

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ysely 100 mg Filmtabletten

Ysely 200 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ysely 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Linzagolix (als Cholinsalz).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 119,4 mg Lactose.

Ysely 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Linzagolix (als Cholinsalz).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 238,8 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ysely 100 mg Filmtabletten

Runde, blassgelbe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, die auf der einen Seite die Prägung „100“ aufweisen und auf der anderen Seite glatt sind.

Ysely 200 mg Filmtabletten

Ovale, blassgelbe Filmtabletten mit einer Größe von 19 mm x 9 mm, die auf der einen Seite die Prägung „200“ aufweisen und auf der anderen Seite glatt sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ysely wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur:

- Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen,
- symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Ysely sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Gebärmuttermyomen und/oder Endometriose erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis von Ysely beträgt:

**Bei Gebärmuttermyomen:**

- 100 mg oder, falls erforderlich, 200 mg einmal täglich zusammen mit einer hormonellen Add-back-Therapie (ABT, Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg

Tablette einmal täglich), siehe Abschnitt 5.1.

- 100 mg einmal täglich bei Frauen, bei denen eine ABT nicht empfohlen wird oder die eine Hormontherapie vermeiden möchten (siehe Abschnitt 5.1)
- 200 mg einmal täglich zur kurzfristigen Anwendung (< 6 Monate) in klinischen Situationen, in denen eine Reduzierung des Uterus- und Myomvolumens gewünscht wird (siehe Abschnitt 5.1). Die Myomgröße kann nach Absetzen der Behandlung zunehmen. Aufgrund des Risikos einer Abnahme der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) bei längerer Anwendung sollte die 200-mg-Dosis ohne gleichzeitige ABT nicht länger als 6 Monate verschrieben werden.

**Bei Endometriose:**

- 200 mg einmal täglich mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie

Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung mit Ysely ausgeschlossen werden.

Ysely sollte vorzugsweise in der ersten Woche des Menstruationszyklus begonnen und kontinuierlich einmal täglich eingenommen werden.

Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor Beginn der Behandlung mit Ysely eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual X-Ray Absorptiometry, DXA-Scan) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ysely kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Frauen ein DXA-Scan empfohlen, und danach ist eine kontinuierliche Überwachung der BMD erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

**Versäumte Dosis**

Wenn eine Dosis vergessen wurde, muss die Behandlung so bald wie möglich nachgeholt und dann am nächsten Tag zur gewohnten Zeit fortgesetzt werden.

**Besondere Patientengruppen**

Leberfunktionsstörung

Bei Frauen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Ysely zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR = 60–89 ml/min; siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) auf Nebenwirkungen zu überwachen, wenngleich keine Dosisanpassung erforderlich ist. Ysely sollte bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR = 30–59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ysely bei Kindern unter 18 Jahren für die Indikation zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ysely bei Kindern unter 18 Jahren zur Behandlung von Endometriose ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ysely kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Dosis von 200 mg kann entweder als eine 200 mg-Tablette oder als zwei 100 mg-Tabletten eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft oder Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Bekannte Osteoporose
- Genitalblutungen unbekannter Ätiologie
- Bei gleichzeitiger Gabe von ABT sind die Gegenanzeigen im Zusammenhang mit ABT zu beachten

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medizinische Untersuchung/Ärztliche Konsultation

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ysely muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) vorgenommen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen gemäß klinischer Standardpraxis durchzuführen.

Vor Einleitung der Behandlung mit Ysely müssen etwaige hormonelle Kontrazeptiva abgesetzt werden. Vor Gabe von Ysely oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ysely ist eine bestehende Schwangerschaft auszuschließen.

Knochenmineraldichte

Bei einigen mit Ysely behandelten Frauen, die zu Beginn der Behandlung eine normale Knochenmineraldichte (BMD) aufwiesen, wurde ein Knochenschwund unterschiedlicher Ausprägung von > 3–8 % berichtet.

Der Nutzen und die Risiken von Ysely bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund (wie z. B. chronischer Alkohol- und/oder Tabakkonsum, Osteoporose in der Familienanamnese und geringes Körpergewicht), einschließlich der Einnahme von Medikamenten, welche die BMD beeinflussen können (z. B. systemische Kortikosteroide, Antikonvulsiva), sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Es wird empfohlen, bei diesen Risikopatientinnen vor Beginn der Behandlung mit Ysely einen DXA-Scan durchzuführen.

Des Weiteren wird bei allen Frauen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr ein DXA-Scan empfohlen, um sicherzustellen, dass kein unerwünschter BMD-Verlust vorliegt. Danach wird abhängig von der verschriebenen Ysely-Dosis eine BMD-Beurteilung jährlich

empfohlen (Ysely 100 mg) oder in einer Häufigkeit, die vom behandelnden Arzt aufgrund des individuellen Risikos der Frau und einer vorherigen BMD-Beurteilung festgelegt wird (Ysely 100 mg bei gleichzeitiger ABT und Ysely 200 mg bei gleichzeitiger ABT).

Wenn die Risiken einer Verringerung der BMD den potenziellen Nutzen der Behandlung mit Ysely übersteigen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Ysely zu vermeiden. Bei Frauen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitte 4.2 und 5.2.

#### Nierenfunktionsstörung

Ysely sollte bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR = 30–59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Verordnenden Ärzten wird empfohlen, Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR = 60–89 ml/min; siehe Abschnitt 5.2) auf Nebenwirkungen zu überwachen, wenngleich keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2).

#### Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung

Linzagolix erhöht das QT-Intervall geringfügig, zeigte jedoch keine Anzeichen für ein klinisch relevantes Risiko einer QT-Verlängerung oder Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, einer QT-Verlängerung oder Hypokaliämie in der Familienanamnese sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten. Vorsicht ist auch bei Patientinnen mit Begleiterkrankungen geboten, die zu einem erhöhten Linzagolix-Plasmaspiegel führen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Verhütung

Für Linzagolix mit oder ohne gleichzeitige ABT wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen ein Risiko für eine Schwangerschaft besteht, müssen während der Behandlung mit Ysely eine wirksame, nicht hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Veränderung des Menstruationsblutungsmusters und verminderte Fähigkeit, eine Schwangerschaft zu erkennen

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Ysely in der Regel zu einer signifikanten Verringerung des Menstruationsblutverlusts und häufig zu Amenorrhö führt, was die Fähigkeit, das Auftreten einer Schwangerschaft rechtzeitig zu erkennen, verringern kann. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sollten Schwangerschaftstests durchgeführt werden, und die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Leberenzyme

Es wurden asymptomatische, vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn Symptome oder Anzeichen für eine Leberschädigung auftreten, wie z. B. Gelbsucht. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn sich eine Gelbsucht entwickelt. Akute Veränderungen der Leberwerte können ein Absetzen der Behandlung mit Linzagolix erforderlich machen, bis sich die Leberwerte normalisiert haben.

Frauen mit abnormalen Leberfunktionsparametern ( $\geq$  2-Faches der oberen Normgrenze, ULN) wurden von den Studien mit Linzagolix ausgeschlossen. Daher sollten bei Frauen mit bekannter abnormaler Leberanamnese Ausgangswerte für Leberfunktionstests ermittelt und weitere regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Bei der Behandlung dieser Patientinnen ist Vorsicht geboten.

