

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

Weiß, blassgelbe Filmtabletten mit einer Größe von 19 mm bis 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 mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Yselty sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Gebärmuttermyomen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

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

Die Behandlung mit Yselty sollte vorzugsweise in der ersten Woche des Menstruationszyklus begonnen und kontinuierlich einmal täglich eingenommen werden.

Die empfohlene Dosis von Yselty beträgt:

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

Yselty 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 Yselty 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. Yselty 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 Yselty bei Kindern unter 18 Jahren für die Indikation zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Knochenmineraldichte

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

Wenn die Risiken einer Verringerung der BMD den potenziellen Nutzen der Behandlung mit Yselyt 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 (≥ 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 Yselty vermieden werden. Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Yselty 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 Probanden um weniger als das 2-Fache erhöht. Aufgrund des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen sollte die gleichzeitige Anwendung von Yselty 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 Yselty 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 Yselty 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.

Yselyt 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.

Yselyt 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

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den klinischen Phase-III-Zulassungsstudien 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). Alle anderen unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden bei weniger als 3 % der Studienteilnehmerinnen berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Linzagolix werden auf der Grundlage gepoolter Daten aus zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien berichtet, an denen 828 Patientinnen mit Uterusmyomen, die Linzagolix erhielten, und 209 Patientinnen, die bis zu 6 Monate Placebo erhielten, teilnahmen. 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Pivotstudien

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

^aGemütsstörungen umfassen Berichte über Stimmungsumschwünge, Affektlabilität, emotionale Störung, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Angst, Depression, depressive Stimmung.

^bVaginale Blutungen umfassen Berichte über vaginale Blutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Menometrorrhagie und Uterusblutungen.

^cVeränderung des Menstruationsblutungsmusters umfasst Berichte über verzögerte Menstruation, unregelmäßige Menstruation und Amenorrhoe.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gemütsstörungen

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Gemütsstörungen waren Berichte über Stimmungsumschwünge, die bei bis zu 1,5 % der Patientinnen in allen Linzagolix-Dosisgruppen berichtet wurden.

Affektlabilität und Angst 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 1 Patientin 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

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 (siehe Tabelle 2).

Veränderungen der BMD waren bei der 200-mg-Dosis am ausgeprägtesten; nach 6-monatiger Behandlung wurde eine mittlere 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.

Tabelle 2: Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule > 3 % und > 8 % gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen und nach 52 Wochen Behandlung in den Studien PRIMROSE 1 und 2

	Linzagolix 100 mg	Linzagolix 100 mg mit ABT	Linzagolix 200 mg	Linzagolix 200 mg mit ABT
24 Wochen Behandlung				
Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen (%) mit BMD VgB > 3 %/> 8 %	36/3	20/0	55/4	26/1
52 Wochen Behandlung				
Prozentsatz der Studienteil-	38/7	16/0	-*	27/1

nehmerinnen (%) mit BMD VgB > 3 %/> 8 %				
-----------------------------------------------	--	--	--	--

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.

6 Monate nach Ende der Behandlung wurde in allen Behandlungsgruppen 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. Die häufigsten Nebenwirkungen waren 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.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

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: **noch nicht zugewiesen.**

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.

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 $\leq 3,1$ ng/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 Konzentrationseffekts 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 Probanden 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

Die Wirksamkeit von Yselyt wurde in zwei randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten 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/m² (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 cm³ (Spanne 32 bis 2075 cm³) und das mediane Myomvolumen 53 cm³ (Spanne 0 bis 1142 cm³). 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, Yselty 100 mg, Yselty 200 mg, Yselty 100 mg mit begleitender ABT (Estradiol 1 mg/Norethisteronacetat 0,5 mg, „mit ABT“) oder Yselty 200 mg mit ABT, die alle einmal täglich eingenommen wurden. Studienteilnehmerinnen, die randomisiert Placebo oder Yselty 200 mg erhielten, wurden nach 24 Wochen auf Yselty 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 Yselty 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 Yselty 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 Yselty 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.

