

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

Lynavoy 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Linerixibat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Violette, runde, bikonvexe Filmtabletten (9 mm Durchmesser) mit der Prägung „GS 3JG“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lynavoy wird angewendet zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei erwachsenen Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Lynavoy beträgt 40 mg zweimal täglich.

Für Patienten, bei denen nach 3 Monaten kontinuierlicher täglicher Behandlung mit Linerixibat kein Behandlungsnutzen festgestellt werden kann, ist eine alternative Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Gleichzeitige Anwendung mit gallensäurebindenden Harzen

Es wird empfohlen, Lynavoy mindestens 4 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme eines gallensäurebindenden Harzes einzunehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Versäumte Dosen

Wurde eine Dosis versäumt, kann sie so bald wie möglich eingenommen werden. Es darf jedoch keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Linerixibat wird bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) oder bei Patienten mit hohem Risiko für eine Leberdekomensation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynavoy bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Lynavoy im Ganzen mit Wasser zu schlucken und etwa 30 Minuten vor der Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme (mit Ausnahme von Wasser) einzunehmen. Dadurch kann Linerixibat vor der Freisetzung von Gallensäuren in das Darmlumen gelangen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhungen der Transaminasen

In klinischen Studien wurden bei einigen Patienten unter Linerixibat behandlungsbedingte Erhöhungen der Transaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, die Ausgangswerte der Transaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]) vor Beginn der Behandlung mit Linerixibat zu bestimmen und die Transaminasen anschließend mit einer Häufigkeit zu überwachen, die der üblichen klinischen Praxis bei PBC-Patienten entspricht. Bei Erhöhungen der Transaminasen kann eine engmaschigere Überwachung erforderlich sein. Bei anhaltenden Erhöhungen der Transaminasen sind die potenziellen Risiken gegen den Nutzen einer Fortführung der Behandlung abzuwägen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vor Beginn der Behandlung mit Linerixibat ist der Status der Leberfunktion des Patienten zu beurteilen. Dabei ist auch festzustellen, ob bei dem Patienten eine Leberdekomensation vorliegt oder ob in der Vergangenheit ein Dekompensationsereignis aufgetreten ist. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) liegen keine Daten vor. Die Einnahme von Linerixibat wird bei diesen Patienten oder

bei Patienten mit hohem Risiko für eine Dekompensation nicht empfohlen. Bei Einnahme von Linerixibat wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Diarrhoe

Diarrhoe wurde bei der Einnahme von Linerixibat als sehr häufige Nebenwirkung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von Diarrhoe sind die Patienten anzuweisen, auf Anzeichen und Symptome einer Dehydratation zu achten. Eine Behandlung mit antidiarrhoischen Arzneimitteln kann erforderlich sein. Bei anhaltender Diarrhoe ist eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Linerixibat in Erwägung zu ziehen.

Mangel an fettlöslichen Vitaminen

Bei allen Patienten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Linerixibat die Spiegel der fettlöslichen Vitamine (Vitamine A, D, E und K) sowie die *International Normalized Ratio* (INR) zu bestimmen und anschließend gemäß der üblichen klinischen Praxis zu überwachen. Wird ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen diagnostiziert, ist eine entsprechende Supplementationstherapie einzuleiten.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gallensäurebindende Harze

Gallensäurebindende Harze (wie Colestyramin, Colesevelam oder Colestipol) können bei gleichzeitiger Anwendung andere Arzneimittel, einschließlich Linerixibat, im Darm binden und dadurch möglicherweise die Wirksamkeit von Linerixibat vermindern (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, dass Patienten Lynavoy mindestens 4 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme eines gallensäurebindenden Harzes einnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Ursodeoxycholsäure (UDCA)