#### Lipidspiegel

Unter Behandlung mit Linzagolix wurden Erhöhungen der Lipidspiegel beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen klinisch nicht relevant. Bei Frauen mit bereits bestehendem erhöhtem Lipidprofil wird jedoch eine Überwachung der Lipide empfohlen.

#### Gemütsstörungen

Bei der Behandlung mit GnRH-Antagonisten, einschließlich Linzagolix, wurden Gemütsstörungen, einschließlich Depression, Stimmungsveränderungen und emotionale Labilität beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Frauen mit Depressionen und/oder Suizidgedanken in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Patientinnen mit bekannter Depression oder Depression in der Anamnese sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die Depression in schwerwiegendem Ausmaß erneut auftritt.

#### CYP2C8-Substrate

Bei Patientinnen, die Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite anwenden, die gleichzeitig CYP2C8-sensitive Substrate darstellen (z. B. Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, siehe Abschnitt 4.5), sollte die Anwendung von Ysely vermieden werden. Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Ysely eine Überwachung auf Nebenwirkungen anderer CYP2C8-Substrate durchzuführen.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf eine ABT

Wenn gleichzeitig eine ABT verschrieben wird, sollten alle für die ABT relevanten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Betracht gezogen werden.

#### Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Arzneimittel, die über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden

Es wurde gezeigt, dass Linzagolix die mittlere Repaglinid-Exposition (ein CYP2C8-sensitives Substrat) bei gesunden Studienteilnehmerinnen um weniger als das 2-Fache erhöht. Aufgrund des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen sollte die gleichzeitige Anwendung von Ysely und Arzneimitteln, die hauptsächlich über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, zum Beispiel Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit anderen CYP2C8-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit Ysely zu überwachen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Für Linzagolix mit oder ohne ABT wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die ein Risiko für eine Schwangerschaft haben, müssen während der Behandlung mit Ysely eine wirksame nichthormonelle Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Linzagolix bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Linzagolix zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft das Risiko eines frühen Schwangerschaftsverlusts erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen kann eine Nebenwirkung auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

Ysely ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird.

#### Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden tierexperimentellen Daten zur Pharmakodynamik/Toxikologie zeigten, dass Linzagolix in die Milch übergeht (Einzelheiten siehe 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Linzagolix oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Ysely ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Linzagolix hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Ysely wurde bei 1605 Patientinnen in zulassungsrelevanten kontrollierten Studien bis zu 6 Monate oder länger untersucht. An diesen Studien nahmen sowohl Patientinnen mit Gebärmuttermyomen als auch Patientinnen mit Endometriose mit kurz- und langfristig bestehender Erkrankung teil.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Ysely in vier zulassungsrelevanten Phase-III-Studien wider. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den klinischen Phase-III-Zulassungsstudien in der mit Gebärmuttermyomen behandelten Population berichtet wurden, waren Hitzewallungen und Kopfschmerzen, die bei höheren Dosen häufiger und bei gleichzeitiger Anwendung einer ABT („mit ABT“) seltener berichtet wurden. Hitzewallungen wurden bei 5,2 %, 9,6 %, 10,1 % und 31 % der mit 100 mg mit ABT, mit 200 mg mit ABT, mit 100 mg bzw.

mit 200 mg behandelten Frauen berichtet. Ebenso wurden Kopfschmerzen häufiger bei höheren Dosen berichtet und nahmen bei Anwendung mit einer ABT ab (1,4 %, 2,4 %, 4 % und 6,2 % bei 100 mg mit ABT, 200 mg mit ABT, 100 mg bzw. 200 mg).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die in der mit der empfohlenen Dosis von 200 mg ABT behandelten Endometriose-Population gemeldet wurden, gehörten Hitzewallungen (6,3 %) und Kopfschmerzen (5,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen  
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Linzagolix werden auf der Grundlage gepoolter Daten aus zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien bei Gebärmuttermyomen (einschließlich 828 Patientinnen, die Linzagolix erhielten, und 209 Patientinnen, die Placebo erhielten), und zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien bei Endometriose (einschließlich 379 Patientinnen, die Linzagolix erhielten, und 189 Patientinnen, die Placebo erhielten) berichtet, die bis zu

6 Monate dauerten. Diese sind in der nachstehenden Tabelle 1 tabellarisch aufgeführt.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeitskategorie und MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Gemütsstörungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Gemütsstörungen waren Berichte über Stimmungsumschwünge, die bei bis zu 2,5 % der Patientinnen in allen Linzagolix-Dosisgruppen berichtet wurden. Affektlabilität und Angst

**Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Pivotstudien**

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg mit ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg mit ABT
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
Häufig	Gemütsstörungen <sup>a/*</sup>	Gemütsstörungen <sup>a/*</sup> Libido vermindert	Gemütsstörungen <sup>a/*</sup> Libido vermindert	Gemütsstörungen <sup>a/*</sup>
Gelegentlich	Libido vermindert			Libido vermindert
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Häufig	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
<b>Gefäßkrankungen</b>				
Sehr häufig	Hitzewallung		Hitzewallung	
Häufig		Hitzewallung		Hitzewallung
Gelegentlich	Hypertonie	Hypertonie	Hypertonie	Hypertonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Häufig		Übelkeit/Erbrechen Oberbauchschmerzen	Übelkeit/Erbrechen Obstipation	Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich	Oberbauchschmerzen		Oberbauchschmerzen	Obstipation
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
Häufig	Erhöhte Leberenzyme*	Erhöhte Leberenzyme*	Erhöhte Leberenzyme*	Erhöhte Leberenzyme*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
Häufig	Hyperhidrose		Hyperhidrose Nachtschweiß	
Gelegentlich	Nachtschweiß			Nachtschweiß
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>				
Häufig	Arthralgie	Knochenmineraldichte erniedrigt*	Arthralgie Knochenmineraldichte erniedrigt*	
Gelegentlich	Knochenmineraldichte erniedrigt*			Arthralgie Knochenmineraldichte erniedrigt*
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
Häufig	Vaginale Blutungen <sup>b/*</sup> Beckenschmerzen Veränderung des Menstruationsblutungsmusters <sup>c/*</sup>	Vaginale Hämorrhagie <sup>b/*</sup> Beckenschmerzen	Vaginale Hämorrhagie <sup>b/*</sup> Beckenschmerzen Vulvovaginale Trockenheit	Vaginale Hämorrhagie <sup>b/*</sup> Beckenschmerzen Veränderung des Menstruationsblutungsmusters <sup>c/*</sup>
Gelegentlich	Vulvovaginale Trockenheit	Vulvovaginale Trockenheit Veränderung des Menstruationsblutungsmusters <sup>c/*</sup>	Veränderung des Menstruationsblutungsmusters <sup>c/*</sup>	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg mit ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg mit ABT
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Häufig	Asthenie			
Gelegentlich			Asthenie	Asthenie

ABT: Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg Tablette einmal täglich

\* siehe Abschnitte 4.4 und/oder 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, für weitere Informationen

a Gemütsstörungen umfassen Berichte über Stimmungsschwünge, Affektlabilität, emotionale Störung, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Angst, Panikattacken, Nervosität, Depression, depressive Stimmung.

b Vaginale Blutungen umfassen Berichte über vaginale Blutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Menometrorrhagie und Uterusblutungen.

c Veränderung des Menstruationsblutungsmusters umfasst Berichte über verzögerte Menstruation, unregelmäßige Menstruation und Amenorrhoe.

wurden bei 0,6% der Patientinnen unter Linzagolix berichtet. Angst wurde nur in den 200 mg-Gruppen mit oder ohne ABT berichtet. Berichte über Depression und depressive Stimmung waren selten. In den klinischen Studien der Phase II oder Phase III berichtete jeweils nicht mehr als 2 Patientinnen in jeder der Linzagolix-Behandlungsgruppen über Depression oder depressive Stimmung. Für spezifische Empfehlungen siehe Abschnitt 4.4.

