

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yselty 100 mg filmomhulde tabletten

Yselty 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Yselty 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg linzagolix (als cholinezout).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 119,4 mg lactose.

Yselty 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg linzagolix (als cholinezout).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 238,8 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Yselty 100 mg filmomhulde tabletten

Ronde, lichtgele, filmomhulde tabletten met een diameter van 10 mm, met de opdruk '100' op de ene zijde en zonder opdruk op de andere zijde.

Yselty 200 mg filmomhulde tabletten

Langwerpige, lichtgele filmomhulde tabletten van 19 mm bij 9 mm, met de opdruk '200' op de ene zijde en zonder opdruk op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Yselty is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Yselty moet worden gestart door en plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van uterusfibromen.

Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling met Yselty wordt gestart.

De behandeling moet bij voorkeur in de eerste week van de menstruatiecyclus worden gestart. De behandeling bestaat uit eenmaal daags één tablet.

De aanbevolen dosis Yselty is:

- 100 mg of, indien nodig, 200 mg eenmaal daags met gelijktijdige hormonale add-back-therapie (ABT, estradiol 1 mg en norethisteronacetaat 0,5 mg tablet eenmaal daags), zie rubriek 5.1.
- 100 mg eenmaal daags voor vrouwen bij wie ABT niet wordt aanbevolen of die hormonale therapie liever vermijden (zie rubriek 5.1)
- 200 mg eenmaal daags voor kortdurend gebruik (<6 maanden) in klinische situaties waarin vermindering van het volume van de uterus en de fibromen gewenst is (zie rubriek 5.1). De omvang van de fibromen kan toenemen wanneer de behandeling wordt stopgezet. Vanwege het risico op afname van de botmineraaldichtheid (BMD) bij langdurig gebruik, mag de dosis van 200 mg zonder gelijktijdige ABT slechts voor een duur van ten hoogste 6 maanden worden voorgeschreven.

Bij patiënten met risicofactoren voor osteoporose of botverlies wordt een *dual X-ray absorptiometry*-scan (DEXA-scan) aanbevolen voordat de behandeling met Yselty wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Yselty kan zonder onderbreking worden ingenomen. Voor alle vrouwen wordt na één jaar behandeling een DEXA-scan aanbevolen en daarna is voortdurende controle van de BMD nodig (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, moet deze zo spoedig mogelijk worden ingenomen en moet de behandeling de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden voortgezet.

Bijzondere populaties

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij vrouwen met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A of B). Bij vrouwen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) moet het gebruik van Yselty worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voorschrijvende artsen wordt aanbevolen vrouwen met lichte nierinsufficiëntie (eGFR = 60-89 ml/min; zie rubriek 4.4 en 5.2) te controleren op bijwerkingen, hoewel geen dosisaanpassing nodig is. Bij vrouwen met matige nierinsufficiëntie (eGFR = 30-59 ml/min), ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min) of terminaal nierfalen moet het gebruik van Yselty worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Yselty bij kinderen jonger dan 18 jaar voor de indicatie behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Yselty kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De dosis van 200 mg kan worden ingenomen in de vorm van één tablet van 200 mg of tweemaal een tablet van 100 mg.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Zwangerschap of borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Bekende osteoporose
- Genitale bloeding met onbekende etiologie
- Contra-indicaties in verband met ABT dienen in acht te worden genomen indien gelijktijdig ABT wordt toegediend

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek/advies

Voordat behandeling met Yselty wordt begonnen of hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Ook moet de bloeddruk worden gemeten en moet er een lichamelijk onderzoek worden verricht met inachtneming van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandeling moeten periodieke controles worden uitgevoerd volgens de standaard klinische praktijk.

Een eventuele behandeling met hormonale anticonceptiva moet worden stopgezet voordat behandeling met Yselty wordt begonnen. Zwangerschap moet worden uitgesloten vóór het begin of de hervatting van het gebruik van Yselty.

Botmineraaldichtheid

Bij sommige met Yselty behandelde vrouwen, die bij aanvang van de behandeling een normale botmineraaldichtheid (BMD) hadden, werd BMD-verlies gemeld variërend van >3-8 %.

De voordelen en risico's van Yselty bij patiënten met een voorgeschiedenis van een traumafractuur van de onderste ledematen of andere risicofactoren voor osteoporose of botverlies (zoals chronisch alcohol- en/of tabaksgebruik, een sterke familiale voorgeschiedenis van osteoporose en een laag lichaamsgewicht), met inbegrip van patiënten die geneesmiddelen gebruiken die van invloed kunnen zijn op de BMD (bijv. systemische corticosteroiden, anticonvulsiva), moeten in overweging worden genomen voordat de behandeling wordt gestart. Het wordt aanbevolen bij deze risicopatiënten een DEXA-scan uit te voeren voordat de behandeling met Yselty wordt gestart.

Verder wordt voor alle vrouwen na één jaar behandeling een DEXA-scan aanbevolen om na te gaan of de patiënt geen ongewenste mate van BMD-verlies heeft. Daarna wordt, afhankelijk van de voorgeschreven dosis Yselty, aanbevolen jaarlijks (Yselty 100 mg) of met een frequentie bepaald door de behandelend arts op basis van het individuele risico van de vrouw en eerdere BMD-beoordeling (Yselty 100 mg met gelijktijdige ABT en Yselty 200 mg met gelijktijdige ABT) een BMD-beoordeling uit te voeren.

Als de risico's op afname van de BMD groter zijn dan het potentiële voordeel van behandeling met Yselty, dient de behandeling te worden gestaakt.

Leverinsufficiëntie

Bij vrouwen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) moet het gebruik van Yselty worden vermeden. Er is geen dosisaanpassing nodig bij vrouwen met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A of B) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij vrouwen met matige nierinsufficiëntie (eGFR = 30–59 ml/min), ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min) of terminaal nierfalen moet het gebruik van Yselty worden vermeden (zie rubriek 4.2). Voorschrijvers wordt aanbevolen om te controleren op bijwerkingen bij vrouwen met lichte nierinsufficiëntie (eGFR = 60-89 ml/min; zie rubriek 5.2), hoewel geen dosisaanpassing nodig is (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire aandoeningen/QT-verlenging

Linzagolix geeft een marginale verlenging van het QT-interval, maar er werden geen aanwijzingen gevonden voor een klinisch relevant risico op QT-verlenging of torsade de pointes (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging of hypokaliëmie en bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met gelijktijdig bestaande aandoeningen die leiden tot verhoogde plasmaspiegels van linzagolix (zie rubriek 5.2).

Anticonceptie

Er is niet aangetoond dat linzagolix met of zonder gelijktijdige ABT een anticonceptief effect heeft. Vrouwen die zwanger kunnen worden en een risico op zwangerschap lopen, moeten tijdens de behandeling met Yselty betrouwbare niet-hormonale anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Verandering in het menstratiebloedingspatroon en verminderd vermogen om zwangerschap te herkennen

Vrouwen moeten erop worden gewezen dat behandeling met Yselty gewoonlijk leidt tot een aanzienlijke vermindering van menstrueel bloedverlies en vaak tot amenorroe, waardoor het mogelijk moeilijker wordt een zwangerschap tijdig te herkennen. Als zwangerschap wordt vermoed, moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd en als de zwangerschap wordt bevestigd, moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Leverenzymen

Er zijn asymptomatische voorbijgaande leverenzymverhogingen gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van symptomen of klachten die kunnen wijzen op leverschade, zoals geelzucht. De behandeling dient te worden gestaakt als geelzucht optreedt. Acute levertestafwijkingen kunnen stopzetting van de behandeling met linzagolix noodzakelijk maken tot de levertestwaarden weer normaal zijn.

Vrouwen met afwijkende leverfunctieparameters ($\geq 2x$ de bovengrens van normaal, ULN) werden uitgesloten van onderzoeken met linzagolix. Daarom dient bij vrouwen met een bekende voorgeschiedenis van afwijkende leverfunctiewaarden een uitgangswaarde voor leverfunctietests te worden vastgesteld en moeten regelmatig verdere controles worden uitgevoerd. Deze patiënten dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Lipidenspiegels

Er werden verhogingen van de lipidenspiegels waargenomen bij de behandeling met linzagolix (zie rubriek 5.1). Deze verhogingen waren over het algemeen niet klinisch relevant. Bij vrouwen met reeds bestaande verhoogde lipidenprofielen wordt echter aangeraden de lipidenspiegels te controleren.