UDCA kann zusammen mit Linerixibat angewendet werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von UDCA und Linerixibat keine klinisch relevanten Anstiege der alkalischen Phosphatase (ALP) beobachtet. Das Plasma-Gesamtprofil von UDCA und seinen Konjugaten wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Linerixibat jedoch in relevantem Maße verändert. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist derzeit unklar. Die Patienten sollten in der Anfangsphase der Behandlung und anschließend regelmäßig gemäß der üblichen klinischen Praxis bei PBC-Patienten auf Veränderungen der ALP überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Linerixibat bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die systemische Resorption nach oraler Anwendung von Linerixibat beim Menschen ist minimal (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist auch davon auszugehen, dass die fetale Exposition gegenüber Linerixibat minimal ist.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lynavoy während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Linerixibat in die Muttermilch übergeht.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Linerixibat in die Milch übergeht. Bei Anwendung der empfohlenen klinischen Dosis wird die Exposition des Neugeborenen über die Muttermilch jedoch als minimal eingeschätzt (siehe Abschnitt 5.3). Es wird angenommen, dass Linerixibat keine Auswirkungen auf das gestillte Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Linerixibat vernachlässigbar ist.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lynavoy verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lynavoy zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Beim Menschen liegen keine Daten zur Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben bei klinisch relevanter Exposition keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen auf die Fertilität oder die Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (59 %) und Abdominalschmerz (23 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Linerixibat wurde in einem gepoolten Sicherheitsdatensatz (Phase-3-Studie GLISTEN und Phase-2b-Studie GLIMMER) untersucht, der insgesamt 142 Patienten umfasste, die bis zu 24 Wochen lang zweimal täglich oral 40 mg Linerixibat erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die meisten Nebenwirkungen waren leicht oder mäßig ausgeprägt.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend (Tabelle 1) nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$).

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei mit Lynavoy behandelten Patienten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe Abdominalschmerz
Untersuchungen	Häufig	erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhoe

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz wurde Diarrhoe bei 59 % der Patienten in der mit Limerixibat behandelten Gruppe beobachtet. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Diarrhoe trat bei 4 % der Studienteilnehmer in der mit Limerixibat behandelten Gruppe auf. Die meisten Fälle traten innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn auf, waren von leichter Intensität und klangen meistens im Verlauf der Studie ab. Keiner der Fälle war schwerwiegend. Die Mehrzahl der Patienten, bei denen Diarrhoe auftrat, konnte Limerixibat ohne Abbruch oder Unterbrechung der Behandlung weiter einnehmen. Bei einigen Patienten hielt die Diarrhoe während der Behandlung mit Limerixibat an oder trat erneut auf. Einige Patienten erhielten zur symptomatischen Behandlung Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) (siehe Abschnitt 4.4).

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

Symptome

Eine Überdosierung kann zu Symptomen infolge einer Verstärkung der bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels führen, insbesondere zu gastrointestinalen Effekten.

In klinischen Studien wurde Limerixibat bei Erwachsenen mit cholestatischem Pruritus bei PBC in Dosen von bis zu 180 mg täglich (Einzeldosen und/oder aufgeteilte Dosen) angewendet. Es wurde eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung muss Limerixibat abgesetzt, der Patient auf etwaige Anzeichen und Symptome überwacht und gegebenenfalls allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Die weitere Behandlung sollte entsprechend der klinischen Situation oder, sofern verfügbar, gemäß den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, andere Mittel zur Gallentherapie, ATC-Code: A05AX08

Wirkmechanismus

Limerixibat ist ein lokal wirkender, minimal resorbierter reversibler Inhibitor des ilealen Gallensäuretransporters (*ileal bile acid transporter*, IBAT). Es verringert die Rückresorption von Gallensäuren im Ileum und führt dadurch zu einer erhöhten fäkalen Ausscheidung. Limerixibat verbessert den Pruritus bei Patienten mit PBC, wobei angenommen wird, dass dies auf eine Verringerung von Pruritusmediatoren zurückzuführen ist, darunter Serungallensäuren,

Lysophosphatidsäure (LPA) [gemessen über Autotaxin als Surrogatmarker] und Interleukin-31 (IL-31).

Pharmakodynamische Wirkungen

Linerixibat reduziert die Gesamtserumgallensäuren bei gesunden Probanden und bei Patienten mit cholestatischem Pruritus bei PBC. Bei gesunden Probanden wurden die Serumgallensäuren im Vergleich zu Placebo innerhalb eines Tages nach Beginn der Behandlung mit Linerixibat reduziert.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linerixibat bei der Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit PBC wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, globalen Phase-3-Studie (GLISTEN) untersucht. Die Patienten (n = 238) wurden randomisiert und erhielten über 24 Wochen entweder Lynavoy 40 mg zweimal täglich (n = 119) oder Placebo (n = 119). Siebzehn Patienten, die *remote* teilnahmen (vollständig dezentraler Studienstandort), wurden nicht in die Wirksamkeitsanalysen eingeschlossen (Lynavoy n = 111; Placebo n = 110). Ein auf Placebo randomisierter Patient brach die Studienteilnahme vor Beginn der Behandlung ab.