**Erhöhte Leberenzyme**

Es wurde über asymptomatische Anstiege der Leberenzymwerte, hauptsächlich der Alanin- und der Aspartat-Aminotransferase (ALT und AST), berichtet. Die meisten Anstiege waren geringfügig und normalisierten sich im Allgemeinen während der weiteren Behandlung. Die Inzidenz von ALT- und/oder AST-Erhöhungen in den Linzagolix-Gruppen lag unter 3%. Bei etwa 1% der Studienteilnehmerinnen stiegen die ALT-/AST-Spiegel auf das mindestens 3-Fache des ULN an, wobei die höchsten Anstiege unter Linzagolix 200 mg oder 200 mg mit ABT berichtet wurden. Es wurde keine gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins beobachtet. Für spezifische Empfehlungen siehe Abschnitt 4.4.

**Veränderungen der Knochenmineraldichte**

Behandelte Population mit Gebärmuttermyomen:  
Die Wirkung von Linzagolix auf die BMD wurde mittels DXA-Scan beurteilt. In den beiden klinischen Phase-III-Studien wurden dosis- und zeitabhängige Veränderungen der BMD beobachtet. Eine begleitende ABT schwächte den BMD-Verlust ab. Veränderungen der BMD waren bei der 200-mg-Dosis am ausgeprägtesten; nach 6-monatiger Behandlung wurde eine mitt-

lere Verringerung der BMD der Lendenwirbelsäule von > 3% und > 8% gegenüber dem Ausgangswert bei 55% bzw. 4% der Patientinnen beobachtet. Nach 12-monatiger Behandlung mit Linzagolix 100 mg, Linzagolix 100 mg mit ABT und Linzagolix 200 mg mit ABT wurde eine mittlere Verringerung der BMD der Lendenwirbelsäule von > 3% und > 8% gegenüber dem Ausgangswert bei 38% bzw. 7%, 16% bzw. 0% und 27% bzw. 1% der Patientinnen beobachtet.

Behandelte Population mit Endometriose:  
Nach einer 6-monatigen Behandlung mit der empfohlenen Dosis von Linzagolix 200 mg mit ABT wurde bei 14% bzw. 0% der Patientinnen eine mittlere Verringerung der BMD der Lendenwirbelsäule von > 3% bzw. > 8% gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Nach einer 12-monatigen Behandlung mit Linzagolix 200 mg mit ABT wurde bei 27% bzw. 2% der Patienten eine mittlere Verringerung der BMD der Lendenwirbelsäule von > 3% bzw. > 8% gegenüber dem Ausgangswert beobachtet (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2

6 Monate nach Ende der Behandlung wurde in den Populationen mit Gebärmuttermyom sowie mit Endometriose ein Anstieg der BMD festgestellt, was auf eine teilweise Erholung hinweist. Für spezifische Empfehlungen siehe die Abschnitte 4.2 und 4.4. Für ausführliche Informationen zur Verringerung der BMD siehe Abschnitt 5.1.

**Vaginale Blutung**

Während der Behandlung mit Linzagolix wurde über vaginale Blutungen (einschließlich Berichten über vaginale Blutungen, Uterusblutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie

und Menometrorrhagie) berichtet. In den Studien zum Gebärmuttermyom waren die häufigsten Nebenwirkungen vaginale Blutungen, Metrorrhagie und Menorrhagie, die bei 13 (1,6%), 11 (1,3%) bzw. 5 (0,6%) der mit Linzagolix behandelten Patientinnen berichtet wurden. Vaginale Blutungen wurden bei Patientinnen in der 100 mg- und 200 mg-Linzagolix-Gruppe mit ABT häufiger berichtet (bis zu 2,4%) als in den Gruppen ohne ABT (1%). Metrorrhagie wurde bei 3 (1,5%), 3 (1,4%), 1 (0,5%) und 4 (1,9%) der Studienteilnehmerinnen in den mit 100 mg, mit 100 mg mit ABT, mit 200 mg bzw. mit 200 mg mit ABT behandelten Gruppen berichtet, und Menorrhagie wurde bei 1 (0,5%), 1 (0,5%), 2 (1,0%) bzw. 1 (0,5%) der Studienteilnehmerinnen in den mit Linzagolix 100 mg, mit 100 mg mit ABT, mit 200 mg bzw. mit 200 mg mit ABT behandelten Gruppen berichtet.

In den Studien zur Endometriose bestätigte das Sicherheitsprofil die oben beschriebenen Ergebnisse.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

**Tabelle 2: Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule > 3% und > 8% gegenüber dem Ausgangswert nach 6 Monaten und nach 12 Monaten Behandlung in den Studien PRIMROSE 1 und 2 und EDELWEISS 3 und 6**

	PRIMROSE 1 und 2				EDELWEISS 3 und 6
	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg mit ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg mit ABT	Linzagolix 200 mg mit ABT
<b>Behandlung von 6 Monaten</b>					
Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen (%) mit BMD VgB > 3%/> 8%	36 / 3	20 / 0	55 / 4	26 / 1	14 / 0
<b>Behandlung von 12 Monaten</b>					
Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen (%) mit BMD VgB > 3%/> 8%	38 / 7	16 / 0	*	27 / 1	27 / 2

ABT: Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg Tablette einmal täglich, VgB: Veränderung gegenüber Baseline

\* Linzagolix 200 mg wurde bis zu 6 Monate lang untersucht.

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patientinnen engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein.

Bei Frauen, die Regimes mit begleitender ABT einnehmen, kann eine Überdosierung von Östrogen und Gestagen hormonbezogene Symptome verursachen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Übelkeit, Erbrechen, Druckempfindlichkeit der Brust, Abdominalschmerzen, Schläfrigkeit, Ermüdung und Entzugsblutungen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormonantagonisten, ATC-Code: H01CC04.

Wirkmechanismus

Linzagolix ist ein selektiver, nicht peptidischer Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Rezeptorantagonist, der die endogene GnRH-Signalübertragung hemmt, indem er kompetitiv an GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse bindet und dadurch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse moduliert.

Pharmakodynamische Wirkungen

**Auswirkungen auf Hypophysen- und Ovarialhormone**

Die Anwendung von Linzagolix führt zu einer dosisabhängigen Suppression des luteinisierenden Hormons und des follikelstimulierenden Hormons, was zu einer Senkung der Konzentrationen von Estradiol und Progesteron im Blut führt.