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

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	200 mg + ABT
N	103	94	107	105	102	102	97	101	103	98	
Prozentsatz (95 %-KI) der Responder ^{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)	

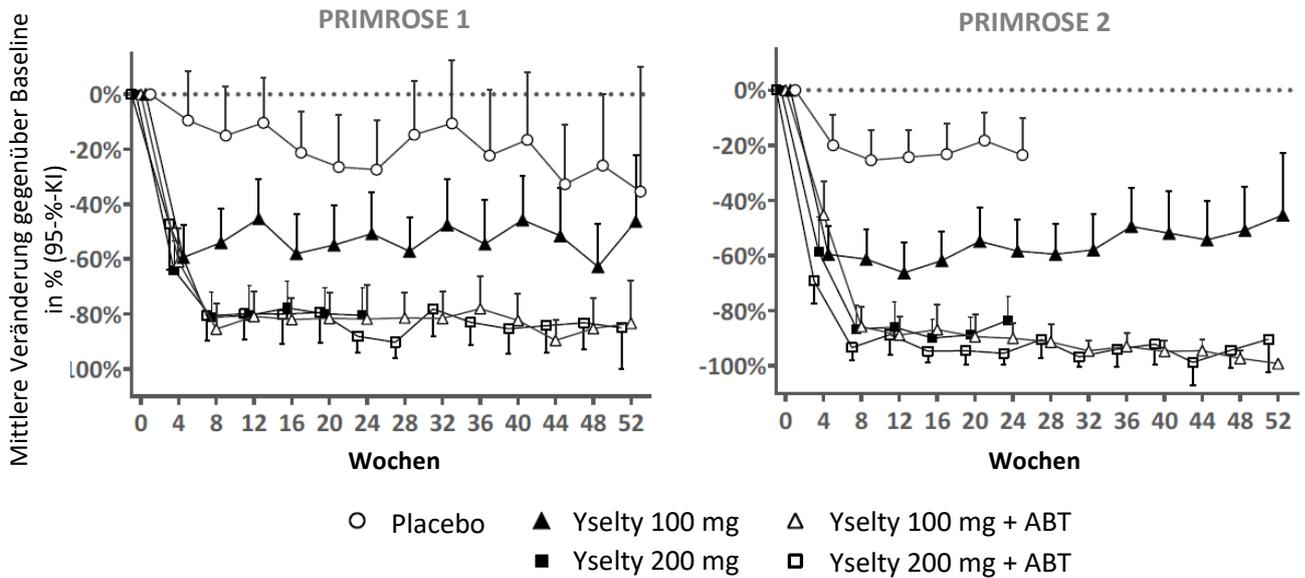
¹ Responder waren Frauen mit ≤ 80 ml MBL und einer Verringerung um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert

² Clopper-Pearson 95 %-KI. p-Werte $\leq 0,003$ 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

Die mittlere prozentuale Reduzierung des MBL im Zeitverlauf ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Behandlung mit Yselty 100 mg führte innerhalb von 4 Wochen zu einer maximalen Verringerung des MBL um etwa 60 %. Die Behandlung mit Yselty 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.

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



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 Lebensqualität. 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.

Tabelle 4: Sekundäre Endpunkte in Woche 24

Studie	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2					
	Behandlung	Placebo	Yselyt				Placebo	Yselyt			
			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) 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)	
Mittlere Veränderung der Hämoglobinwerte gegenüber dem Ausgangswert – 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)	
Geschätzte mittlere Veränderung des Schmerz-Scores gegenüber Baseline (95%-KI) ³	-1,06 (-1,74, -0,37)	-2,70 (-3,38, -2,02)	-3,11 (-3,81, -2,41)	-3,85 (-4,47, -3,23)	-3,68 (-4,34, -3,01)	-0,44 (-1,14, 0,27)	-1,61 (-2,35, -0,88)	-1,91 (-2,64, -1,18)	-2,55 (-3,25, -1,84)	-2,27 (-3,00, -1,55)	
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)	
Geschätzte mittlere Veränderung des HRQL-Scores gegenüber Baseline (95%-KI) ⁴	15,5 (9,4, 21,6)	26,1 (20,0, 32,2)	37,2 (31,0, 43,5)	35,5 (29,8, 41,1)	34,2 (28,3, 40,1)	10,3 (4,0, 16,6)	20,6 (14,1, 27,2)	22,9 (16,4, 29,5)	30,2 (23,9, 36,5)	30,7 (24,2, 37,1)	

¹ 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.