Einschlussfähige Patienten hatten eine bestätigte PBC-Diagnose sowie einen moderaten oder schweren Pruritus (beurteilt anhand der *Worst Itch Numerical Rating Scale* [*Worst Itch NRS*]) in den 4 Wochen vor Randomisierung. Patienten, die zu Baseline stabil mit UDCA, Fibraten, gallensäurebindenden Harzen oder einer anderen antipruritischen Behandlung therapiert wurden, waren zur Teilnahme berechtigt und konnten ihre PBC- und/oder Pruritus-Therapie während der gesamten Studiendauer unverändert fortführen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten hepatische Dekompensation, chronische Virushepatitis, symptomatische Cholelithiasis, aktive Cholezystitis, primär sklerosierende Cholangitis, alkoholische Lebererkrankung, bestehende Malignitäten, aktive entzündliche Ileumerkrankung, bariatrische Operation mit ilealem Bypass, juckende Hauterkrankungen, klinisch signifikante Diarrhoe, schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) sowie eine Behandlung mit Obeticholsäure (OCA).

Das mittlere Alter der Patienten betrug 55,5 Jahre (Spanne von 30 bis 80 Jahren), 95 % waren weiblich, 56 % waren kaukasischer Abstammung. Die mittlere (Spanne) ALP zu Baseline betrug 234 IE/l (46,5 – 1.102): Bei 24 % der Studienteilnehmer lag der Wert bei ≤ 1-fach der oberen Normgrenze (x ULN), bei 28 % zwischen > 1 x ULN und < 1,67 x ULN und bei 48 % bei ≥ 1,67 x ULN. Die mittlere (SD) Intensität des Pruritus zu Baseline betrug 7,4 (1,5) basierend auf der *Worst Itch NRS*, wobei 41 % als Patienten mit moderatem Juckreiz und 59 % als Patienten mit schwerem Juckreiz eingestuft waren. 97 % der Patienten erhielten zu Baseline UDCA. Insgesamt 43 % der Patienten in der Linerixibat-Gruppe und 48 % in der Placebogruppe erhielten gleichzeitig Fibrate, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, gallensäurebindende Harze, Gabapentin, Antihistaminika, Opiatantagonisten, Rifampicin und/oder Pregabalin, was den Pruritus beeinflussen könnte.

Worst Itch NRS Scores

In der GLISTEN-Studie zeigte Linerixibat über 24 Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des Pruritus gegenüber der Baseline (primärer Endpunkt), wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Veränderung des *Worst Itch NRS Score*^a gegenüber der Baseline über 24 Wochen

	Lynavoy (n = 111)	Placebo (n = 109)
<i>Monthly Itch Score</i> zu Baseline, Mittelwert (SD) ^b	7,35 (1,62)	7,36 (1,44)
Analyse der Veränderung des <i>Monthly Itch Score</i> gegenüber der Baseline über 24 Wochen ^c		
Veränderung gegenüber Baseline LS-Mittelwert (95 %-KI)	-2,76 (-3,13; -2,38)	-2,07 (-2,46; -1,69)
Differenz der LS-Mittelwerte gegenüber Placebo (95 %-KI)	-0,68 (-1,14; -0,23) p = 0,003	