Behandelte Population mit Gebärmuttermyomen:

In den Phase-III-Studien wurde unter Linzagolix 200 mg eine vollständige Suppression des Serumöstradiols (Median < 20 pg/ml) über einen Zeitraum von 4 bis 24 Wochen beobachtet. Bei Anwendung von Linzagolix 100 mg, 100 mg mit begleitender ABT („mit ABT“) und 200 mg mit ABT zwischen 4 und 52 Wochen wurde eine partielle Suppression beobachtet, wobei die medianen Serumöstradiolspiegel im Bereich von 20 bis 60 pg/ml lagen. Die Progesteronspiegel blieben bei 83 % der Frauen, die 24 Wochen lang Linzagolix 200 mg erhielten, und bei 68 % der Frauen, die 52 Wochen lang Linzagolix 100 mg erhielten, sowie bei etwa 90 % der Frauen, die 52 Wochen lang Linzagolix 100 mg mit ABT oder 200 mg mit ABT erhielten, bei ≤ 3,1 ng/ml.

Behandelte Population mit Endometriose: Die medianen Serum-Östradiolspiegel bei Studienteilnehmerinnen, die 200 mg mit gleichzeitiger ABT erhielten, lagen im Bereich von 20 bis 60 pg/ml.

**Elektrophysiologie des Herzens**

In einer randomisierten, Placebo- und positiv-kontrollierten, offenen Crossover-Studie mit einer Einzeldosis wurde die Wirkung von Linzagolix auf das QTc-Intervall untersucht. 48 gesunde Frauen erhielten eine Dosis von 200 mg Linzagolix (therapeutische Zielexposition), eine Dosis von 700 mg Linzagolix (supratherapeutische Zielexposition), eine Dosis von 400 mg Moxifloxacin (positive

Kontrolle) oder Placebo mit einer angemessenen Auswaschphase. Es wurde eine marginale Wirkung von Linzagolix 200 mg und 700 mg auf die Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls festgestellt, wobei der beobachtete maximale Mittelwert 3 Stunden nach der Dosis 8,34 ms (90 %-KI 6,44 – 10,23) bzw. 9,92 ms (90 %-KI 8,03 – 11,81) betrug. Basierend auf dem Ausmaß der QTc-Verlängerung, der nachfolgenden Modellierung des Konzentrations-effekts und des QT-Subintervalls (JTpeakc) werden die beobachteten Wirkungen nicht als klinisch relevant erachtet. Die höchste erwartete Steady-State-Konzentration in der QT-Studie wurde bei gesunden Studienteilnehmerinnen geschätzt, wobei Erhöhungen der Exposition gegenüber ungebundenem Linzagolix aufgrund bestehender Erkrankungen nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 5.2).

**Veränderungen der Lipidparameter**

Die Nüchtern-Lipidspiegel (HDL, LDL und Gesamtcholesterin sowie Triglyzeride) wurden alle drei Monate ab Beginn der Behandlung mit Linzagolix bis zu 3 Monate nach der Behandlung beurteilt. In allen Linzagolix-Armen gab es Anstiege des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins und der Triglyzeride (typischerweise weniger als 15 % im Fall von LDL und weniger als 20 % im Fall der Triglyzeride), und die Anstiege waren im Allgemeinen bei den reinen Linzagolix-Regimes höher. Diese Erhöhungen waren ab Woche 12 ersichtlich, und die Lipidparameter hatten sich nach 52 Behandlungswochen im Allgemeinen stabilisiert. Nach Absetzen von Linzagolix zeigten die Lipidspiegel 12 Wochen nach Absetzen der Behandlung Anzeichen einer Rückkehr zur Baseline, blieben jedoch im Vergleich zur Baseline weiterhin leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandelte Population mit Gebärmuttermyomen:

Die Wirksamkeit von Ysely wurde in zwei randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Phase-III-Studien, PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2, an denen 511 bzw. 501 Frauen teilnahmen, untersucht. PRIMROSE 1 wurde in den USA und PRIMROSE 2 hauptsächlich in Europa durchgeführt, wobei etwa 10 % der Studienteilnehmerinnen aus den USA stammten. Die Studien hatten ein im Wesentlichen repliziertes Design mit 52 Behandlungswochen und 24 Wochen Nachbeobachtung nach der Behandlung. Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit unter der Behandlung über einen Zeitraum von mehr als 52 Wochen hinaus vor.

Geeignete Patientinnen hatten starke Menstruationsblutungen (heavy menstrual bleeding, HMB: > 80 ml menstrueller Blutverlust [MBL]/Zyklus) und einen myomatösen Uterus mit mindestens einem durch Ultraschall bestätigten Myom ≥ 2 cm und keinem Myom > 12 cm. Der MBL wurde mit der alkalischen Hämatinmethode gemessen.

Das mittlere Alter der Frauen betrug 42 Jahre (Spanne: 20 bis 58 Jahre), und der mittlere Body-Mass-Index betrug 29,9 kg/m<sup>2</sup> (Spanne: 16,8 bis 58,6). Etwa 34,5 % der

Frauen waren Schwarze, 63,5 % Weiße und 2 % andere Ethnien. Die am häufigsten berichteten Symptome waren neben schweren Menstruationsblutungen Abdominalschmerzen (67,9 % der Frauen), Druckgefühl im Abdomen (52,5 %), verlängerte Menstruation (50,4 %), Schmerzen im unteren Rücken (50,2 %), erhöhte Harnfrequenz (34,5 %) und Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs (27,7 %). Das mediane Uterusvolumen betrug 241 cm<sup>3</sup> (Spanne 32 bis 2075 cm<sup>3</sup>) und das mediane Myomvolumen 53 cm<sup>3</sup> (Spanne 0 bis 1142 cm<sup>3</sup>). Fast alle Frauen (99,7 %) hatten mindestens ein Myom von ≥ 2 cm Länge und 97,5 % hatten eine FIGO-Klassifizierung von 1 bis 6.

Die Studienteilnehmerinnen wurden per Randomisierung einer von fünf Behandlungen zugewiesen: Placebo, Ysely 100 mg, Ysely 200 mg, Ysely 100 mg mit begleitender ABT (Estradiol 1 mg/Norethisteronacetat 0,5 mg, „mit ABT“) oder Ysely 200 mg mit ABT, die alle einmal täglich eingenommen wurden. Studienteilnehmerinnen, die randomisiert Placebo oder Ysely 200 mg erhielten, wurden nach 24 Wochen auf Ysely 200 mg mit ABT umgestellt, außer in der Studie PRIMROSE 1, in der 50 % der Placebo-Patientinnen das Placebo bis zu 52 Wochen fortsetzten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein Ansprechen, definiert als ein MBL von ≤ 80 ml und eine Verringerung um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert in den letzten 28 Tagen vor Woche 24. Die Behandlung mit Ysely mit oder ohne ABT führte in Woche 24 im Vergleich zu Placebo zu einem höheren Anteil an Frauen mit reduziertem MBL. Der Prozentsatz der Responder betrug 56,4 %, 66,4 %, 71,4 % und 75,5 % unter Ysely 100 mg, 100 mg mit ABT, 200 mg bzw. 200 mg mit ABT in der Studie PRIMROSE 1 und 56,7 %, 77,2 %, 77,7 % bzw. 93,9 % in der Studie PRIMROSE 2 (Tabelle 3). In Woche 52 betrug der Prozentsatz der Responder unter Ysely 100 mg, 100 mg mit ABT bzw. 200 mg mit ABT 57,4 %, 79,9 % bzw. 87,9 % in der Studie PRIMROSE 1 und 53,2 %, 91,3 % bzw. 91,6 % in der Studie PRIMROSE 2.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Die mittlere prozentuale Reduzierung des MBL im Zeitverlauf ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Behandlung mit Ysely 100 mg führte innerhalb von 4 Wochen zu einer maximalen Verringerung des MBL um etwa 60 %. Die Behandlung mit Ysely 100 mg mit ABT oder 200 mg mit oder ohne ABT erreichte nach 8 Wochen eine maximale Verringerung des MBL um etwa 80 % bis 95 %. Diese Reduktionen wurden bis zu 52 Wochen aufrechterhalten.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 6