Stemmingsstoornissen

Stemmingsstoornissen, waaronder depressie, stemmingswisselingen en emotionele labiliteit, zijn waargenomen bij behandeling met GnRH-antagonisten, waaronder linzagolix (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met een voorgeschiedenis van depressie en/of zelfmoordgedachten. Patiënten met een bekende depressie of een voorgeschiedenis van depressie moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. De behandeling moet worden gestaakt als de depressie in ernstige mate terugkeert.

CYP2C8-substraten

Gebruik van Yselyt moet worden vermeden bij patiënten die CYP2C8-substraten met een smalle therapeutische index gebruiken (bijv. paclitaxel, sorafenib en repaglinide; zie rubriek 4.5). Het wordt aanbevolen om patiënten te controleren op de toename van bijwerkingen van andere CYP2C8-substraten wanneer deze gelijktijdig met Yselyt worden toegediend.

Waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot ABT

Als gelijktijdige ABT wordt voorgeschreven, dienen alle waarschuwingen en voorzorgen betreffende ABT in overweging te worden genomen.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP2C8-substraten

Linzagolix bleek de gemiddelde blootstelling aan repaglinide (een gevoelig CYP2C8-substraat) bij gezonde proefpersonen met minder dan een factor 2 te verhogen. Vanwege het risico op verhoogde plasmaconcentraties dient gelijktijdige toediening van Yselyt en geneesmiddelen die primair worden geklaard door het CYP2C8-metabolisme en die een smalle therapeutische index hebben, zoals paclitaxel, sorafenib en repaglinide, te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Voorschrijvende artsen wordt aanbevolen om patiënten te controleren op een toename van bijwerkingen van andere CYP2C8-substraten wanneer deze gelijktijdig met Yselyt worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is niet gebleken dat linzagolix met of zonder ABT een anticonceptief effect heeft. Vrouwen die zwanger kunnen worden en een risico op zwangerschap lopen, moeten tijdens de behandeling met Yselty doeltreffende niet-hormonale anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van linzagolix bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is gebleken dat blootstelling aan linzagolix in een vroeg stadium van de zwangerschap het risico op een miskraam kan verhogen (zie rubriek 5.3). Op basis van de farmacologische effecten kan een schadelijk effect op de zwangerschap niet worden uitgesloten.

Yselty is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De behandeling moet worden gestaakt als zwangerschap wordt bevestigd.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat linzagolix in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor meer informatie).

Het is niet bekend of linzagolix/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Yselty is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Yselty heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die in de klinische fase 3-hoofdonderzoeken werden gemeld, waren opvliegers en hoofdpijn, die vaker werden gemeld bij hogere doses en minder vaak bij gelijktijdig gebruik van ABT (hieronder aangeduid als 'met ABT'). Opvliegers werden gemeld bij 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % en 31 % van de vrouwen die werden behandeld met respectievelijk 100 mg met ABT, 200 mg met ABT, 100 mg en 200 mg. Ook werd hoofdpijn vaker gemeld bij hogere doses en nam deze af bij gelijktijdig gebruik van ABT (1,4 %, 2,4 %, 4 % en 6,2 % bij respectievelijk 100 mg met ABT, 200 mg met ABT, 100 mg en 200 mg). Alle andere bijwerkingen die hieronder staan vermeld, werden bij minder dan 3 % van de proefpersonen gemeld.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met linzagolix worden gemeld op basis van samengevoegde gegevens van twee fase 3-hoofdonderzoeken onder 828 patiënten met uterusfibromen die linzagolix toegediend kregen en 209 patiënten die placebo kregen, gedurende maximaal 6 maanden. Deze zijn in tabel 1 hieronder opgenomen.

De in tabel 1 vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie categorie en systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen iedere frequentie groep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische hoofdonderzoeken

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg met ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg met ABT
Psychische stoornissen				
Vaak	Stemmings- stoornissen ^{a/*}	Stemmings- stoornissen ^{a/*} Verminderd libido	Stemmings- stoornissen ^{a/*} Verminderd libido	Stemmings- stoornissen ^{a/*} Verminderd libido
Soms	Verminderd libido			
Zenuwstelselaandoeningen				
Vaak	Hoofdpijn	Hoofdpijn	Hoofdpijn	Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen				
Zeer vaak	Opvliegers		Opvliegers	
Vaak		Opvliegers		Opvliegers Hypertensie
Soms	Hypertensie	Hypertensie	Hypertensie	
Maagdarmstelselaandoeningen				
Vaak		Misselijkheid, overgeven Pijn in de bovenbuik	Misselijkheid, overgeven Verstopping (obstipatie)	Misselijkheid, overgeven
Soms	Pijn in de bovenbuik		Pijn in de bovenbuik	Verstopping (obstipatie)
Lever- en galaandoeningen				
Vaak	Verhoogde leverenzymwaarden*	Verhoogde leverenzymwaarden*	Verhoogde leverenzymwaarden *	Verhoogde leverenzymwaarden*
Huid- en onderhuidaandoeningen				
Vaak	Hyperhidrose		Hyperhidrose Nachtelijk zweten	
Soms	Nachtelijk zweten			Nachtelijk zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen				
Vaak	Artralgie	Afname van botmineraaldichtheid*	Artralgie Afname van botmineraal- dichtheid*	Artralgie
Soms	Afname van botmineraal- dichtheid*			Afname van botmineraaldichtheid*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
Vaak	Vaginale bloeding ^{b/*} Bekkenpijn Verandering in menstruatie- bloedingspatroon ^{c/*}	Vaginale bloeding ^{b/*} Bekkenpijn	Vaginale bloeding ^{b/*} Bekkenpijn Vulvovaginale droogheid	Vaginale bloeding ^{b/*} Bekkenpijn Verandering in menstruatiebloedings- patroon ^{c/*}
Soms	Vulvovaginale droogheid	Vulvovaginale droogheid Verandering in menstruatiebloedings- patroon ^{c/*}	Verandering in menstruatie- bloedingspatroon ^{c/} *	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Vaak	Astenie			

Soms			Asthenie	Asthenie
------	--	--	----------	----------

ABT: estradiol 1 mg en norethisteronacetaat 0,5 mg tablet eenmaal daags

*voor meer informatie zie rubriek 4.4 en/of 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^aDe gemelde stemmingsstoornissen omvatten gevallen van stemmingswisselingen, affectlabiliteit, emotionele stoornis, prikkelbaarheid, veranderde stemming, angst, depressie, depressieve stemming.

^bMeldingen van vaginale bloeding omvatten gevallen van vaginale bloeding, metrorragie, menorrhagie, menometrorragie en uteriene bloeding.

^cMeldingen van veranderingen in menstruatiebloedingspatroon omvatten gevallen van vertraagde menstruatie, onregelmatige menstruatie en amenorroe.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stemmingsstoornissen

De meest voorkomende stemmingsstoornissen waren stemmingswisselingen, die gemeld werden bij maximaal 1,5 % van de proefpersonen in alle dosisgroepen met linzagolix. Affectlabiliteit en angst werden gemeld bij 0,6 % van de proefpersonen die linzagolix toegediend kregen. Angst werd alleen gemeld in de 200 mg-groepen met of zonder ABT. Depressie en depressieve stemming werden niet vaak gemeld. Niet meer dan één patiënt in elk van de behandelgroepen die linzagolix toegediend kregen, meldde depressie of depressieve stemming in de klinische fase 2- of fase 3-onderzoeken. Zie rubriek 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

Verhoogde leverenzymwaarden

Er werden asymptomatische leverenzymstijgingen gemeld, voornamelijk van alanine- en aspartaataminotransferase (ALAT en ASAT). In de meeste gevallen betrof het lichte verhogingen en bij voortgezette behandeling keerden de waarden doorgaans terug naar normaal. De incidentie van ALAT- en/of ASAT-verhogingen in de linzagolix-groepen was minder dan 3 %. Bij ongeveer 1 % van de proefpersonen stegen de ALAT/ASAT-waarden tot ten minste 3 keer de ULN, waarbij de grootste verhogingen werden gemeld bij linzagolix 200 mg of 200 mg met ABT. Er werd geen gelijktijdige verhoging van bilirubine waargenomen. Zie rubriek 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

Veranderingen in botmineraaldichtheid

Het effect van linzagolix op de BMD werd beoordeeld met behulp van een DEXA-scan. In de 2 klinische fase 3-onderzoeken werden dosis- en tijdsafhankelijke veranderingen in BMD waargenomen. BMD-verlies werd verminderd door gelijktijdig toegediende ABT (zie tabel 2). Veranderingen in de BMD waren het meest uitgesproken bij een dosis van 200 mg: na een behandeling van 6 maanden werd een gemiddelde afname in de BMD van de lumbale wervelkolom van > 3 % en > 8 % ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen bij respectievelijk 55 % en 4 % van de patiënten.