SD = Standardabweichung; LS = *least squares*; KI = Konfidenzintervall

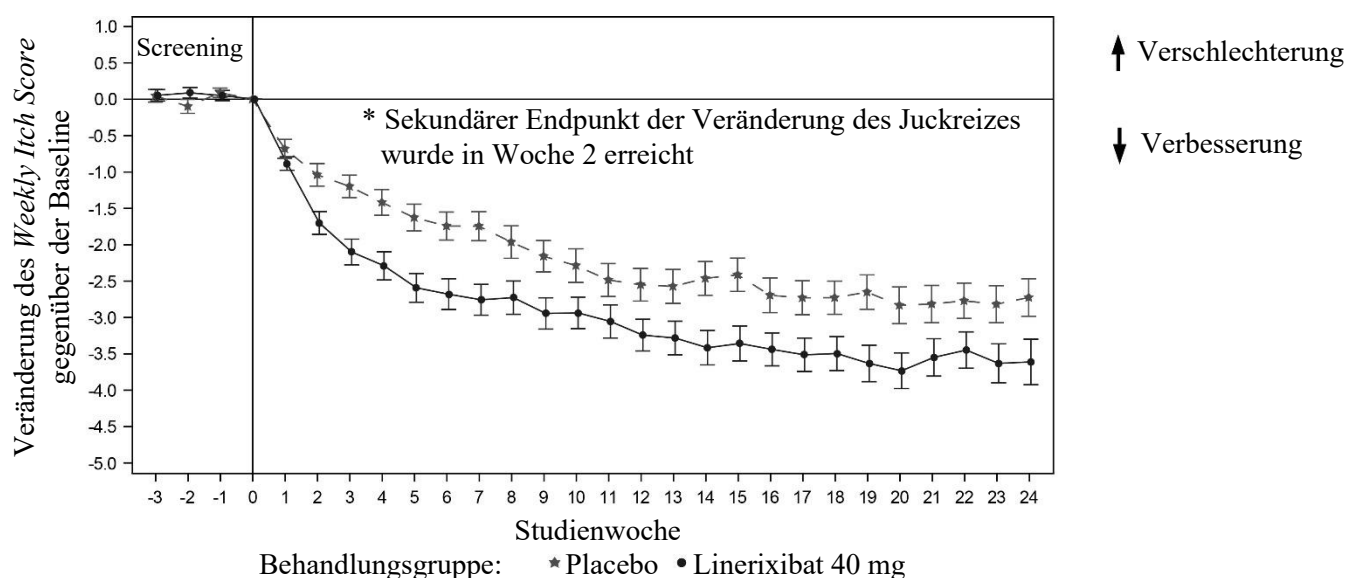
^a *Worst Itch NRS*: 0 = kein Juckreiz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Juckreiz.

^b Baseline, bestimmt anhand aller Placebo-Patienten, n = 110

^c Basierend auf dem *Least-Squares*-Mittelwert aus einem *mixed-effect*-Modell für wiederholte Messungen (*mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) zur Veränderung des *Monthly Itch Score* gegenüber der Baseline über den Zeitraum von 24 Wochen mit den Kovariaten Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Juckreiz zu Baseline, Interaktion zwischen Juckreiz zu Baseline und Visite sowie Anwendung einer Begleitmedikation gegen Juckreiz zu Baseline.

Die Veränderung der *Weekly Itch Scores* gegenüber der Baseline bis Woche 24 ist in Abbildung 1 dargestellt. In Woche 2 zeigte sich in der Linerixibat-Gruppe im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des Pruritus basierend auf dem *Worst Itch NRS (Weekly Itch Score)* (Differenz der LS-Mittelwerte -0,69 [95 %-KI: -1,06; -0,31], p < 0,001).

Abbildung 1. Mittlere Veränderung des *Worst Itch NRS Score* gegenüber der Baseline bis Woche 24 in den Behandlungsgruppen



Juckreiz-Responder

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein höherer Anteil der zu Linerixibat randomisierten Patienten in Woche 24 ein klinisch bedeutsames Ansprechen in Bezug auf den Juckreiz, definiert als eine Verbesserung des *Worst Itch NRS Score* um ≥ 2 , ≥ 3 oder ≥ 4 Punkte gegenüber der Baseline (Tabelle 3).

Tabelle 3. Analyse der Differenz der Juckreiz-Ansprechraten in Woche 24

Behandlungsgruppe	n	% Responder ^a	Adjustierte Differenz gegenüber Placebo (95 %-KI) ^a
Responder: Reduktion des <i>Monthly Itch Score</i> gegenüber der Baseline ≥ 2			
Lynavoy 40 mg	111	68 %	6 % (-7 %; 20 %)
Placebo	110	62 %	
Responder: Reduktion des <i>Monthly Itch Score</i> gegenüber der Baseline ≥ 3			
Lynavoy 40 mg	111	55 %	13 % (0 % ^b ; 27 %)
Placebo	110	42 %	
Responder: Reduktion des <i>Monthly Itch Score</i> gegenüber der Baseline ≥ 4			
Lynavoy 40 mg	111	40 %	13 % (0 % ^c ; 26 %)
Placebo	110	27 %	

^a Basierend auf einer stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Analyse mit Anpassung an die Stratifikationsfaktoren zu Baseline (Schwere des Juckreizes zu Baseline und begleitendes Therapieschema zur Behandlung des cholestatischen Pruritus). Kombinierte Ergebnisse aus multipler Imputation.