In beiden Pivotstudien der Phase III wurden Verbesserungen der sekundären Endpunkte nach 24 Wochen in den Ysely-Dosisgruppen im Vergleich zu Placebo beobachtet (Tabelle 4), einschließlich eines erhöhten Anteils von Frauen, die eine Amenorrhoe erreichten, reduzierten Schmerzwerten, höheren Hämoglobinwerten bei anämischen Patientinnen (< 12 g/dl bei Studienbeginn) und erhöhten Werten für die gesundheitsbezogene Le-

Tabelle 3: Responder (Frauen mit vermindertem menstruellem Blutverlust) in Woche 24

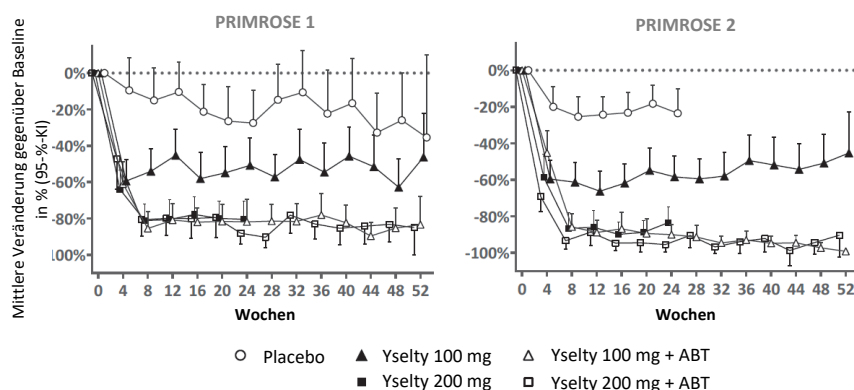
Studie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Ysely				Placebo	Ysely			
		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT		100 mg	100 mg + ABT	200 mg	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Prozentsatz (95 %-KI) der Responder <sup>1, 2</sup>	35,0 (25,8, 45,0)	56,4 (45,8, 66,6)	66,4 (56,6, 75,2)	71,4 (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)

<sup>1</sup> Responder waren Frauen mit ≤ 80 ml MBL und einer Verringerung um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert

<sup>2</sup> Clopper-Pearson 95 %-KI, p-Werte ≤ 0,003 für das Odds-Ratio zu Placebo aus einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit der Ethnie als Stratifizierungsfaktor.

ABT: Estradiol 1 mg/Norethisteronacetat 0,5 mg

Abbildung 1: Mittlere prozentuale Veränderung des Menstruationsblutverlusts für jeden 28-Tage-Zeitraum bis Woche 52



bensqualität. Diese Verbesserungen waren bei Ysely 200 mg (mit oder ohne ABT) und Ysely 100 mg mit ABT ausgeprägter als bei Ysely 100 mg.

Die Verbesserungen der sekundären Endpunkte in Woche 24 blieben in den Gruppen Ysely 100 mg mit und ohne ABT und Ysely 200 mg mit ABT im Allgemeinen nach 52 Wochen erhalten. Uterus- und Myomvolumen waren in Woche 24 nur in der Gruppe mit 200 mg Ysely ohne ABT deutlich und konsistent reduziert. In PRIMROSE 1 bzw. PRIMROSE 2 wurden die Uterusvolumen um 31 % bzw. 43 % und die Myomvolumen um 43 % bzw. 49 % reduziert. Nach 6-monatiger Behandlung mit Ysely 200 mg ohne ABT stiegen die mittleren Uterus- und Myomvolumen bis auf das Niveau der Ausgangsvolumina an, wenn ABT hinzugefügt wurde.

Siehe Tabelle 4

Tabelle 4: Sekundäre Endpunkte in Woche 24

Studie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo	Ysely				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
Prozentualer Anteil von Frauen mit Amenorrhoe (95 %-KI) <sup>1</sup>	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)
Mittlere Veränderung der Hämoglobinkonzentration gegenüber dem Ausgangswert – g/dl (SD, n) <sup>2</sup>	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)
Geschätzte mittlere Veränderung des Schmerz-Scores gegenüber Baseline (95 %-KI) <sup>3</sup>	-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)
Geschätztes mittleres Verhältnis zu Baseline im Uterusvolumen (95 %-KI)	1,02 (0,91, 1,15)	0,83 (0,74, 0,94)	1,06 (0,94, 1,20)	0,69 (0,62, 0,77)	0,92 (0,82, 1,03)	1,04 (0,92, 1,17)	0,85 (0,75, 0,96)	0,88 (0,77, 0,99)	0,57 (0,50, 0,64)	0,80 (0,71, 0,91)
Geschätztes mittleres Verhältnis von Myomvolumen zu Baseline (95 %-KI)	0,95 (0,75, 1,19)	0,75 (0,60, 0,94)	0,98 (0,77, 1,24)	0,57 (0,46, 0,70)	0,88 (0,70, 1,09)	1,04 (0,84, 1,29)	0,85 (0,68, 1,06)	0,93 (0,75, 1,17)	0,51 (0,41, 0,63)	0,79 (0,63, 0,99)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Studie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Behandlung	Placebo	Yselty			Placebo	Yselty			
			100 mg	100 mg + ABT	200 mg		200 mg + ABT	100 mg	100 mg + ABT	200 mg
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98
Geschätzte mittlere Veränderung des HRQL-Scores gegenüber Baseline (95%-KI) <sup>4</sup>	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)

- <sup>1</sup> Amenorrhoe war definiert als kein Nachweis von Menstruationsblut durch die alkalische Hämatinmethode (ohne Schmierblutung oder MBL < 1 bis 3 ml) für 35 Tage und bis zum Ende der Behandlung bis zu 24 Wochen.
  - <sup>2</sup> Bei Frauen mit Anämie zu Studienbeginn (Hämoglobin < 12 g/dl). n repräsentiert die Anzahl der Frauen mit nicht fehlenden Daten nach 24 Wochen.
  - <sup>3</sup> Schmerzen wurden anhand einer 0- bis 10-numerischen Bewertungsskala (NRS) beurteilt.
  - <sup>4</sup> Der Wert für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQL) ist Teil des validierten Fragebogens „Uterine Fibroid Symptoms – Quality of Life“ (UFS-QoL). Der Score beträgt 0 bis 100, wobei ein höherer Score auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist. Der Baseline-Score betrug etwa 40.
- ABT Estradiol 1 mg/Norethisteronacetat 0,5 mg; Standardabweichung der Standardabweichung; KI-Konfidenzintervall

**Knochenmineraldichte**

Die BMD wurde per DXA-Scan bei Studienbeginn, während der Behandlung (Woche 24 und 52) und 6 Monate nach Ende der Behandlung (Woche 76) beurteilt. Studienteilnehmerinnen mit einem signifikanten Risiko für Osteoporose, mit Osteoporose in der Vorgeschichte oder mit bekannter Osteoporose oder einer anderen metabolischen Knochenkrankung wurden aus den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 ausgeschlossen.

