Hættu töku á Yselty og leitaðu tafarlaust lækni ef þú verður vör við:

- merki um lifrarsjúkdóm:
 - gulnun húðar eða augnhvítu (gula).
 - ógleði eða uppköst, hita, mikla þreytu.
 - dökkt þvag, kláða eða verki í efri hluta kviðar.
- ef þú verður þunguð.

Ræddu við læknum eða lyfjafræðing áður en þú notar Yselty ef þú hefur:

- skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.
Konur með verulega skerta lifrarstarfsemi eða í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi eiga ekki að nota Yselty þar sem magn linsagólíx í blóði getur orðið of hátt.
- aukið magn lifrarensíma í blóði.
Tímabundin aukning á magni lifrarensíma í blóði án einkenna getur átt sér stað meðan á meðferð með Yselty stendur.
- hjarta- eða blóðrásarvandamál, fjölskyldusögu um breytingar á rafvirkni hjartans sem kallast „lenging á QT-bili“ eða þú tekur lyf sem breytir rafvirkni hjartans.
- hækkun á blóðfitu (kólesteról). Fylgjast skal með þessum gildum meðan á meðferð stendur þar sem Yselty getur leitt til frekari hækkunar.
- fengið beinbrot sem ekki stafaði af meiriháttar áverka, eða aðra hættu á beinþynningu eða minnkaða beinþéttni. Yselty getur dregið úr beinþéttni, svo læknirinn gæti viljað kanna það fyrir fram í þessu tilfelli.
- áður þjáðst af þunglyndi, skapsveiflum, hugsunum um sjálfsvíg eða sýnt nokkur þunglyndiseinkenni þar sem þessi einkenni hafa verið tilkynnt með lyfjum sem verka á svipaðan hátt og Yselty.
- ef þú heldur að þú sért þunguð. Yselty leiðir venjulega til verulegrar minnkunar eða getur jafnvel stöðvað tíðablæðingar („blæðingar“) meðan á meðferð stendur og í nokkrar vikur á eftir, sem gerir erfitt að greina þungun. Sjá undir „Meðganga og brjóstgjöf“.

Ekki hefur verið sýnt fram á að Yselty veiti getnaðarvörn. Sjá undir „Meðganga og brjóstgjöf“.

Yselty má einnig nota ásamt öðru lyfi í töfluformi sem inniheldur hormónin estradíól og noretísterónasetat (einnig þekkt sem uppbótarhormónameðferð). Hafi því verið ávísað skaltu lesa fylgiseðilinn með lyfinu, sem inniheldur þessi hormón, vandlega sem og þennan fylgiseðil.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að nota Yselty þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Yselty

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. hormónagetnaðarvarnir.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing sérstaklega vita ef þú tekur:

- repaglíníð (lyf notað við sykursýki)
- paclitaxel, sorafeníb (lyf sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein)

Ekki er mælt með notkun Yselty ef þú notar annað hvort þessara lyfja.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki nota Yselty ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti þar sem slíkt getur skaðað barnið. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú verður þunguð skaltu hætta að nota Yselty og hafa samband við lækinn. Vegna þess að Yselty dregur úr eða stöðvar blæðingar gæti verið erfitt að greina þungun. Framkvæmdu þungunarpróf ef einhverjar líkur eru á að þú sért barnshafandi.

Konur sem gætu orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn án hormóna þegar þær nota Yselty.

Akstur og notkun véla

Yselty hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Yselty inniheldur laktósa og natríum

Ef lækinn þinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykrum skaltu ráðfæra þig við lækni áður en þú tekur lyfið inn.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Yselty

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Sléttvöðvaæxli í legi:

Lækinn mun reikna út réttan skammt af Yselty fyrir þig. **Eftirfarandi skammtastærðir koma til greina fyrir Yselty 200 mg töflur:**

- Ein tafla af 200 mg Yselty einu sinni á sólarhring ásamt öðru lyfi í töfluformi, einu sinni á sólarhring, sem inniheldur hormónin estradíól og noretísterónasetat (einnig þekkt sem uppbótarmeðferð). Ef lækinn þinn ávísar þessari uppbótarmeðferð er mikilvægt að taka hana alltaf með Yselty töflunum þar sem þetta mun draga úr aukaverkunum, þ. á m. áhættu og umfangi taps á beinþéttni.
- Fyrir skammtíma notkun (allt að 6 mánuði) má gefa eina töflu af Yselty 200 mg á sólarhring án estradíóls og noretísterónasetats til meðferðar við einkennum er tengjast stórum sléttvöðvaæxlum eða stærð legs.