Na een behandeling van 12 maanden met linzagolix 100 mg, 100 mg met ABT en 200 mg met ABT werd een gemiddelde afname in de BMD van de lumbale wervelkolom van > 3 % en > 8 % waargenomen bij respectievelijk 38 % en 7 %, 16 % en 0 %, en 27 % en 1 % van de patiënten.

Tabel 2: Percentage patiënten met verandering in BMD van de lumbale wervelkolom ten opzichte van baseline van >3 % en >8 % na 24 weken en na 52 weken behandeling in de studies PRIMROSE 1 en 2

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg met ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg met ABT
24 weken behandeling				
Percentage proefpersonen (%) met BMD CfB >3 % / >8 %	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1
52 weken behandeling				

Percentage proefpersonen (%) met BMD CfB >3 % / >8 %	38 / 7	16 / 0	-*	27 / 1
--	--------	--------	----	--------

ABT: estradiol 1 mg en norethisteronacetaat 0,5 mg tablet eenmaal daags, CfB: verandering ten opzichte van baseline
* Linzagolix 200 mg is tot 6 maanden onderzocht.

Zes maanden na het einde van de behandeling werd in alle behandelgroepen een toename in de BMD opgemerkt, die wijzen op gedeeltelijk herstel. Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor specifieke aanbevelingen. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de afname van de BMD.

Vaginale bloeding

Tijdens de behandeling met linzagolix werd melding gemaakt van vaginale bloeding (waaronder meldingen van vaginale bloeding, uteriene bloeding, metrorragie, menorragie en menometrorragie). De meest voorkomende bijwerkingen waren vaginale bloeding, metrorragie en menorragie, die werden gemeld bij respectievelijk 13 (1,6 %), 11 (1,3 %) en 5 (0,6 %) van de met linzagolix behandelde proefpersonen. Vaginale bloeding werd vaker gemeld bij proefpersonen in de groep die linzagolix 100 mg en 200 mg met ABT toegediend kregen (tot 2,4 %) dan bij de groepen zonder ABT (1 %). Metrorragie werd gemeld bij 3 (1,5 %), 3 (1,4 %), 1 (0,5 %) en 4 (1,9 %) van de proefpersonen in de groepen met respectievelijk 100 mg, 100 mg met ABT, 200 mg en 200 mg met ABT, en menorragie werd gemeld bij respectievelijk 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 2 (1,0 %) en 1 (0,5 %) van de proefpersonen in de groepen met linzagolix 100 mg, 100 mg met ABT, 200 mg en 200 mg met ABT.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering bekend.

In gevallen van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd en moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn.

Bij vrouwen die doseringsschema's met gelijktijdige ABT volgen, kan een overdosis oestrogeen en progestine hormoongerelateerde symptomen veroorzaken, waaronder onder meer misselijkheid, overgeven, gevoelige borsten, buikpijn, slaperigheid, vermoeidheid en onttrekkingsbloedingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antigonadotrofine- 'releasing' hormonen, ATC-code: H01CC04

Werkingsmechanisme

Linzagolix is een selectief, niet-peptide gonadotropine- 'releasing' -hormoon-receptorantagonist (GnRH-receptorantagonist) die de endogene GnRH-signalering remt door zich competitief te binden aan GnRH-receptoren in de hypofyse, waardoor de hypothalamus-hypofyse-gonade-as wordt gemoduleerd.

Farmacodynamische effecten

Effecten op de hypofyse- en ovariumhormonen

Toediening van linzagolix leidt tot een dosisafhankelijke suppressie van het luteïniserend hormoon en het follikelstimulerend hormoon, wat leidt tot verminderde concentraties estradiol en progesteron in het bloed.

In de fase 3-onderzoeken werd bij gebruik van linzagolix 200 mg vanaf 4 tot 24 weken volledige suppressie van serumestradiol (mediaan <20 pg/ml) waargenomen. Bij gebruik van linzagolix 100 mg, 100 mg met gelijktijdige ABT (aangeduid als 'met ABT') en 200 mg met ABT werd vanaf 4 tot 52 weken gedeeltelijke suppressie waargenomen, met mediane serumspiegels estradiol variërend van 20 tot 60 pg/ml. De progesteronspiegels bleven $\leq 3,1$ ng/ml bij 83 % van de vrouwen die 24 weken linzagolix 200 mg kregen en 68 % van de vrouwen die 52 weken linzagolix 100 mg kregen, en bij ongeveer 90 % van de vrouwen die 52 weken linzagolix 100 mg met ABT of 200 mg met ABT kregen.

Cardiale elektrofysiologie

In één gerandomiseerd, placebo- en positief gecontroleerd, open-label, cross-over grondig QTc-onderzoek met enkelvoudige dosis werd het effect van linzagolix op het QTc-interval beoordeeld. Achtenveertig gezonde vrouwen kregen een dosis van 200 mg linzagolix (beoogde therapeutische blootstelling), een dosis van 700 mg linzagolix (beoogde supratherapeutische blootstelling), een dosis van 400 mg moxifloxacin (positieve controle) of placebo met een passende uitwas. Er werd een marginaal effect van linzagolix 200 mg en 700 mg op de verlenging van het voor de hartslag gecorrigeerde QT-interval vastgesteld, met een maximaal waargenomen gemiddelde 3 uur na toediening van respectievelijk 8,34 msec (90 % BI 6,44 - 10,23) en 9,92 msec (90 % BI 8,03 - 11,81). Op basis van de mate van de QTc-verlenging, de daaropvolgende concentratie-effectmodellering en het QT-subinterval (JT_{peak}) worden de waargenomen effecten niet als klinisch relevant beschouwd. De hoogste verwachte steady-state-concentratie in het QT-onderzoek werd geschat bij gezonde proefpersonen, waarbij geen rekening werd gehouden met een toename van de blootstelling aan ongebonden linzagolix als gevolg van bestaande aandoeningen (zie rubriek 5.2).

Veranderingen in lipidenparameters

De lipidenpiegels (HDL, LDL en totaal cholesterol en triglyceriden) in nuchtere toestand werden vanaf de start van de behandeling met linzagolix tot 3 maanden na de behandeling elke 3 maanden beoordeeld. In alle linzagolix-armen trad een stijging op van LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden (doorgaans minder dan 15 % in het geval van LDL en minder dan 20 % in het geval van triglyceriden) en over het algemeen waren de stijgingen hoger bij de doseringsschema's met alleen linzagolix. Deze stijgingen waren duidelijk vanaf week 12 en de lipidenparameters waren over het algemeen gestabiliseerd na 52 weken behandeling. Bij stopzetting van linzagolix vertoonden de lipidenpiegels 12 weken na stopzetting van de behandeling tekenen van terugkeer naar baseline, maar de spiegels bleven licht verhoogd ten opzichte van baseline (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Yselyt werd beoordeeld in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken, PRIMROSE 1 en PRIMROSE 2, waaraan respectievelijk 511 en 501 vrouwen deelnamen. PRIMROSE 1 werd uitgevoerd in de VS en PRIMROSE 2 werd voornamelijk uitgevoerd in Europa, waarbij ongeveer 10 % van de proefpersonen uit de VS kwam. De onderzoeken hadden in wezen een replicatieopzet met een behandelingsduur van 52 weken en een follow-up na behandeling van 24 weken. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid of veiligheid tijdens een behandeling langer dan 52 weken.