Der nach 24 und 52 Wochen beobachtete mittlere prozentuale Rückgang der BMD war dosis- und zeitabhängig und wurde durch eine begleitende ABT abgeschwächt (Tabelle 5).

In Woche 24 war die Veränderung der BMD am ausgeprägtesten bei Frauen, die eine vollständige Estradiol-suppression mit 200 mg Yselty aufwiesen (-3,70 %). Dieses Regime wurde nicht länger als 6 Monate fortgesetzt (siehe Abschnitt 4.2). Die Veränderungen waren bei Frauen, die andere Behandlungsregimes erhielten, weniger ausgeprägt: -1,99 % mit Yselty 100 mg, -0,96 % Yselty 100 mg mit ABT und -1,13 % mit Yselty 200 mg mit ABT.

In Woche 52 deuteten die mittleren prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert auf einen reduzierten Umfang des BMD-Verlustes hin: -2,36 % mit Yselty 100 mg, -0,93 % mit Yselty 100 mg mit ABT und -1,61 % mit Yselty 200 mg mit ABT. Der behandlungsinduzierte BMD-Verlust, der als klinisch bedeutsam anzusehen ist, ist in dieser Population nicht hinreichend definiert und hängt von der jeweiligen Patientin ab. BMD-Verluste von etwa 3 % oder mehr sollten jedoch generell überprüft und engmaschig überwacht werden. Bei der Beurteilung des BMD-Verlustes der jeweiligen Patientin sind der BMD-Ausgangswert, das Alter und das allgemeine Osteoporose-Risiko der Patientin zu beachten und ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Behandlung abzuwägen.

24 Wochen nach Absetzen der Behandlung war die BMD der Lendenwirbelsäule bei den meisten Patientinnen vollständig oder teilweise wiederhergestellt: Bei 53 %, 52 % bzw. 64 % unter Yselty 100 mg, 100 mg mit ABT bzw. 200 mg mit ABT in der Studie PRIMROSE 1 und bei 59 %, 80 % bzw. 67 % unter Yselty 100 mg, 100 mg mit ABT und 200 mg mit ABT in der Studie PRIMROSE 2.

Das Ausmaß und der Umfang eines BMD-Verlustes bei Frauen, die länger als 12 Monate behandelt wurden, ist derzeit unbekannt. Siehe Tabelle 5

Behandelte Population mit Endometriose: Die Wirksamkeit von Yselty wurde in einer randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (Edelweiss 3) mit 484 Frauen untersucht, die bis zu sechs Monate lang behandelt wurden. Von ihnen nahmen 356 Frauen an der Edelweiss-6-Verlängerungsstudie teil, in der sie weitere sechs Monate lang behandelt wurden. Eine 6-monatige medikamentenfreie Nachbeobachtung bewertete den Fortbestand der Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung. Diese Studie wurde hauptsächlich in Europa durchgeführt, wobei etwa 10 % der Studienteilnehmerinnen aus den USA stammten. Teilnahmeberechtigt waren prämenopausale Frauen im Alter von 18 bis 49 Jahren (einschließlich) mit chirurgisch bestätigter Beckenendometriose und mäßigen bis starken durch Endometriose bedingten Schmerzen (EAP). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 34,9 Jahren und der durchschnittliche Body-Mass-Index bei 24,27 kg/m<sup>2</sup> (Bereich 17,4 bis 52,8). Ungefähr 98,6 % der teilnehmenden Frauen waren weiß. Die durchschnittliche Zeit (SD) seit der ärztlichen Diagnose der Endometriose betrug 5,20 (4,24) Jahre. Die am häufigsten genannten Symptome waren neben Becken-

**Tabelle 5: Mittlere prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert (VgB) nach 24- und 52-wöchiger Behandlung in den Studien PRIMROSE 1 und 2**

	Placebo	Yselty 100 mg	Yselty 100 mg+ABT	Yselty 200 mg*	Yselty 200 mg+ABT
<b>24 Wochen Behandlung</b>					
Anzahl Studienteilnehmerinnen	130	121	122	138	127
Mittlerer prozentualer Anteil VgB	0,46	-1,99	-0,96	-3,70	-1,13
95%-KI	0,06; 0,85	-2,47; -1,50	-1,45; -0,48	-4,18; -3,22	-1,60; -0,66
<b>52 Wochen Behandlung</b>					
Anzahl Studienteilnehmerinnen	19	93	84	-	97
Mittlerer prozentualer Anteil VgB	-0,83 **	-2,36	-0,93	-	-1,61
95%-KI	-2,08; 0,42	-3,10; -1,63	-1,40; -0,47	-	-2,22; -0,99

\* Yselty 200 mg wurde bis zu 6 Monate lang untersucht.  
\*\* Placebo wurde in der Studie PRIMROSE 1 bis zu 12 Monate lang angewendet.

schmerzen Dyspareunie (88,0%), Dyschezie (51,0%) und Dysurie (26%). Zu Beginn der Studie wiesen 30% der Patientinnen eine Adenomyose und 18,2% rektovaginale Endometrioseknoten auf.

Die Mehrheit der Studienpopulation von EDELWEISS 3 gab an, sich vor der Aufnahme in die EDELWEISS-Studien früheren Operationen/Eingriffen zur Endometriosebehandlung unterzogen zu haben. Die bisherige medizinische Behandlung bestand aus Analgetika gegen Beckenschmerzen, einschließlich Opioiden. Zu den am häufigsten genannten anderen Pharmakotherapien zur Behandlung der Endometriose gehören Dienogest, hormonelle orale Kontrazeptiva und GnRH-Agonisten.

Die Studienteilnehmerinnen wurden nach dem Zufallsprinzip einer von drei Behandlungen zugeteilt: Placebo (N = 162), Ysely 75 mg (N = 160), Ysely 200 mg mit begleitender ABT (Estradiol 1 mg/Norethisteronacetat 0,5 mg, bezeichnet als „mit ABT“) (N = 162), alle mit einmal täglicher Einnahme. Studienteilnehmerinnen, die die Verlängerungsstudie für weitere 6 Monate begannen, blieben im gleichen Behandlungsschema für die Gruppen 75 mg und 200 mg mit ABT, aber Studienteilnehmerinnen, die auf Placebo randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 zu Ysely 75 mg oder Ysely 200 mg mit ABT randomisiert. Anschließend unterzogen sich alle Studienteilnehmerinnen einer zusätzlichen 6-monatigen Nachbeobachtungsphase ohne Medikamente, um den Fortbestand der Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung zu bewerten.