Það skal tekið fram að hægt er að nota 100 mg skammt af Yselty ef þörf er á minni skammti.

Legslímuvilla:

- Ein tafla af 200 mg Yselty, einu sinni á sólarhring ásamt öðru lyfi sem inniheldur hormónin estrógen og prógesterón (einnig þekkt sem uppbótarmeðferð). Ef lækinn ávísar þessari uppbótarmeðferð er mikilvægt að taka hana alltaf með Yselty töflunum þar sem þetta mun draga úr aukaverkunum, þ. á m. áhættu og umfangi taps á beinþéttni.

Taka skal ráðlagðan skammt **einu sinni á sólarhring**.

Helst skal byrja að nota Yselty í fyrstu viku tíðahringsins, þ.e. í vikunni sem þú hefur blæðingar.

Gleypu töflu(rnar) með einu glasi af vatni, með eða án matar.

Lengd notkunar

Lækinn mun ákvarða hve lengi á að halda meðferð áfram, byggt á hættu á beinþynningu. Fyrir sléttvöðvaæxli í legi er skal eingöngu ávísa skammtinum 200 mg án uppbótarmeðferðar skemur en 6 mánuði.

Lækinn mun láta kanna beinþéttina hjá þér með skönnun eftir fyrstu 12 mánuði Yselty meðferðarinnar til að sjá hvort halda eigi meðferð með estradíóli og noretísterónasetati áfram. Ef þú heldur Yselty meðferð áfram lengur en eitt ár mun lækinn halda áfram að fylgjast með beinþéttinni með reglulegu millibili.

Ef notaður er stærri skammtur af Yselty en mælt er fyrir um

Láttu lækinn vita ef þú heldur að þú hafir tekið of mikið af Yselty.

Engar tilkynningar hafa borist um alvarleg skaðleg áhrif af því að taka nokkra skammta af þessu lyfi í einu. Ef Yselty er notað ásamt uppbótarhormónameðferð með estradíóli og noretísterónasetati getur ofskömmun hormónanna valdið ógleði og uppköstum, eymslum í brjóstum, magaverkjum, syfju, þreytu og fráhvarfsblæðingum.

Ef gleymist að taka Yselty

Ef skammtur gleymist skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram venjulegri skammtaáætlun næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Yselty

Ef þú vilt hætta að nota Yselty skaltu ræða við lækinn fyrst. Lækinn mun útskýra áhrif þess að hætta meðferð og ræða við þig um aðra möguleika.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta komið fram með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hitakóf

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lyndisraskanir, svo sem geðsveiflur, geðflökt, (t.d. skjótar breytingar á geði), kvíði, þunglyndi, skapstyggð, tilfinningaflökt
- of miklar, óreglulegar eða langvarandi blæðingar frá móðurlífi (blæðingar frá legi)
- þurrkur í leggöngum
- verkir í grindarholi
- liðverkir
- höfuðverkur
- minnkuð beinþéttni eða styrkleiki beina
- aukið magn lifrarensíma í blóði

- ógleði, uppköst, magaverkir
- hægðatregða
- minnkaður áhugi á kynlífi (kynhvöt)
- þróttleysi
- aukin svítamyndun
- nætursviti

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hár blóðþrýstingur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yselty

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningu og pappírsöskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yselty inniheldur

- Virka innihaldsefnið er linsagólíx.
Ein tafla af Yselty 200 mg inniheldur 200 mg af linsagólíx.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, lágbéttni hýdroxýprópýlsellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, víxl tengdur natriumkarboxýmetýlsellulósi og magnesíumsterat. Sjá kafla 2 „Yselty inniheldur laktósa og natrium“.
Filmuhúð: makrógól pólý (vínýl alkóhól) ágrædd fjölíða (E1209), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171) og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Yselty og pakkningastærðir

Yselty 200 mg filmuhúðaðar töflur eru ílangar (19 × 9 mm), fölgular, merktar með „200“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinni hliðinni.

Yselty fæst í pappírsöskju með 2 eða 6 þynnupakkningum sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur (töflu) hver.

Pakkningastærðir: 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>