De geïncludeerde patiënten hadden last van hevig menstrueel bloedverlies (HMB: >80 ml menstrueel bloedverlies [MBL]/cyclus) en een uterus myomatosus met ten minste één fibroom ≥ 2 cm bevestigd

door middel van echografie en geen myomen >12 cm. MBL werd gemeten met behulp van de alkaline-hematinemethode.

De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 42 jaar (bereik 20 tot 58) en de gemiddelde body mass index was 29,9 kg/m² (bereik 16,8 tot 58,6). Ongeveer 34,5 % van de vrouwen was zwart, 63,5 % was blank en 2 % was van andere rassen. Naast HMB waren de meest gemelde symptomen buikpijn (67,9 % van de vrouwen), abdominale druk (52,5 %), menstruatie die langer duurde dan gebruikelijk (50,4 %), pijn in de onderrug (50,2 %), verhoogde urinefrequentie (34,5 %) en pijn tijdens geslachtsgemeenschap (27,7 %). Het mediane uterusvolume was 241 cm³ (bereik 32 tot 2075 cm³) en het mediane fibroomvolume was 53 cm³ (bereik 0 tot 1142 cm³). Bijna alle vrouwen (99,7 %) hadden ten minste één fibroom van ≥2 cm lang en 97,5 % had een FIGO-classificatie van 1 tot 6.

De proefpersonen werden gerandomiseerd naar een van de 5 behandelingen: placebo, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg met gelijktijdige ABT (estradiol 1 mg/norethisteronacetaat 0,5 mg, aangeduid als 'met ABT') of Yselty 200 mg met ABT, alle eenmaal daags ingenomen. De proefpersonen die gerandomiseerd waren naar placebo of Yselty 200 mg, werden na 24 weken overgezet op Yselty 200 mg met ABT, behalve in PRIMROSE 1, waarbij 50 % van de patiënten die placebo kregen de behandeling met placebo voortzette tot 52 weken.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een respons, gedefinieerd als een MBL van ≤80 ml en ≥50 % vermindering ten opzichte van baseline in de laatste 28 dagen vóór week 24. Behandeling met Yselty met of zonder ABT resulteerde in een hoger percentage vrouwen met verminderd MBL in week 24 ten opzichte van placebo. In PRIMROSE 1 bedroeg het percentage responders bij Yselty 100 mg, 100 mg met ABT, 200 mg en 200 mg met ABT respectievelijk 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % en 75,5 % en in PRIMROSE 2 respectievelijk 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % en 93,9 % (tabel 3). In week 52 was het percentage responders bij Yselty 100 mg, 100 mg met ABT en 200 mg met ABT in PRIMROSE 1 respectievelijk 57,4 %, 79,9 % en 87,9 % en in PRIMROSE 2 respectievelijk 53,2 %, 91,3 % en 91,6 %.

Tabel 3: Responders (vrouwen met verminderd menstrueel bloedverlies) na 24 weken

Onderzoek	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Behandeling	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
Percentage (95 %-BI) responders ^{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)

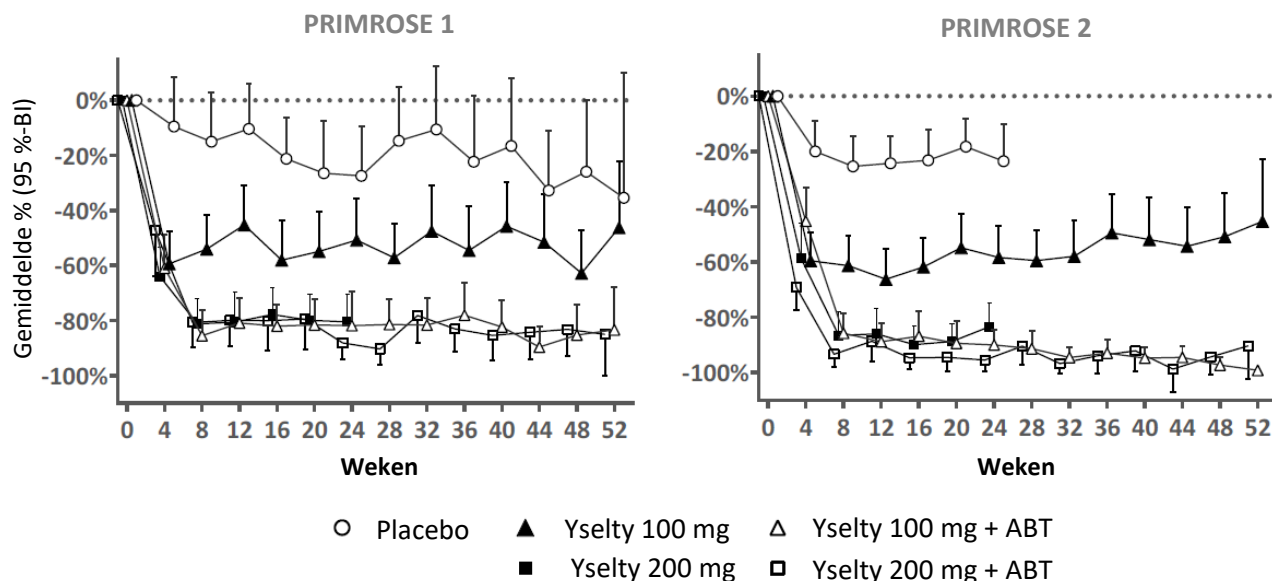
¹ Responders waren vrouwen met ≤80 ml MBL en ≥50 % vermindering ten opzichte van baseline

² Clopper-Pearson 95 %-BI, p-waarden ≤0,003 voor oddsratio t.o.v. placebo uit een Cochran-Mantel-Haenszel-test met ras als stratificatiefactor.

ABT: estradiol 1 mg/norethisteronacetaat 0,5 mg

De gemiddelde procentuele vermindering van MBL na verloop van tijd wordt weergegeven in figuur 1. De behandeling met Yselty 100 mg bereikte een maximaal effect van ongeveer 60 % vermindering van MBL na 4 weken. De behandeling met Yselty 100 mg met ABT of 200 mg met of zonder ABT bereikte een maximaal effect van ongeveer 80 tot 95 % vermindering van MBL na 8 weken. Deze dalingen werden tot 52 weken gehandhaafd.

Figuur 1: Gemiddelde procentuele verandering in menstrueel bloedverlies voor elke periode van 28 dagen tot week 52



In beide fase 3-hoofdonderzoeken werden in de Ysely-dosisgroepen na 24 weken verbeteringen in secundaire eindpunten waargenomen ten opzichte van placebo (tabel 4), waaronder een verhoogd percentage vrouwen met amenorroe, verlaagde pijnscores, hogere hemoglobinespiegels bij anemische patiënten (<12 g/dl bij baseline) en verhoogde gezondheidsgerelateerde scores voor de kwaliteit van leven. Deze verbeteringen waren meer uitgesproken bij Ysely 200 mg (met of zonder ABT) en Ysely 100 mg met ABT dan bij Ysely 100 mg.

De verbeteringen in secundaire eindpunten na 24 weken bleven in de groepen met Ysely 100 mg met en zonder ABT en Ysely 200 mg met ABT na 52 weken over het algemeen gehandhaafd. Het volume van de uterus en de fibromen was na 24 weken alleen in de groep met Ysely 200 mg zonder ABT aanzienlijk en consistent afgenomen. Het volume van de uterus nam bij PRIMROSE 1 en 2 met respectievelijk 31 % en 43 % af en het volume van de fibromen met respectievelijk 43 % en 49 %. Wanneer ABT werd toegevoegd na 6 maanden behandeling met Ysely 200 mg zonder ABT, nam het gemiddelde volume van de uterus en de fibromen toe in de richting van de baselinevolumes.