^b Die Untergrenze des 95 %-KI stellt einen gerundeten Wert von -0,2 % dar.

^c Die Untergrenze des 95 %-KI stellt einen gerundeten Wert von 0,4 % dar.

Pruritusbezogene Schlafbeeinträchtigung

Patienten, die zu Linerixibat randomisiert wurden, zeigten über 24 Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der pruritusbezogenen Schlafbeeinträchtigung (-2,70 für Linerixibat vs. -2,16 für Placebo; Differenz der LS-Mittelwerte -0,54 [95 %-KI: -1,02; -0,06], $p = 0,027$).

Weitere pruritusbezogene Beurteilungen

Zu Baseline berichteten die zu Linerixibat und die zu Placebo randomisierten Patienten über ähnliche Schweregrade des Pruritus, basierend auf dem *Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Item* (Zeitraum: vergangene 7 Tage; Punkteskala: 1 [nicht vorhanden] bis 5 [sehr schwer]). Die Behandlung mit Linerixibat führte im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen zu einer stärkeren Verbesserung des *PGI-S-Score* (Veränderung des LS-Mittelwerts gegenüber der Baseline -1,17 vs. -0,80; Differenz der LS-Mittelwerte -0,37 [95 %-KI: -0,55; -0,18]). In Woche 24 berichtete ein größerer Anteil der Linerixibat-Gruppe (66 %) im Vergleich zu Placebo (48 %) über „keinen“ oder „leichten“ Juckreiz.

Patienten, die zu Linerixibat randomisiert wurden, berichteten über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo über eine stärkere Verbesserung des Juckreizes, gemessen anhand der *Patient Global Impression of Change (PGI-C)-Score* (Bereich: 1 [sehr stark verbessert] bis 7 [sehr stark verschlechtert]) (LS-Mittelwert 1,97 vs. 2,51; Differenz der LS-Mittelwerte -0,53 [95 %-KI: -0,81; -0,25]). In Woche 24 berichtete ein größerer Anteil der Linerixibat-Gruppe (54 %) im Vergleich zu Placebo (36 %), dass sich der Juckreiz „sehr stark verbessert“ habe, und ein größerer Anteil der Patienten in der Placebo-Gruppe (26 %) berichtete im Vergleich zur Linerixibat-Gruppe (3 %) über „keine Veränderung“.

Aufrechterhaltung der Wirksamkeit

In der unverblindeten Langzeit-Extensionsstudie (LLSAT) behielt die Mehrzahl der Responder nach 24-wöchiger Behandlung mit Linerixibat ihr Ansprechen bis Woche 52 bei: 72,7 % der Patienten mit einem Ansprechen von ≥ 2 Punkten, 80,8 % mit einem Ansprechen von ≥ 3 Punkten und 81,8 % mit einem Ansprechen von ≥ 4 Punkten.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linerixibat hemmt den ilealen Gallensäuretransporter im Lumen des Dünndarms. Daher sind die Linerixibat-Plasmaspiegel für die klinische Wirksamkeit nicht relevant. Nach einmaliger und wiederholter oraler Einnahme von Linerixibat lagen die Plasmakonzentrationen häufig unterhalb der Bestimmungsgrenze (10 pg/ml).

Resorption

Linerixibat wird nach oraler Einnahme nur minimal resorbiert. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linerixibat beträgt 0,05 %. Nach mehrfacher Gabe von 40 mg Linerixibat zweimal täglich bei PBC-Patienten mit cholestatischem Pruritus liegen die Plasmakonzentrationen häufig unterhalb der Bestimmungsgrenze (10 pg/ml) und zeigen eine hohe Variabilität.