² Bei Frauen mit Anämie zu Studienbeginn (Hämoglobin < 12 g/dl). n repräsentiert die Anzahl der Frauen mit nicht fehlenden Daten nach 24 Wochen.

³ Schmerzen wurden anhand einer 0- bis 10-numerischen Bewertungsskala (NRS) beurteilt.

⁴ 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-Verlusts bei Frauen, die länger als 12 Monate behandelt wurden, ist derzeit unbekannt.

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
24 Wochen Behandlung					
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
52 Wochen Behandlung					
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.

Wirkungen auf das Endometrium

Im Rahmen der Sicherheitsbewertung wurden in beiden Phase-III-Studien bei Studienbeginn, Woche 24 und Woche 52 in einer Untergruppe von Patientinnen Endometriumbiopsien durchgeführt. Die Ergebnisse warfen keine Sicherheitsbedenken auf.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Yselyt eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von 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_{max} 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 (V_d/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 $t_{1/2}$ 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 Pivottstudien 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). Yselyt 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_{\max} , AUC_{0-t} und $AUC_{0-\infty}$ 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). Yselyt 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 9,6- bzw. 6,8-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 9,6-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 (E1209)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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) pro Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ObsEva Ireland Ltd.
Penthouse Floor
5 Lapps Quay
Cork, T12 RW7D
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1606/001
EU/1/21/1606/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Patheon Frankreich
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton für 100 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ysely 100 mg Filmtabletten
Linzagolix

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Linzagolix (als Cholinsalz).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Obseva Ireland Ltd.
Penthouse Floor,
5 Lapps Quay
Kork
T12 RW7D
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1606/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Yselty 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung für 100 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yselty 100 mg Tabletten
Linzagolix

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Obseva

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton mit 200 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yselty 200 mg Filmtabletten
Linzagolix

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Linzagolix (als Cholinsalz).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Obseva Ireland Ltd.
Penthouse Floor,
5 Lapps Quay
Kork
T12 RW7D
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1606/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Yselty 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung für 200 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yselty 200 mg Tabletten
Linzagolix

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Obseva

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ysely 100 mg Filmtabletten Linzagolix

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ysely und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ysely beachten?
3. Wie ist Ysely einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ysely aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ysely und wofür wird es angewendet?

Ysely enthält den Wirkstoff Linzagolix. Es wird zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Uterusmyomen (allgemein als Myome bezeichnet) angewendet, bei denen es sich um nichtkanzeröse Tumoren des Uterus (Gebärmutter) handelt. Ysely wird bei erwachsenen Frauen (über 18 Jahre) im gebärfähigen Alter angewendet. Bei einigen Frauen können Uterusmyome schwere Menstruationsblutungen (Ihre „Periode“) und Beckenschmerzen (Schmerzen unter dem Bauchnabel) verursachen.

Linzagolix blockiert die Wirkung des Gonadotropin freisetzenden Hormons, das dazu beiträgt, die Freisetzung weiblicher Geschlechtshormone Estradiol und Progesteron zu regulieren. Diese Hormone lösen die weibliche Regelblutung aus. Bei einer Blockade werden die Spiegel der im Körper zirkulierenden Hormone Östrogen und Progesteron gesenkt. Durch die Senkung der Spiegel dieser Hormone stoppt oder reduziert Linzagolix Menstruationsblutungen und lindert Schmerzen und Beckenbeschwerden sowie andere Symptome im Zusammenhang mit Gebärmuttermyomen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ysely beachten?

Ysely darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie an einer der nachstehend aufgeführten Erkrankungen leiden:

- wenn Sie allergisch gegen Linzagolix oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie stillen.
- wenn Sie an Osteoporose (einer Erkrankung, bei der die Knochen brüchig werden) leiden.
- wenn bei Ihnen Blutungen im Genitalbereich unbekannter Ursache auftreten.