Tabel 4: Secundaire eindpunten na 24 weken

Onderzoek	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2						
	Behandeling	Placebo	Ysely				Behandeling	Placebo	Ysely			
			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		
Percentage vrouwen met amenorroe (95 %-BI) 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)		
Gemiddelde verandering in hemoglobine waarde en t.o.v. baseline – 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)		
Geschatte	-1,06	-2,70	-3,11	-3,85	-3,68	-0,44	-1,61	-1,91	-2,55	-2,27		

gemiddelde verandering in pijnscore t.o.v. baseline (95 %-BI) ³	(-1,74; -0,37)	(-3,38; -2,02)	(-3,81; -2,41)	(-4,47; -3,23)	(-4,34; -3,01)	(-1,14; 0,27)	(-2,35; -0,88)	(-2,64; -1,18)	(-3,25; -1,84)	(-3,00; -1,55)
Geschatte gemiddelde ratio t.o.v. baseline in uterusvolume (95 %-BI)	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)
Geschatte gemiddelde verhouding t.o.v. baseline voor fibroomvolume (95 %-BI)	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)
Geschatte gemiddelde verandering in HRQL-score t.o.v. baseline (95 %-BI) 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 Amenorroe werd gedefinieerd als geen menstrueel bloed waargenomen met de alkaline-hematinemethode (met uitzondering van bloeddruppels (spotting) of MBL

<1 tot 3 ml) gedurende 35 dagen en tot het einde van de behandeling gedurende maximaal 24 weken

² Bij vrouwen met anemie (hemoglobine <12 g/dl) bij baseline geeft n het aantal vrouwen weer met niet-ontbrekende gegevens na 24 weken

³ Pijn werd beoordeeld met behulp van een numerieke beoordelingsschaal (NRS) van 0 tot 10.

⁴ De HRQL-score (Health-Related Quality of Life score, gezondheidsgerelateerde score voor de kwaliteit van leven) maakt deel uit van de gevalideerde UFS-QoL-vragenlijst (Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life questionnaire, vragenlijst over symptomen van uterusfibromen – kwaliteit van leven). De score ligt tussen 0 tot 100, waarbij een hogere score wijst op een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. De score bij baseline was ongeveer 40.

ABT estradiol 1 mg/norethisteronacetaat 0,5 mg; SD standaarddeviatie; BI betrouwbaarheidsinterval; t.o.v. ten opzichte van

Botmineraaldichtheid

De BMD werd bij baseline, tijdens de behandeling (week 24 en 52) en 6 maanden na afloop van de behandeling (week 76) beoordeeld met behulp van een DEXA-scan. Proefpersonen met een significant risico op osteoporose, met een voorgeschiedenis van of bekende osteoporose of andere metabole botziekte werden uitgesloten van de onderzoeken PRIMROSE 1 en PRIMROSE 2.

De gemiddelde procentuele BMD-dalingen die werden waargenomen na 24 en 52 weken waren dosis- en tijdsafhankelijk en afgezwakt door gelijktijdige ABT (Tabel 5).

Na 24 weken was de verandering in BMD het meest uitgesproken bij vrouwen met volledige estradiol-suppressie bij gebruik van Yselty 200 mg (-3,70 %). Dit doseringsschema werd niet langer dan 6 maanden voortgezet (zie rubriek 4.2). De veranderingen waren minder uitgesproken bij vrouwen die andere doseringsschema's volgden: -1,99 % bij Yselty 100 mg, -0,96 % bij Yselty 100 mg met ABT en -1,13 % bij Yselty 200 mg met ABT.

Na 52 weken duiden de gemiddelde procentuele veranderingen ten opzichte van baseline op een verminderde mate van BMD-verlies: -2,36 % bij Yselty 100 mg, -0,93 % bij Yselty 100 mg met ABT en -1,61 % bij Yselty 200 mg met ABT.

De mate van door behandeling veroorzaakt BMD-verlies die in deze populatie als klinisch relevant moet worden beschouwd, staat niet vast en hangt af van de individuele patiënte. Over het algemeen is echter bij een BMD-verlies van ongeveer 3 % of meer zorgvuldige beoordeling en controle noodzakelijk. Bij de beoordeling van het BMD-verlies van de individuele patiënte moet rekening

worden gehouden met het BMD-basisniveau van de vrouw, de leeftijd en het algehele risicoprofiel van osteoporose, alsook met de voordelen en risico's van de voortzetting van de behandeling.

24 weken na stopzetting van de behandeling was bij de meeste patiënten een volledig of gedeeltelijk herstel van de BMD van de lumbale wervelkolom opgetreden: In PRIMROSE 1 53 %, 52 % en 64 % voor respectievelijk Yselty 100 mg, 100 mg met ABT en 200 mg met ABT en in PRIMROSE 2 59 %, 80 % en 67 % voor respectievelijk Yselty 100 mg, 100 mg met ABT en 200 mg met ABT.

De omvang en snelheid van het BMD-verlies bij vrouwen tijdens een behandeling langer dan 12 maanden is op dit moment onbekend.

Tabel 5: Gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline (CfB) in de BMD van de lumbale wervelkolom na 24 en 52 weken behandeling in PRIMROSE 1 en 2

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
24 weken behandeling					
Aantal proefpersonen	130	121	122	138	127
Gemiddelde procentuele CfB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
95 %-BI	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
52 weken behandeling					
Aantal proefpersonen	19	93	84	-	97
Gemiddelde procentuele CfB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
95 %-BI	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

* Yselty 200 mg werd onderzocht tot 6 maanden.

** Placebo werd tot 12 maanden gebruikt in PRIMROSE 1.

Effecten op endometrium

In het kader van de veiligheidsbeoordeling in beide fase 3-onderzoeken werden bij een subgroep van patiënten bij baseline, na 24 weken en na 52 weken endometriumbiopsieën uitgevoerd. Uit de resultaten kwamen geen veiligheidsproblemen naar voren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Yselty in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van leiomyoom van de uterus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg of 200 mg wordt linzagolix snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 2 uur na toediening C_{max} optreedt. Linzagolix vertoont een dosis-lineaire farmacokinetiek en geen relevante accumulatie bij steady state.

Toediening van linzagolix (200 mg) met een vetrijke maaltijd bleek de piekplasmaconcentraties te vertragen en enigszins te verlagen, wat in lijn was met een vertraagde maaglediging na de vetrijke

maaltijd, maar geen effect had op de mate van blootstelling. Dit wordt niet van klinische betekenis geacht.

Distributie

Linzagolix werd sterk gebonden (>99 %) aan plasma-eiwitten, met name aan albumine, en verspreidde zich niet naar rode bloedcellen. Het distributievolume (Vd/F) na 7 opeenvolgende dagen van orale toediening van linzagolix 100 mg of 200 mg was respectievelijk 11,067 l (VC: 20,4 %) en 11,178 l (VC: 11,8 %).

Biotransformatie

Bij metabolietbepaling en -identificatie van linzagolix werden tot 7 metabolieten in plasma, urine en feces gekwantificeerd. De belangrijkste component in de profielen van menselijk plasma was onveranderd linzagolix. Linzagolix was ook de belangrijkste component in de urine en een van de belangrijkste componenten in de feces. Alle plasmametabolieten waren aanwezig voor minder dan 10 % van de totale aan linzagolix gerelateerde blootstelling.

Eliminatie

Na meerdere doses linzagolix was de $t_{1/2}$ van linzagolix ongeveer 15 uur. Linzagolix werd voornamelijk uitgescheiden in de urine en ongeveer een derde werd geëlimineerd via de feces. Na toediening van meerdere doses linzagolix 100 mg en 200 mg was de geometrisch gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) van linzagolix respectievelijk 0,522 l/u (VC: 20,1 %) en 0,499 l/u (VC: 15,2 %).

Bijzondere populaties

De farmacokinetische populatieanalyse wijst erop dat leeftijd geen belangrijk effect heeft op de blootstelling aan linzagolix. Uit de analyse bleek dat bij zwarte proefpersonen sprake was van een afname van 22,5 % in CL/F ten opzichte van blanke proefpersonen; het veiligheidsprofiel van linzagolix bij zwarte en blanke proefpersonen was echter vergelijkbaar.