Die beiden ko-primären Wirksamkeitseindpunkte waren eine klinisch bedeutsame Verringerung der Dysmenorrhoe (DYS) und der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (NMPP) während der letzten 28 Tage der randomisierten Behandlung bis zum Besuch im Monat 3 sowie ein stabiler oder verringerter Einsatz von Analgetika. Diese wurden definiert als eine Verringerung der Schmerzen bei Dysmenorrhoe um 1,10 oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert und eine Verringerung der Schmerzen bei nicht-menstruellen Beckenschmerzen um 0,80 oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert, beide gemessen auf einer verbalen Bewertungsskala (VRS) von 0 (keine Schmerzen) bis 3 (starke Schmerzen) unter Verwendung eines elektronischen Tagebuchs.

Die Behandlung mit Ysely 200 mg mit ABT zeigte eine statistisch signifikante Verringerung der beiden ko-primären Endpunkte DYS und NMPP bei gleichbleibendem oder verringertem Einsatz von Analgetika (siehe Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6

Bei den folgenden sekundären Endpunkten wurden nach 6 Monaten in der Gruppe LGX 200 mg+ABT im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Reduktionen beobachtet: DYS (VRS), NMPP (VRS), Dyschezia (NRS), allgemeine Beckenschmerzen, OPP (NRS) und die Fähigkeit, täglichen Aktivitäten nachzugehen, gemessen anhand der Schmerzdimension des EHP-30, siehe Tabelle 7.

Siehe Tabelle 7

**Tabelle 6: Verringerung von DYS und NMPP (VRS) nach 3, 6 und 12 Monaten – Responder-Analyse (Edelweiss 3, FAS und Edelweiss 6, TEAS)**

Studie	EDELWEISS 3				EDELWEISS 6
	Monat 3		Monat 6		Monat 12
Behandlung	Placebo	LGX 200 mg + ABT	Placebo	LGX 200 mg + ABT	LGX 200 mg + ABT
Nobs	159	156	115	122	111
Responder für DYS					
Prozentsatz der Responder	23,5	72,9	23,5	80,0	91,0
OR vs. Placebo	-	8,80	-	12,98	-
97,5% KI	-	4,86; 15,91	-	7,00; 24,06	-
Responder für NMPP*					
Prozentsatz der Responder	30,9	47,3	38,5	57,1	67,6
OR vs. Placebo	-	2,01	-	2,13	-
97,5% KI	-	1,18; 3,42	-	1,26; 3,60	-

ABT = Add-Back-Therapie; DYS = Dysmenorrhoe; LGX = Linzagolix; NMPP = nicht-menstrueller Beckenschmerz; VRS = verbale Ratingskala; Nobs = Patienten mit beobachteten Daten zu diesem Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall.

\* Reduktion von 1,1 (bzw. 0,8) für DYS (bzw. NMPP) im mittleren Beckenschmerz-Score innerhalb der letzten 28 Tage vor Monat 3 oder Absetzen und gleichbleibende oder verringerte Verwendung von Analgetika für Endometriose innerhalb derselben Kalendertage.

**Tabelle 7: Zusammenfassung der Analysen der sekundären Endpunkte nach Monat 6**

Endpunkte	Placebo (N = 162)	LGX 200 mg + ABT (N = 162)	
	LSM (95% KI)	LSM (95% KI)	Unterschied mit PBO (97,5% KI)
CfB in DYS (VRS)	-0,66 (-0,79; -0,53)	-1,83 (-1,96; -1,70)	-1,17 (-1,38; -0,97)
CfB in NMPP (VRS)	-0,66 (-0,77; -0,56)	-0,92 (-1,03; -0,82)	-0,26 (-0,43; -0,09)
CfB bei Dyschezia (NRS)	-1,41 (-1,71; -1,12)	-1,99 (-2,29; -1,70)	-0,58 (-1,05; -0,11)
CfB im OPP (NRS)	-2,19 (-2,55; -1,84)	-3,39 (-3,74; -3,03)	-1,19 (-1,77; -0,62)
CfB in EHP-30 Schmerzdimension	-19,47 (-22,66; -16,28)	-35,60 (-38,73; -32,48)	-16,13 (-21,24; -11,02)

CfB = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; DYS = Dysmenorrhoe; NMPP = nicht-menstrueller Beckenschmerz; NRS = numerische Bewertungsskala; OPP = allgemeiner Beckenschmerz; VRS = verbale Bewertung; EHP-30 = Endometriose-Gesundheitsprofil-30; LGX = Linzagolix; LSM = kleinstes quadratisches Mittel

Die Werte wurden als Mittelwert der täglichen Bewertungen an den letzten 28 Tagen vor Monat 6 oder dem Absetzen der Behandlung berechnet.

Das Fortbestehen der Wirksamkeit wurde in der Linzagolix 200 mg mit ABT-Gruppe untersucht, da diese Studienteilnehmerinnen das gleiche Dosierungsschema zwischen Monat 6 und Monat 12 beibehielten.

**Knochenmineraldichte**

Die BMD wurde mittels DXA-Scan zu Beginn, während der Behandlung (Monat 6 und 12) und 6 Monate nach Beendigung der Behandlung ermittelt. Studienteilnehmerinnen mit erheblichem Osteoporose-Risiko, mit einer Osteoporose in der Vorgeschichte oder einer bekannten Osteoporose oder einer anderen metabolischen Knochenerkrankung wurden von diesen Studien ausgeschlossen.

Für das empfohlene Dosierungsschema Linzagolix 200 mg mit ABT betrug die mittlere prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert im Monat 6 -0,79%. Bei den Studienteilnehmerinnen mit verfügbaren DXA-Messwerten zu Studienbeginn und in Monat 12 betrug die mittlere prozentuale Veränderung in diesem Zeitraum -1,10% (Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9

**Wirkungen auf das Endometrium**

Im Rahmen der Sicherheitsbewertung wurden in Phase-III-Studien bei Studienbeginn, Woche 24 und Woche 52 in einer Untergruppe von Patientinnen Endometriumbiopsien durchgeführt.



**Tabelle 8: Mittlere prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert (CfB) in Monat 6 und Monat 12**

	EDELWEISS 3 und 6	
	Placebo N = 162	LGX 200 mg + ABT N = 162
<b>6 Monate Behandlung</b>		
Anzahl der Studienteilnehmerinnen	123	132
Mittlerer Prozentsatz CfB	0,77	-0,79
95 % KI	0,40; 1,14	-1,15; -0,43
<b>12 Monate der Behandlung</b>		
Anzahl der Studienteilnehmerinnen	-	86
Mittlerer Prozentsatz CfB	-	-1,10
95 % KI	-	-1,79; -0,41

LGX = Linzagolix  
CfB = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

sien durchgeführt. Die Ergebnisse warfen keine Sicherheitsbedenken auf.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ysely eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Endometriose und Leiomyomen des Uterus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 100 mg oder 200 mg wird Linzagolix rasch resorbiert, wobei die C<sub>max</sub> etwa 2 Stunden nach der Verabreichung auftritt. Linzagolix zeigt eine dosislineare Pharmakokinetik und keine relevante Akkumulation im Steady-State.