Wenn Sie Ysely zusammen mit einer zusätzlichen Hormontherapie mit Estradiol und Norethisteronacetat (auch als Add-back-Therapie bezeichnet) einnehmen, befolgen Sie die Anweisungen im Abschnitt „...darf nicht eingenommen werden“ der Packungsbeilage für Estradiol und Norethisteronacetat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ysely einnehmen.

Bevor Sie mit der Behandlung mit Ysely beginnen, wird Ihr Arzt mit Ihnen Ihre Krankengeschichte und Familienanamnese sowie relevante Risikofaktoren besprechen. Ihr Arzt muss außerdem Ihren Blutdruck überprüfen und sicherstellen, dass Sie nicht schwanger sind. Möglicherweise sind bei Ihnen auch eine körperliche Untersuchung und zusätzliche Überprüfungen erforderlich, bevor Sie mit der Behandlung beginnen, z. B. eine Untersuchung, um zu messen, wie stark Ihre Knochen sind. Diese sind abhängig von Ihrem medizinischen Bedarf und/oder Ihren medizinischen Problemen.

Brechen Sie die Einnahme von Ysely ab und begeben Sie sich dringend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Anzeichen einer Lebererkrankung:
 - Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen (Gelbsucht).
 - Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, starke Müdigkeit.
 - dunkler Urin, Juckreiz oder Schmerzen im Oberbauch.
- wenn Sie schwanger werden;

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ysely einnehmen, wenn:

- Ihre Leber- oder Nierenfunktion reduziert ist.
Ysely wird bei Frauen mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen, da der Linzagolix-Blutspiegel zu hoch werden kann.
- Ihre Leberenzymwerte im Blut erhöht sind.
Während der Behandlung mit Ysely können vorübergehend erhöhte Leberenzymwerte im Blut ohne Symptome auftreten.
- bei Ihnen Herz- oder Durchblutungsstörungen oder Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens in der Familienanamnese, die als „QT-Verlängerung“ bezeichnet werden, vorliegen oder Sie ein Arzneimittel einnehmen, das die elektrische Aktivität des Herzens verändert.
- Ihre Blutfettwerte (Cholesterin) erhöht sind. Diese Werte sollten während der Behandlung überwacht werden, da Ysely zu einem weiteren Anstieg führen kann.
- Sie einen Knochenbruch (Fraktur) hatten, die nicht durch ein schweres Trauma verursacht wurde, oder bei Ihnen andere Risiken für einen Knochenmineralverlust oder eine verringerte Knochendichte vorliegen. Ysely kann die Knochenmineraldichte verringern, so dass Ihr Arzt diese möglicherweise vorab überprüfen möchte.
- Sie in der Vergangenheit an Depressionen, Stimmungsschwankungen, Selbstmordgedanken oder depressiven Symptomen gelitten haben, da diese im Zusammenhang mit Arzneimitteln berichtet wurden, die auf dieselbe Weise wie Ysely wirken.
- Sie glauben, schwanger zu sein. Ysely führt in der Regel zu einer signifikanten Verringerung oder dem vollständigen Ausbleiben Ihrer Menstruationsblutung („Periode“) während der Behandlung und für einige Wochen danach, wodurch es schwierig wird, eine Schwangerschaft zu erkennen. Beachten Sie die Hinweise unter „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Für Ysely wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Beachten Sie die Hinweise unter „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Ysely kann zusammen mit einer anderen Tablette angewendet werden, die die Hormone Estradiol und Norethisteronacetat enthält (auch Add-back-Therapie genannt). Wenn Ihnen die Tablette, die diese Hormone enthält, verschrieben wurde, lesen Sie bitte sorgfältig die Packungsbeilage sowie die vorliegende Packungsbeilage durch.

Kinder und Jugendliche

Yselyt wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Yselyt zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich hormoneller Verhütungsmittel.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Repaglinid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes)
- Paclitaxel, Sorafenib (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs)

Yselyt wird nicht empfohlen, wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenden Sie Yselyt nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen, da es Ihrem Kind schaden könnte. Wenn Sie glauben, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie schwanger werden, beenden Sie die Einnahme von Yselyt und wenden Sie sich an Ihren Arzt. Da Yselyt zur Verkürzung bzw. zum Ausbleiben Ihrer Periode führt, kann es schwierig sein, eine Schwangerschaft zu erkennen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger sind, führen Sie einen Schwangerschaftstest durch.