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bleek gewicht van invloed te zijn op de farmacokinetiek van linzagolix. De CL/F bij patiënten die 52,7 kg wegen (5e percentiel) zou naar verwachting ongeveer 19,2 % lager zijn, en bij patiënten die 112 kg wegen (95e percentiel) ongeveer 42 % hoger zijn dan bij patiënten die 70 kg wegen. Subgroepanalyses van gegevens uit de fase 3-hoofdonderzoeken wezen echter niet op klinisch relevante verschillen met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid, en er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

Een klinisch onderzoek uitgevoerd bij vrouwelijke proefpersonen met leverinsufficiëntie (lichte: Child-Pugh A, matige: Child-Pugh B en ernstige: Child-Pugh C) wees niet op een relevant effect op de totale plasmablootstelling aan linzagolix na toediening van een enkelvoudige dosis van 200 mg linzagolix. De ongebonden fractie van linzagolix werd niet beïnvloed door lichte en matige leverinsufficiëntie; er zijn geen dosisaanpassingen met Yselyt nodig bij patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Yselyt mag niet worden gebruikt bij vrouwen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C), aangezien 2 tot 3 keer hogere gemiddelde blootstellingen aan ongebonden linzagolix werden geregistreerd (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Een klinisch onderzoek bij vrouwelijke proefpersonen met nierinsufficiëntie (lichte, matige, ernstige en terminaal nierfalen) waarbij de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd beoordeeld met behulp van creatinineklaring, wees niet op een relevant effect op de totale blootstelling aan linzagolix in het

plasma na toediening van een enkelvoudige dosis van 200 mg linzagolix. De C_{max} , AUC_{0-t} en AUC_{0-inf} van ongebonden linzagolix in plasma waren bij vrouwen met lichte nierinsufficiëntie verhoogd met 30 %, 32 % en 33 % ten opzichte van gezonde proefpersonen met normale nierfunctie. Aangezien een potentieel veiligheidsrisico bij langdurig gebruik niet kan worden uitgesloten, wordt voorschrijvers aanbevolen vrouwen met lichte nierinsufficiëntie te controleren op bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Er is echter geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2). Yselyt mag niet worden gebruikt bij vrouwen met matige of ernstige nierinsufficiëntie of terminaal nierfalen, aangezien ongeveer 1,5 keer (bij matige nierinsufficiëntie) en 2 keer (bij ernstige nierinsufficiëntie en terminaal nierfalen) hogere blootstellingen aan ongebonden linzagolix werden waargenomen (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten belette het werkingsmechanisme van linzagolix conceptie en leidde het tot verminderde innesteling en in embryofoetale onderzoeken bij ratten en konijnen leidde het tot embryofoetale sterfte, verlies van alle jongen of beëindiging van de dracht.

In een onderzoek bij ratten werden geen teratogene effecten en geen bijwerkingen op de pre- en postnatale ontwikkeling waargenomen.

In de belangrijkste embryofoetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen bleken de dosisniveaus van 100 mg/kg en 3 mg/kg linzagolix het NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*, niveau waarbij geen schadelijke effecten worden waargenomen) te zijn voor de voortplantingsfunctie en de embryofoetale ontwikkeling (wat overeenkomt met respectievelijk 5,9 en 0,004 keer de maximaal aanbevolen dosis bij de mens op basis van de AUC).

Borstvoeding

Linzagolix bleek bij ratten in de melk te worden uitgescheiden. Tot 96 uur na toediening was de radioactiviteitsconcentratie in melk lager dan in plasma (minder dan 0,3 keer).

Mutageniciteit

Een standaardreeks in-vitro- en in-vivotests wees niet op een mutageen of klinisch relevant genotoxisch potentieel van het geneesmiddel.

Carcinogeniciteit

De carcinogene eigenschappen van linzagolix werden beoordeeld in een carcinogeniciteitsonderzoek met een duur van 26 weken bij transgene Tg RasH2-muizen. Er waren geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit geïnduceerd door linzagolix tot de hoogste dosis van 500 mg/kg (overeenkomend met 13,2 keer de maximaal aanbevolen dosis bij de mens op basis van de AUC).

In een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van endometriumadenocarcinoom van de uterus waargenomen in de groepen met een middelhoge (50 mg/kg) en hoge dosis (500 mg/kg) (overeenkomend met respectievelijk 6,8 en 9,6 keer de maximaal aanbevolen dosis bij de mens op basis van de AUC) en werd, alleen bij de middelhoge dosis (50 mg/kg), een marginale toename van de frequentie van adenocarcinoom van de borstklier waargenomen (6,8 keer de maximaal aanbevolen dosis bij de mens op basis van de AUC). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Niet-carcinogene histopathologische bevindingen in het ovarium en de uterus (muis) of het ovarium en de vrouwelijke borstklier (rat) werden geacht verband te houden met de farmacologische werking van linzagolix.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol-polyethyleenglycol-entcopolymer (E1209)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/aluminium blisterverpakking met 14 filmomhulde tabletten per blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte van 28 filmomhulde tabletten (2 blisterverpakkingen van 14 filmomhulde tabletten) of 84 filmomhulde tabletten (6 blisterverpakkingen van 14 filmomhulde tabletten) per kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 01
D01 YE64
Ireland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1606/001

EU/1/21/1606/002

EU/1/21/1606/003

EU/1/21/1606/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor 100 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yselty 100 mg filmomhulde tabletten
linzagolix

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg linzagolix (als cholinezout).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 01
D01 YE64
Ireland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1606/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/21/1606/003 84 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Yselty 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor 100 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yselty 100 mg tabletten
linzagolix

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor 200 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yselty 200 mg filmomhulde tabletten
linzagolix

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg linzagolix (als cholinezout).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 01
D01 YE64
Ireland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1606/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/21/1606/004 84 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Yselty 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

Blisterverpakking voor 200 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yselty 200 mg tabletten
linzagolix

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Theramex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ysely 100 mg filmomhulde tabletten linzagolix

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ysely en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ysely en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Ysely bevat de werkzame stof linzagolix. Het wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige verschijnselen van baarmoederfibromen (dit wordt ook wel uterusfibromen of vleesbomen genoemd), dat wil zeggen goedaardige tumoren van de baarmoeder (uterus). Dit middel wordt gebruikt bij volwassen vrouwen (ouder dan 18 jaar) in de vruchtbare leeftijd. Bij sommige vrouwen kunnen vleesbomen hevige menstruele bloedingen (ongesteldheid) en bekkenpijn (pijn onder de navel) veroorzaken.

Linzagolix blokkeert de werking van een hormoon, gonadotropine-‘releasing’ hormoon, dat helpt om het vrijkomen van de vrouwelijke geslachtshormonen estradiol en progesteron te reguleren. Deze hormonen brengen bij vrouwen de menstruatie op gang. Als deze hormonen worden geblokkeerd, dalen de concentraties van de hormonen oestrogeen en progesteron die in het lichaam circuleren. Door de concentraties van deze hormonen te verlagen stopt of vermindert dit middel menstruele bloedingen en vermindert het bekkenpijn en -ongemak en andere verschijnselen die verband houden met vleesbomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Als u een van de volgende aandoeningen heeft:

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger, denkt zwanger te zijn of geeft borstvoeding.

- U heeft osteoporose (een aandoening die de botten broos maakt).
- U heeft een genitale bloeding van onbekende oorsprong.

Volg de instructies in de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ van de bijsluiters voor estradiol en norethisteronacetaat als u dit middel gebruikt in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat als aanvullende hormonale therapie (ook wel add-back-therapie genoemd).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Voordat u met de behandeling met dit middel begint, zal uw arts uw medische en familiale voorgeschiedenis en relevante risicofactoren met u bespreken. Uw arts zal ook uw bloeddruk controleren en bevestigen dat u niet zwanger bent. Mogelijk moet u ook een lichamenlijk onderzoek en aanvullende controles ondergaan voordat u met de behandeling begint, zoals een scan om te meten hoe sterk uw botten zijn. Dit onderzoek zal worden afgestemd op uw medische behoeften en/of problemen.