Die Anwendung von Linzagolix (200 mg) zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit schien die Plasmaspitzenkonzentrationen zu verzögern und leicht zu senken, was im Einklang mit einer verzögerten Magenentleerung nach der fettreichen Mahlzeit zu stehen schien. Dies hatte jedoch keine Auswirkungen auf das Ausmaß der Exposition und wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Verteilung

Linzagolix war stark (> 99 %) an Plasmaproteine, insbesondere an Albumin, gebunden und es fand keine Erythrozytenpartitionierung statt. Das Verteilungsvolumen (Vd/F) nach 7 aufeinanderfolgenden Tagen oraler Verabreichung von 100 mg oder 200 mg Linzagolix betrug 11 067 l (VK: 20,4 %) bzw. 11 178 l (VK: 11,8 %).

Biotransformation

Im Rahmen einer Erstellung eines Metabolitenprofils und zur Identifizierung von Linzagolix wurden bis zu 7 Metaboliten im Plasma, Urin und Stuhl quantifiziert. Der vorherrschende Bestandteil in den menschlichen Plasmaprofilen war unverändertes Linzagolix. In ähnlicher Weise war Linzagolix der vorherrschende Bestandteil im Urin und einer der Hauptbestandteile in den Fäzes. Alle Metaboliten im Plasma lagen in weniger als

10 % der mit Linzagolix in Zusammenhang stehenden Gesamtexposition vor.

Elimination

Nach Mehrfachdosen von Linzagolix betrug die t<sub>1/2</sub> von Linzagolix etwa 15 Stunden. Linzagolix wurde hauptsächlich über den Urin und zu etwa einem Drittel über die Fäzes ausgeschieden. Nach Verabreichung mehrerer Dosen Linzagolix 100 mg und 200 mg betrug die geometrische mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von Linzagolix 0,522 l/h (VK: 20,1 %) bzw. 0,499 l/h (VK: 15,2 %).

Besondere Patientengruppen

Die populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass das Alter keine bedeutsame Wirkung auf die Linzagolix-Exposition hat. Die Analyse zeigte, dass die CL/F bei schwarzen Studienteilnehmerinnen im Vergleich zu kaukasischen Studienteilnehmerinnen um 22,5 % erniedrigt war; das Sicherheitsprofil von Linzagolix zwischen schwarzen und kaukasischen Studienteilnehmerinnen war jedoch ähnlich.

Auf der Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse wurde festgestellt, dass das Gewicht die Linzagolix-PK beeinflusst. Die CL/F bei Patientinnen mit einem Gewicht von 52,7 kg (5. Perzentil) war den Prognosen zufolge um etwa 19,2 % niedriger und bei Patientinnen mit einem Gewicht von 112 kg (95. Perzentil) um etwa 42 % höher als bei Patientinnen mit einem Gewicht von 70 kg. Teilgruppenanalysen von Daten aus den Pivotstudien der Phase III ergaben jedoch keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit, und es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Eine klinische Studie bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung (leicht: Child-Pugh-Klasse A, mittelschwer: Child-Pugh-Klasse B und schwer: Child-Pugh C) ergab nach Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Linzagolix keine relevante Wirkung auf die Linzagolix-Gesamtexposition im Plasma. Die ungebundene Fraktion von Linzagolix war bei einer leichten und bei einer mittelschweren Leberfunktionsstörung nicht beeinträchtigt. Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind daher keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe

Abschnitt 4.2). Ysely darf nicht bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) angewendet werden, da über eine 2- bis 3-fach höhere ungebundene mittlere Linzagolix-Expositionen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Eine klinische Studie bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung (leicht, mittelschwer oder schwer oder Nierenerkrankung im Endstadium), bei der die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) anhand der Kreatin-Clearance beurteilt wurde, ergab keinen relevanten Effekt auf die Linzagolix-Gesamtexposition im Plasma nach Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Linzagolix. Im Vergleich zu gesunden Probandinnen mit normaler Nierenfunktion waren die C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-1</sub> und AUC<sub>0-inf</sub> für ungebundenes Linzagolix im Plasma bei Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung um 30 %, 32 % bzw. 33 % erhöht. Da ein potenzielles Sicherheitsrisiko bei Langzeitanwendung nicht ausgeschlossen werden kann, wird verschreibenden Ärzten empfohlen, Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung auf Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Ysely sollte nicht bei Frauen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz angewendet werden, da eine etwa 1,5-fach höhere (bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung) und eine 2-fach höhere (bei schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz) mittlere Exposition gegenüber dem ungebundenen Linzagolix beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus verhinderte Linzagolix in Fertilitätsstudien an Ratten die Empfängnis und reduzierte die Implantation und führte in embryofetalen Studien bei Ratten und Kaninchen zu embryofetaler Mortalität, vollständigem Verlust des Wurfs oder einem Abbruch der Trächtigkeit.

In einer Studie an Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen und keine unerwünschten Wirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung beobachtet.

In den Hauptstudien zur embryonalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurde gezeigt, dass Linzagolix Dosierungen von 100 mg/kg bzw. 3 mg/kg der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für die Reproduktionsfunktion und die embryofetale Entwicklung waren (entspricht dem 5,9- bzw. 0,004-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen basierend auf der AUC).

Laktation

Es wurde gezeigt, dass Linzagolix in die Milch von Ratten übergeht. Bis zu 96 Stunden nach der Verabreichung war die Radioaktivitätskonzentration in der Milch niedriger als im Plasma (weniger als das 0,3-Fache).

Mutagenität

Eine Standardbatterie von In-vitro- und In-vivo-Tests ergab keine Hinweise auf ein mutagenes oder klinisch relevantes genotoxisches Potenzial des Arzneimittels.

**Karzinogenität**

Die karzinogenen Eigenschaften von Linzagolix wurden in einer 26-wöchigen Karzinogenitätsstudie an transgenen Tg-RasH2-Mäusen geprüft. Es gab keine Hinweise auf eine Linzagolix-induzierte Karzinogenität bis zur Höchstdosis von 500 mg/kg (entspricht dem 13,2-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen basierend auf der AUC).

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten wurde in der mittleren (50 mg/kg) und hoch dosierten (500 mg/kg) Gruppe eine erhöhte Inzidenz von endometroiden Adenokarzinomen in der Gebärmutter beobachtet (entsprechend dem 6,8- bzw. 9,6-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen basierend auf der AUC), und ein marginaler Anstieg der Häufigkeit von Brustdrüsen-Adenokarzinomen wurde nur bei der mittleren Dosis (50 mg/kg) (dem 6,8-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen basierend auf der AUC) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde bleibt unbekannt.

Nichtkarzinogene histopathologische Befunde in den Eierstöcken und im Uterus (Maus) oder in den Eierstöcken und der weiblichen Brustdrüse (Ratte) wurden als mit der pharmakologischen Wirkung von Linzagolix in Zusammenhang stehend betrachtet.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pflropfcopolymer (E 1209)  
Talkum (E 553b)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten pro Blisterpackung.

Packungsgröße mit 28 Filmtabletten (zwei Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) oder 84 Filmtabletten (sechs Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) pro Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERST-ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
14. Juni 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