Frauen, die schwanger werden könnten, sollten während der Einnahme von Yselyt eine wirksame nichthormonelle Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Yselyt hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Yselyt enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

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

3. Wie ist Yselyt einzunehmen?

Die Behandlung mit Yselyt wird von einem Arzt verschrieben, der in der Behandlung von Patientinnen mit Gebärmuttermyomen erfahren ist. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird für Sie die richtige Dosis Yselyt ermitteln. **Folgende Dosisoptionen sind möglich:**

- Entweder 100 mg Yselyt (eine Tablette) oder 200 mg Yselyt (zwei Tabletten mit 100 mg) einmal täglich zusammen mit einer weiteren Tablette einmal täglich, die die Hormone Estradiol und Norethisteronacetat enthält (auch als Add-back-Therapie bezeichnet). Wenn Ihr Arzt diese Add-back-Therapie verschreibt, ist es wichtig, die Tablette stets zusammen mit Ihren Yselyt-Tabletten einzunehmen, da dies dazu beitragen wird, die Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos und Ausmaßes des Verlusts der Knochenmineraldichte, zu reduzieren.

- Frauen, für die Estradiol und Norethisteronacetat nicht geeignet sind, können Ysely in einer Dosis von einer Tablette von 100 mg täglich allein, d. h. ohne Estradiol und Norethisteronacetat, einnehmen.
- Zur kurzfristigen Anwendung (nur bis zu 6 Monate) kann Ysely 200 mg täglich (zwei Tabletten zu 100 mg) ohne Estradiol und Norethisteronacetat gegeben werden, um Symptome im Zusammenhang mit einer Myom- oder Uterusvergrößerung zu behandeln.

Nehmen Sie die empfohlene Dosis **einmal täglich** ein.

Beginnen Sie die Einnahme von Ysely vorzugsweise in der ersten Woche Ihres Menstruationszyklus, d. h. in der Woche, in der Sie Blutungen haben.

Schlucken Sie die Tablette(n) mit einem Glas Wasser, mit oder ohne Nahrung.

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird auf der Grundlage des Risikos eines Verlusts der Knochenmineraldichte ermitteln, wie lange die Behandlung fortgesetzt werden soll. Die 200-mg-Dosis (zwei Tabletten zu 100 mg) ohne Add-back-Therapie sollte nicht länger als 6 Monate verschrieben werden.

Ihr Arzt wird Ihre Knochenmineraldichte überprüfen, indem er nach den ersten 12 Monaten der Ysely-Behandlung eine Untersuchung anordnet, um festzustellen, ob die Behandlung fortgesetzt werden kann. Wenn Sie die Behandlung mit Ysely über ein Jahr hinaus fortsetzen, wird Ihr Arzt Ihre Knochenmineraldichte in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ysely eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, dass Sie zu viel Ysely eingenommen haben.

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende schädliche Wirkungen bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Dosen dieses Arzneimittels vor. Wird Ysely zusammen mit Estradiol und Norethisteronacetat als zusätzliche Hormontherapie angewendet, kann eine Überdosierung der Hormone Übelkeit und Erbrechen, Druckempfindlichkeit der Brust, Magenschmerzen, Schläfrigkeit, Müdigkeit und Entzugsblutungen verursachen.

Wenn Sie die Einnahme von Ysely vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern, und fahren Sie dann mit der Einnahme Ihrer Tablette am nächsten Tag wie üblich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Ysely abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Ysely abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Ihnen die Wirkungen des Absetzens der Behandlung erläutern und andere Möglichkeiten mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Mögliche Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten: Sehr häufig:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Hitzewallung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Gemütsstörungen, wie Stimmungsumschwünge, Affektlabilität (d. h. schnelle Veränderungen der Emotionen), Angst, Depression, Reizbarkeit, emotionale Störungen