Stop met het innemen van dit middel en roep onmiddellijk medische hulp in als u het volgende opmerkt:

- tekenen van leverziekte:
 - gele verkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht);
 - misselijkheid of overgeven, koorts, ernstige vermoeidheid;
 - donkere urine, jeuk of pijn in de bovenbuik;
- u bent zwanger.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als het volgende van toepassing is:

- een verminderde lever- of nierfunctie.
Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij vrouwen met een ernstig verminderde leverfunctie of matig of ernstig verminderde nierfunctie, omdat de concentratie linzagolix in het bloed te hoog kan worden;
- verhoogde leverenzymwaarden in het bloed.
Tijdens de behandeling met dit middel kunnen tijdelijk verhoogde leverenzymwaarden in het bloed optreden, zonder verschijnselen;
- problemen met het hart of de bloedsomloop, een familiale voorgeschiedenis van veranderingen in de elektrische activiteit van het hart, aangeduid als ‘QT-verlenging’, of gebruik van een geneesmiddel dat de elektrische activiteit in het hart verandert;
- verhoogd vetgehalte in het bloed (cholesterol). Deze concentraties moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd, aangezien dit middel tot verdere verhogingen kan leiden;
- een botbreuk die niet werd veroorzaakt door een ernstig trauma, of andere risico’s op verlies van botmineralen of verminderde botdichtheid. Dit middel kan de botmineraaldichtheid verlagen, dus uw arts zal dat in dit geval mogelijk vooraf willen controleren;
- u heeft in het verleden last gehad van depressie, stemmingswisselingen, zelfmoordgedachten of andere depressieve verschijnselen, aangezien deze zijn gemeld bij gebruik van geneesmiddelen die op dezelfde manier werken als dit middel;
- u denkt dat u mogelijk zwanger bent. Tijdens de behandeling met dit middel en gedurende enkele weken daarna zal uw menstruele bloeding (ongesteldheid) meestal aanzienlijk verminderen of kan deze zelfs stoppen, waardoor het moeilijk is om zwangerschap te herkennen. Zie onder ‘Zwangerschap en borstvoeding’.

Er is niet aangetoond dat dit middel zwangerschap voorkomt. Zie onder ‘Zwangerschap en borstvoeding’.

Dit middel kan worden gebruikt in combinatie met een andere tablet die de hormonen estradiol en norethisteronacetaat bevat (ook bekend als hormonale add-back-therapie). Als deze tablet aan u wordt

voorgeschreven, lees dan de bijsluiter van de tablet die deze hormonen bevat en ook deze bijsluiter zorgvuldig.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar, aangezien het middel in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Yselty nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor hormonale anticonceptie.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- repaglinide (een geneesmiddel voor de behandeling van diabetes)
- paclitaxel, sorafenib (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van kanker)

Dit middel wordt afgeraden als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft, omdat dit uw baby kan schaden.

Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger wilt worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger wordt, stop dan met het innemen van dit middel en neem contact op met uw arts. Omdat dit middel uw menstruatie vermindert of stopt, kan het moeilijk zijn om een zwangerschap te herkennen. Voer een zwangerschapstest uit als u mogelijk zwanger bent.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende niet-hormonale anticonceptie gebruiken wanneer ze dit middel gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Yselty heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Yselty bevat lactose en natrium

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

De behandeling met dit middel wordt voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met vleesbomen. Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal berekenen wat de juiste dosis voor u is. **De volgende doseringen zijn mogelijk:**

- Ofwel 100 mg Yselty (één tablet), ofwel 200 mg Yselty (twee tabletten van elk 100 mg), eenmaal daags ingenomen samen met eenmaal daags een andere tablet die de hormonen estradiol en norethisteronacetaat bevat (ook bekend als add-back-therapie). Als uw arts deze add-back-therapie voorschrijft, is het belangrijk dat u dit geneesmiddel altijd samen met uw Yselty-tabletten inneemt, aangezien het helpt bijwerkingen te verminderen, zoals het risico op afname van botmineraaldichtheid en de mate daarvan.

- Bij vrouwen voor wie estradiol en norethisteronacetaat niet geschikt zijn, kan dit middel worden toegediend in een dosis van één tablet van 100 mg alleen, dat wil zeggen zonder estradiol en norethisteronacetaat.
- Voor kortdurend gebruik (tot 6 maanden) kan eenmaal daags Yselty 200 mg (2 tabletten van 100 mg) worden toegediend zonder estradiol en norethisteronacetaat om verschijnselen te behandelen die in verband worden gebracht met grote vleesbomen of een vergrote baarmoeder.

Neem de aanbevolen dosis **eenmaal daags** in.

Begin bij voorkeur met het innemen van dit middel in de eerste week van uw menstruatiecycclus, dat wil zeggen de week waarin u bloedingen heeft.

Slik de tablet(ten) door met één glas water, met of zonder voedsel.

Gebruiksduur

Uw arts zal uitrekenen hoe lang de behandeling moet worden voortgezet, op basis van het risico op verlies van botmineraaldichtheid. De dosis van 200 mg (2 tabletten van 100 mg) zonder add-back-therapie mag niet langer dan 6 maanden worden voorgeschreven.

Uw arts zal uw botmineraaldichtheid controleren door na de eerste 12 maanden van de behandeling met dit middel een scan te laten maken om te kijken of de behandeling kan worden voortgezet. Als u dit middel langer dan één jaar blijft innemen, zal uw arts uw botmineraaldichtheid regelmatig blijven controleren.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts als u denkt dat u te veel van dit middel heeft ingenomen.

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke effecten van het gelijktijdig innemen van meerdere doses van dit geneesmiddel. Als dit middel samen met estradiol en norethisteronacetaat als aanvullende hormonale therapie wordt gebruikt, kan overdosering van de hormonen misselijkheid en overgeven, gevoeligheid van de borsten, maagpijn, slaperigheid, vermoeidheid en onttrekkingsbloedingen veroorzaken.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u eraan denkt en neem de volgende dag uw tablet weer in zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u wilt stoppen met het innemen van dit middel, neem dan eerst contact op met uw arts. Uw arts zal de effecten van het stopzetten van de behandeling toelichten en andere mogelijkheden met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen met de volgende frequenties voorkomen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- opvliegers

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- stemmingsstoornissen, zoals stemmingswisselingen, snel wisselende emoties (emotionele labiliteit), angst, depressie, prikkelbaarheid, emotionele stoornis
- hevige, onregelmatige of langdurige bloedingen uit de baarmoeder (uterien bloedverlies)
- vaginale droogheid
- bekkenpijn
- gewrichtspijn
- hoofdpijn
- afname van botmineraaldichtheid of botsterkte
- verhoogde bloedspiegels van leverenzymen
- misselijkheid, overgeven, pijn in de maagstreek
- verstopping (obstipatie)
- verminderde interesse in seks (verminderd libido)
- zwakte
- meer zweten
- nachtelijk zweten
- hoge bloeddruk

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de kartonnen doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is linzagolix.
Eén tablet Yselty 100 mg bevat 100 mg linzagolix.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium en magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 ‘Yselty bevat lactose en natrium’.
Filmomhulling: Polyvinylalcohol-polyethyleenglycol-entcopolymeer (E1209), talk (E553b), titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Yselty eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Yselty 100 mg filmomhulde tabletten zijn rond en lichtgeel met een diameter van 10 mm, met de opdruk '100' op de ene zijde en zonder opdruk op de andere zijde.

Yselty wordt geleverd in een kartonnen doos met 2 of 6 blisterverpakkingen met 14 filmomhulde tabletten per blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 28 of 84 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 01
D01 YE64
Ireland

Fabrikant

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ysely 200 mg filmomhulde tabletten linzagolix

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ysely en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ysely en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Ysely bevat de werkzame stof linzagolix. Het wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige verschijnselen van baarmoederfibromen (dit wordt ook wel uterusfibromen of vleesbomen genoemd), dat wil zeggen goedaardige tumoren van de baarmoeder (uterus). Dit middel wordt gebruikt bij volwassen vrouwen (ouder dan 18 jaar) in de vruchtbare leeftijd. Bij sommige vrouwen kunnen vleesbomen hevige menstruele bloedingen (ongesteldheid) en bekkenpijn (pijn onder de navel) veroorzaken.

Linzagolix blokkeert de werking van een hormoon, gonadotropine-releasing hormoon, dat helpt om het vrijkomen van de vrouwelijke geslachtshormonen estradiol en progesteron te reguleren. Deze hormonen brengen bij vrouwen de menstruatie op gang. Als deze hormonen worden geblokkeerd, dalen de concentraties van de hormonen oestrogeen en progesteron die in het lichaam circuleren. Door de concentraties van deze hormonen te verlagen stopt of vermindert dit middel menstruele bloedingen en vermindert het bekkenpijn en -ongemak en andere verschijnselen die verband houden met vleesbomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Als u een van de volgende aandoeningen heeft:

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger, denkt zwanger te zijn of geeft borstvoeding.