Einfluss von Nahrung

Der Einfluss von Nahrung auf die Linerixibat-Plasmakonzentrationen ist klinisch nicht relevant. Aufgrund der minimalen Resorption von Linerixibat zeigten die pharmakokinetischen Parameter in der Studie zum Einfluss von Nahrung eine hohe Variabilität. Die maximalen systemischen Linerixibat-Konzentrationen ($c_{\max}$) waren nach oraler Einnahme von 40 mg Linerixibat im nicht-nüchternen Zustand niedriger als im nüchternen Zustand (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der kleinsten Quadrate 0,663; 90 %-KI 0,443 bis 0,991). Obwohl keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Effekte bei der Einnahme mit Nahrung beobachtet wurden, wird empfohlen, Linerixibat etwa 30 Minuten vor einer Mahlzeit oder Getränken (mit Ausnahme von Wasser) einzunehmen, damit Linerixibat vor der Freisetzung von Gallensäuren in das Darmlumen gelangen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

In vitro lag die Bindung von Linerixibat an Plasmaproteine im Bereich von 71,0 bis 76,4 %.

Biotransformation

Nach oraler Einnahme von radioaktiv markiertem Linerixibat wurden im Plasma keine Metaboliten von Linerixibat nachgewiesen. Drei in geringer Menge vorkommende oxidative Metaboliten wurden in den Fäzes nachgewiesen. Jeder dieser Metabolite trug nur in vernachlässigbarem Umfang (weniger als 1 %) zur gesamten Radioaktivität bei. Dies zeigt, dass Linerixibat im Menschen nur minimal metabolisiert wird.

Elimination

Nach oraler Einnahme von radioaktiv markiertem Linerixibat wurden ungefähr 97 % der Dosis mit den Fäzes ausgeschieden. Ungefähr 0,04 % der Dosis wurden mit dem Urin ausgeschieden. Mehr als 99 % der fäkalen Radioaktivität entfiel auf unverändertes und nicht resorbiertes Linerixibat.

Andere besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Linerixibat in Abhängigkeit von Körpergewicht, Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit/Ethnizität beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Linerixibat wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD), einschließlich Hämodialysepatienten, nicht untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Linerixibat-Exposition beeinflusst, da Linerixibat nur minimal resorbiert wird und die Wiederfindungsrate im Urin vernachlässigbar ist (< 0,04 % der oralen Dosis).

Leberfunktionsstörung

Der hepatische Metabolismus stellt keinen wesentlichen Bestandteil der Elimination von Linerixibat dar. In einer pharmakokinetischen Studie bei Teilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) waren die Mittelwerte für $AUC_{(0-\infty)}$ und $c_{\max}$ etwa 13-mal bzw. 9,4-mal höher als bei passenden gesunden Probanden. Da Linerixibat jedoch nur minimal resorbiert wird, waren die systemischen Expositionen bei Teilnehmern mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung nach einer 40-mg-Dosis weiterhin äußerst niedrig ($c_{\max}$ 1.980 pg/ml) und von ähnlicher Größenordnung wie die Expositionen nach einer 40-mg-Dosis bei Patienten mit PBC ($c_{\max}$ 922 pg/ml). Linerixibat wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht.

Arzneimittelwechselwirkungen

Gallensäurebindende Harze

Colestyramin und Colesevelam binden Linerixibat *in vitro* (78 - 95 % gebunden). Daher haben diese Harze das Potenzial, die Wirkung von Linerixibat auf sein Ziel, IBAT, zu hemmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

IBAT-Substrate

Ursodeoxycholsäure (UDCA)

In klinischen Studien mit Linerixibat hatte die gleichzeitige Anwendung von UDCA mit Linerixibat keinen Einfluss auf die UDCA-Plasmakonzentrationen und es wurden keine klinisch relevanten Anstiege der ALP beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) für die dosisnormalisierte UDCA- $AUC_{(0-24)}$ betrug 0,99 (0,83; 1,19) beim Vergleich der gleichzeitigen Gabe von UDCA mit Linerixibat gegenüber UDCA mit Placebo. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Abnahme der UDCA-Konjugate, Glyco-UDCA und Tauro-UDCA, deren klinische Relevanz unklar bleibt (siehe Abschnitt 4.5).