- übermäßige, unregelmäßige oder länger anhaltende Blutungen aus der Gebärmutter (Uterusblutungen)
- vaginale Trockenheit
- Beckenschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen
- Verringerung der Knochenmineraldichte oder Knochenstärke
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Magenbereich
- Verstopfung
- vermindertes Interesse an Sex (Libido)
- Schwäche
- verstärktes Schwitzen
- Nachtschweiß
- Bluthochdruck

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Yselty aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Yselty enthält

- Der Wirkstoff ist: Linzagolix.
Eine Tablette Yselty 100 mg enthält 100 mg Linzagolix.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Siehe Abschnitt 2 „Yselty enthält Lactose und Natrium“.
Filmüberzug: Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pflropfcopolymer (E1209), Talkum (E553b), Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Yselty aussieht und Inhalt der Packung

Yselty 100 mg Filmtabletten sind rund mit einem Durchmesser von 10 mm, blassgelb, mit der Prägung „100“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Yselty ist in einer Faltschachtel mit 2 Blisterpackungen mit 14 Filmtabletten (Tablette) je Blisterpackung erhältlich.

Packungsgröße: 28 Filmtabletten

Pharmazeutischer Unternehmer

ObsEva Ireland Ltd.
Penthouse Floor
5 Lapps Quay
Cork, T12 RW7D
Irland

Hersteller

Patheon Frankreich
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ysely 200 mg Filmtabletten Linzagolix

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ysely und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ysely beachten?
3. Wie ist Ysely einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ysely aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ysely und wofür wird es angewendet?

Ysely enthält den Wirkstoff Linzagolix. Es wird zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Uterusmyomen (allgemein als Myome bezeichnet) angewendet, bei denen es sich um nichtkanzeröse Tumoren des Uterus (Gebärmutter) handelt. Ysely wird bei erwachsenen Frauen (über 18 Jahre) im gebärfähigen Alter angewendet. Bei einigen Frauen können Uterusmyome schwere Menstruationsblutungen (Ihre „Periode“) und Beckenschmerzen (Schmerzen unter dem Bauchnabel) verursachen.

Linzagolix blockiert die Wirkung des Gonadotropin freisetzenden Hormons, das dazu beiträgt, die Freisetzung weiblicher Geschlechtshormone Estradiol und Progesteron zu regulieren. Diese Hormone lösen die weibliche Regelblutung aus. Bei einer Blockade werden die Spiegel der im Körper zirkulierenden Hormone Östrogen und Progesteron gesenkt. Durch die Senkung der Spiegel dieser Hormone stoppt oder reduziert Linzagolix Menstruationsblutungen und lindert Schmerzen und Beckenbeschwerden sowie andere Symptome im Zusammenhang mit Gebärmuttermyomen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ysely beachten?

Ysely darf nicht eingenommen werden,

Wenn Sie an einer der nachstehend aufgeführten Erkrankungen leiden:

- wenn Sie allergisch gegen Linzagolix oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie stillen.
- wenn Sie an Osteoporose (einer Erkrankung, bei der die Knochen brüchig werden) leiden.
- wenn bei Ihnen Blutungen im Genitalbereich unbekannter Ursache auftreten.

Wenn Sie Yselty zusammen mit einer zusätzlichen Hormontherapie aus Estradiol und Norethisteronacetat (auch als Add-back-Therapie bekannt) einnehmen, befolgen Sie die Anweisungen im Abschnitt „Nicht anwenden...“ der Packungsbeilage für Estradiol und Norethisteronacetat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Yselty einnehmen.

Bevor Sie mit der Behandlung mit Yselty beginnen, wird Ihr Arzt mit Ihnen Ihre Krankengeschichte und Familienanamnese sowie relevante Risikofaktoren besprechen. Ihr Arzt muss außerdem Ihren Blutdruck überprüfen und sicherstellen, dass Sie nicht schwanger sind. Möglicherweise sind bei Ihnen auch eine körperliche Untersuchung und zusätzliche Überprüfungen erforderlich, bevor Sie mit der Behandlung beginnen, z. B. eine Untersuchung, um zu messen, wie stark Ihre Knochen sind. Diese sind abhängig von Ihrem medizinischen Bedarf und/oder Ihren medizinischen Problemen.