- U heeft osteoporose (een aandoening die de botten broos maakt).
- U heeft een genitale bloeding van onbekende oorsprong.

Volg de instructies in de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ van de bijsluiters voor estradiol en norethisteronacetaat als u dit middel gebruikt in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat als aanvullende hormonale therapie (ook wel add-back-therapie genoemd).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Voordat u met de behandeling met dit middel begint, zal uw arts uw medische en familiale voorgeschiedenis en relevante risicofactoren met u bespreken. Uw arts zal ook uw bloeddruk controleren en bevestigen dat u niet zwanger bent. Mogelijk moet u ook een lichamenlijk onderzoek en aanvullende controles ondergaan voordat u met de behandeling begint, zoals een scan om te meten hoe sterk uw botten zijn. Dit onderzoek zal worden afgestemd op uw medische behoeften en/of problemen.

Stop met het innemen van dit middel en roep onmiddellijk medische hulp in als u het volgende opmerkt:

- tekenen van leverziekte:
 - gele verkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht);
 - misselijkheid of overgeven, koorts, ernstige vermoeidheid;
 - donkere urine, jeuk of pijn in de bovenbuik;
- u bent zwanger.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als het volgende van toepassing is:

- een verminderde lever- of nierfunctie.
Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij vrouwen met een ernstig verminderde leverfunctie of matig of ernstig verminderde nierfunctie, omdat de concentratie linzagolix in het bloed te hoog kan worden;
- verhoogde leverenzymwaarden in het bloed.
Tijdens de behandeling met dit middel kunnen tijdelijk verhoogde leverenzymwaarden in het bloed optreden zonder verschijnselen;
- problemen met het hart of de bloedsomloop, een familiale voorgeschiedenis van veranderingen in de elektrische activiteit van het hart, aangeduid als ‘QT-verlenging’, of gebruik van een geneesmiddel dat de elektrische activiteit in het hart verandert;
- verhoogd vetgehalte in het bloed (cholesterol). Deze concentraties moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd, aangezien dit middel tot verdere verhogingen kan leiden;
- een botbreuk die niet werd veroorzaakt door een ernstig trauma, of andere risico’s op verlies van botmineralen of verminderde botdichtheid. Dit middel kan de botmineraaldichtheid verlagen, dus uw arts zal dat in dit geval mogelijk vooraf willen controleren;
- u heeft in het verleden last gehad van depressie, stemmingswisselingen, zelfmoordgedachten of andere depressieve verschijnselen, aangezien deze zijn gemeld bij gebruik van geneesmiddelen die op dezelfde manier werken als dit middel;
- u denkt dat u mogelijk zwanger bent. Tijdens de behandeling met dit middel en gedurende enkele weken daarna zal uw menstruele bloeding (ongesteldheid) meestal aanzienlijk verminderen of kan deze zelfs stoppen, waardoor het moeilijk is om zwangerschap te herkennen. Zie onder ‘Zwangerschap en borstvoeding’.

Er is niet aangetoond dat dit middel zwangerschap voorkomt. Zie onder ‘Zwangerschap en borstvoeding’.

Dit middel kan worden gebruikt in combinatie met een andere tablet die de hormonen estradiol en norethisteronacetaat bevat (ook bekend als hormonale add-back-therapie). Als deze tablet aan u wordt

voorgeschreven, lees dan de bijsluiter van de tablet die deze hormonen bevat en ook deze bijsluiter zorgvuldig.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar, aangezien het middel in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Yselty nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor hormonale anticonceptie.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- repaglinide (een geneesmiddel voor de behandeling van diabetes)
- paclitaxel, sorafenib (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van kanker)

Dit middel wordt afgeraden als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft, omdat dit uw baby kan schaden.

Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger wilt worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger wordt, stop dan met het innemen van dit middel en neem contact op met uw arts.

Omdat dit middel uw menstruatie vermindert of stopt, kan het moeilijk zijn om een zwangerschap te herkennen. Voer een zwangerschapstest uit als u mogelijk zwanger bent.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende niet-hormonale anticonceptie gebruiken wanneer ze dit middel gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Yselty heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Yselty bevat lactose en natrium

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

De behandeling met dit middel wordt voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met vleesbomen. Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal berekenen wat de juiste dosis voor u is. **De volgende doseringen zijn mogelijk voor tabletten van 200 mg Yselty:**

- Eén tablet van 200 mg Yselty, eenmaal daags ingenomen samen met eenmaal daags een andere tablet die de hormonen estradiol en norethisteronacetaat bevat (ook bekend als add-back-therapie). Als uw arts deze add-back-therapie voorschrijft, is het belangrijk dat u dit geneesmiddel altijd samen met uw Yselty-tabletten inneemt, aangezien het helpt bijwerkingen te verminderen, zoals het risico op afname van botmineraaldichtheid en de mate daarvan.

- Voor kortdurend gebruik (tot 6 maanden) kan eenmaal daags één tablet Yselty 200 mg worden toegediend zonder estradiol en norethisteronacetaat om verschijnselen te behandelen die in verband worden gebracht met grote vleesbomen of een vergrote baarmoeder.

Indien een lagere dosis is vereist, dan kan een dosis van 100 mg Yselty worden voorgeschreven.

Neem de aanbevolen dosis **eenmaal daags** in.

Begin bij voorkeur met het innemen van dit middel in de eerste week van uw menstruatiecyclus, dat wil zeggen de week waarin u bloedingen heeft.

Slik de tablet door met één glas water, met of zonder voedsel.

Gebruiksduur

Uw arts zal uitrekenen hoe lang de behandeling moet worden voortgezet, op basis van het risico op verlies van botmineraaldichtheid. De dosis van 200 mg zonder aanvullende therapie mag slechts voor een duur van ten hoogste 6 maanden worden voorgeschreven.

Uw arts zal uw botmineraaldichtheid controleren door na de eerste 12 maanden van de behandeling met dit middel een scan te laten maken om te kijken of de behandeling met estradiol en norethisteronacetaat kan worden voortgezet. Als u dit middel langer dan één jaar blijft innemen, zal uw arts uw botmineraaldichtheid regelmatig blijven controleren.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts als u denkt dat u te veel van dit middel heeft ingenomen.

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke effecten van het gelijktijdig innemen van meerdere doses van dit geneesmiddel. Als dit middel samen met estradiol en norethisteronacetaat als aanvullende hormonale therapie wordt gebruikt, kan overdosering van de hormonen misselijkheid en overgeven, gevoeligheid van de borsten, maagpijn, slaperigheid, vermoeidheid en onttrekkingsbloedingen veroorzaken.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u eraan denkt en neem de volgende dag uw tablet weer in zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u wilt stoppen met het innemen van dit middel, neem dan eerst contact op met uw arts. Uw arts zal de effecten van het stopzetten van de behandeling toelichten en andere mogelijkheden met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen met de volgende frequenties voorkomen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- opvliegers

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- stemmingsstoornissen, zoals stemmingswisselingen, snel wisselende emoties (emotionele labiliteit), angst, depressie, prikkelbaarheid, emotionele stoornis
- hevige, onregelmatige of langdurige bloedingen uit de baarmoeder (uterien bloedverlies)

- vaginale droogheid
- bekkenpijn
- gewrichtspijn
- hoofdpijn
- afname van botmineraaldichtheid of botsterkte
- verhoogde bloedspiegels van leverenzymen
- misselijkheid, overgeven, pijn in de maagstreek
- verstopping (obstipatie)
- verminderde interesse in seks (verminderd libido)
- zwakte
- meer zweten
- nachtelijk zweten
- hoge bloeddruk

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de kartonnen doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is linzagolix.
Eén tablet Yselty 200 mg bevat 200 mg linzagolix.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 'Yselty bevat lactose en natrium'.
Filmomhulling: Polyvinylalcohol-polyethyleenglycol-entcopolymeer (E1209), talk (E553b), titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Yselty eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Yselty 200 mg filmomhulde tabletten zijn langwerpig (19 × 9 mm) en lichtgeel, met de opdruk '200' op de ene zijde en geen opdruk op de andere zijde.

Yselty wordt geleverd in een kartonnen doos met 2 of 6 blisterverpakkingen met 14 filmomhulde tabletten per blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 28 of 84 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 01
D01 YE64
Ireland

Fabrikant

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.