Brechen Sie die Einnahme von Yselty ab und begeben Sie sich dringend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Anzeichen einer Lebererkrankung:
 - Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen (Gelbsucht).
 - Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, starke Müdigkeit.
 - dunkler Urin, Juckreiz oder Schmerzen im Oberbauch.
- wenn Sie schwanger werden;

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Yselty einnehmen, wenn:

- Ihre Leber- oder Nierenfunktion reduziert ist.
Yselty wird bei Frauen mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen, da der Linzagolix-Blutspiegel zu hoch werden kann.
- Ihre Leberenzymwerte im Blut erhöht sind.
Während der Behandlung mit Yselty können vorübergehend erhöhte Leberenzymwerte im Blut ohne Symptome auftreten.
- bei Ihnen Herz- oder Durchblutungsstörungen oder Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens in der Familienanamnese, die als „QT-Verlängerung“ bezeichnet werden, vorliegen oder Sie ein Arzneimittel einnehmen, das die elektrische Aktivität des Herzens verändert.
- Ihre Blutfettwerte (Cholesterin) erhöht sind. Diese Werte sollten während der Behandlung überwacht werden, da Yselty zu einem weiteren Anstieg führen kann.
- eine Knochenbruch (Fraktur) hatten, die nicht durch ein schweres Trauma verursacht wurde, oder andere Risiken für einen Knochenmineralverlust oder eine verringerte Knochendichte aufwiesen. Da Yselty die Knochenmineraldichte verringern kann, möchte Ihr Arzt sie in diesem Fall möglicherweise vorab überprüfen.
- Sie in der Vergangenheit an Depressionen, Stimmungsschwankungen, Selbstmordgedanken oder depressiven Symptomen gelitten haben, da diese im Zusammenhang mit Arzneimitteln berichtet wurden, die auf dieselbe Weise wie Yselty wirken.
- Sie glauben, schwanger zu sein. Yselty führt in der Regel zu einer signifikanten Verringerung oder dem vollständigen Ausbleiben Ihrer Menstruationsblutung („Periode“) während der Behandlung und für einige Wochen danach, wodurch es schwierig wird, eine Schwangerschaft zu erkennen. Beachten Sie die Hinweise unter „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Für Yselty wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Beachten Sie die Hinweise unter „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Yselty kann zusammen mit einer anderen Tablette angewendet werden, die die Hormone Estradiol und Norethisteronacetat enthält (auch Add-Back-Therapie genannt). Wenn Ihnen die Tablette, die diese Hormone enthält, verschrieben wurde, lesen Sie bitte sorgfältig die Packungsbeilage sowie die vorliegende Packungsbeilage durch.

Kinder und Jugendliche

Yselty wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Yselty zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich hormoneller Verhütungsmittel.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Repaglinid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes)
- Paclitaxel, Sorafenib (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs)

Yselty wird nicht empfohlen, wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenden Sie Yselty nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen, da es Ihrem Kind schaden könnte. Wenn Sie glauben, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie schwanger werden, beenden Sie die Einnahme von Yselty und wenden Sie sich an Ihren Arzt. Da Yselty zur Verkürzung bzw. zum Ausbleiben Ihrer Periode führt, kann es schwierig sein, eine Schwangerschaft zu erkennen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger sind, führen Sie einen Schwangerschaftstest durch.

Frauen, die schwanger werden könnten, sollten während der Einnahme von Yselty eine wirksame nicht hormonelle Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Yselty hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Yselty enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

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

3. Wie ist Yselty einzunehmen?

Die Behandlung mit Yselty wird von einem Arzt verschrieben, der in der Behandlung von Patientinnen mit Gebärmuttermyomen erfahren ist. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird für Sie die richtige Dosis Yselty ermitteln. **Folgende Dosisoptionen sind für die Yselty 200-mg-Tabletten möglich:**

- Eine Tablette mit 200 mg Yselty einmal täglich zusammen mit einer weiteren Tablette einmal täglich, die die Hormone Estradiol und Norethisteronacetat enthält (auch als Add-back-Therapie bekannt). Wenn Ihr Arzt diese Add-back-Therapie verschreibt, ist es wichtig, die Tablette stets zusammen mit Ihren Yselty-Tabletten einzunehmen, da dies dazu beitragen wird, die Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos und Ausmaßes des Verlusts der Knochenmineraldichte zu reduzieren.

- Zur kurzfristigen Anwendung (nur bis zu 6 Monate) kann eine Tablette Ysely 200 mg einmal täglich ohne Estradiol und Norethisteronacetat gegeben werden, um Symptome im Zusammenhang mit einer Myom- oder Uterusvergrößerung zu behandeln.

Es ist zu beachten, dass eine Dosis von 100 mg Ysely angewendet werden kann, wenn eine geringere Dosis erforderlich ist.

Nehmen Sie die empfohlene Dosis **einmal täglich** ein.

Beginnen Sie die Einnahme von Ysely vorzugsweise in der ersten Woche Ihres Menstruationszyklus, d. h. in der Woche, in der Sie Blutungen haben.

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser, mit oder ohne Nahrung.

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird auf der Grundlage des Risikos eines Verlusts der Knochenmineraldichte ermitteln, wie lange die Behandlung fortgesetzt werden soll. Die Dosis von 200 mg ohne Add-back-Therapie sollte nicht länger als 6 Monate verschrieben werden.

Ihr Arzt wird Ihre Knochenmineraldichte überprüfen, indem er nach den ersten 12 Monaten der Ysely-Behandlung eine Untersuchung anordnet, um festzustellen, ob die Behandlung mit Estradiol und Norethisteronacetat fortgesetzt werden kann. Wenn Sie die Behandlung mit Ysely über ein Jahr hinaus fortsetzen, wird Ihr Arzt Ihre Knochenmineraldichte in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ysely eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, dass Sie zu viel Ysely eingenommen haben.

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende schädliche Wirkungen bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Dosen dieses Arzneimittels vor. Wird Ysely zusammen mit Estradiol und Norethisteronacetat als zusätzliche Hormontherapie angewendet, kann eine Überdosierung der Hormone Übelkeit und Erbrechen, Druckempfindlichkeit der Brust, Magenschmerzen, Schläfrigkeit, Müdigkeit und Entzugsblutungen verursachen.

Wenn Sie die Einnahme von Ysely vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern, und fahren Sie dann mit der Einnahme Ihrer Tablette am nächsten Tag wie üblich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Ysely abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Ysely abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Ihnen die Wirkungen des Absetzens der Behandlung erläutern und andere Möglichkeiten mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Mögliche Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten: Sehr häufig:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Hitzewallung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Gemütsstörungen, wie Stimmungsumschwünge, Affektlabilität (d. h. schnelle Veränderungen der Emotionen), Angst, Depression, Reizbarkeit, emotionale Störungen

- übermäßige, unregelmäßige oder länger anhaltende Blutungen aus der Gebärmutter (Uterusblutungen)
- vaginale Trockenheit
- Beckenschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen
- Verringerung der Knochenmineraldichte oder Knochenstärke
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Magenbereich
- Verstopfung
- vermindertes Interesse an Sex (Libido)
- Schwäche
- verstärktes Schwitzen
- Nachtschweiß
- Bluthochdruck

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Yselty aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Yselty enthält

- Der Wirkstoff ist: Linzagolix.
Eine Tablette Yselty 200 mg enthält 200 mg Linzagolix.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Siehe Abschnitt 2 „Yselty enthält Lactose und Natrium“.
Filmüberzug: Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pflropfcopolymer (E1209), Talkum (E553b), Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Yselty aussieht und Inhalt der Packung

Yselty 200 mg Filmtabletten sind länglich (19 × 9 mm), blassgelb, mit der Prägung „200“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Yselty ist in einer Faltschachtel mit 2 Blisterpackungen mit 14 Filmtabletten (Tablette) je Blisterpackung erhältlich.

Packungsgröße: 28 Filmtabletten

Pharmazeutischer Unternehmer

ObsEva Ireland Ltd.
Penthouse Floor
5 Lapps Quay
Cork, T12 RW7D
Irland

Hersteller

Patheon Frankreich
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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