Auswirkungen von Linerixibat auf Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs) und Transporter

In *In-vitro*-Studien hemmte Linerixibat die CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 2E1 nicht, war jedoch ein Inhibitor von CYP3A4. Aufgrund des geringen resorbierten Anteils ist eine auf CYP3A4-Hemmung beruhende Wechselwirkung unwahrscheinlich. Linerixibat induzierte die CYPs 1A2, 2B6 und 3A4 nicht.

Linerixibat hemmt die Transporter P-Glykoprotein, *Breast-Cancer-Resistance-Protein* (BCRP), organische Anionentransporter (OAT) 1 und 3, organischer Kationentransporter (OCT) 2 sowie *Multi-Drug-and-Toxin-Extrusion-Protein* (MATE) 1 und 2-K nicht. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Linerixibat das Potenzial zur Hemmung von OATP1B1 und OATP1B3 besitzt. Aufgrund des geringen resorbierten Anteils ist eine Wechselwirkung jedoch unwahrscheinlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Linerixibat verursachte in Studien an Ratten und Kaninchen bei Dosen bis zum 11-Fachen (bei Ratten) bzw. 4,5-Fachen (bei Kaninchen) der AUC bei der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (*maximal recommended human dose*, MRHD) keine Entwicklungstoxizität. Linerixibat hatte bei Ratten keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung und zeigte bei Verabreichung an die Muttertiere bei Expositionen von etwa dem 12-Fachen der AUC bei der MRHD keine Auswirkungen auf die Nachkommen während der Gestation und Laktation. Linerixibat war infolge einer Exposition über die Milch im Plasma der Nachkommen nachweisbar (bis zu 15,3 ng/ml).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Temperaturbedingungen für die Lagerung erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige, weiße Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen und induktionsversiegelter Deckeinlage aus Polyethylen, die einen HDPE-Trockenmittelbehälter mit Silicagel enthalten.

Verfügbare Packungsgrößen:

- einzelne Flaschen mit 28 oder 60 Filmtabletten.
- Mehrfachpackungen mit 180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2053/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- 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 FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER 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

UMKARTON EINZELNE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynavoy 40 mg Filmtabletten
Linerixibat

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 40 mg Linerixibat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART 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

verwendbar bis
verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Den Trockenmittelbehälter in der Flasche nicht entfernen oder schlucken.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/26/2053/001 28 Filmtabletten
EU/1/26/2053/002 60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynavoy

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynavoy 40 mg Filmtabletten
Linerixibat

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 40 mg Linerixibat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

28 Filmtabletten

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART 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

verwendbar bis
verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Den Trockenmittelbehälter in der Flasche nicht entfernen oder schlucken.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/26/2053/001	28 Filmtabletten
EU/1/26/2053/002	60 Filmtabletten
EU/1/26/2053/003	180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynavoy 40 mg Filmtabletten
Linerixibat

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 40 mg Linerixibat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
Mehrfachpackung: 180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART 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

verwendbar bis
verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Den Trockenmittelbehälter in der Flasche nicht entfernen oder schlucken.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2053/003 180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynavoy

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**INNERER UMKARTON MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lynavoy 40 mg Filmtabletten
Linerixibat

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 40 mg Linerixibat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten

60 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART 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**

verwendbar bis
verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Den Trockenmittelbehälter in der Flasche nicht entfernen oder schlucken.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2053/003 180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynavoy

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lynavoy 40 mg Filmtabletten Linerixibat

▼ 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Lynavoy und wofür wird es angewendet?

Lynavoy enthält den Wirkstoff Linerixibat.

Lynavoy wird bei Erwachsenen mit *primär biliärer Cholangitis* (PBC) zur Behandlung von Juckreiz angewendet, der durch die Ansammlung von Gallensäuren verursacht wird (*cholestatischer Pruritus*). PBC ist eine Erkrankung, bei der die Gallengänge in der Leber im Laufe der Zeit geschädigt werden, was zu einer Ansammlung von Gallensäuren im Blut führt. Es wird angenommen, dass diese Ansammlung den Juckreiz bei PBC verursacht.

Linerixibat wirkt, indem es ein Protein im Dünndarm blockiert, das als *ilealer Gallensäuretransporter* (IBAT) bezeichnet wird. Gallensäuren werden in der Leber gebildet und in den Darm abgegeben, um die Verdauung von Nahrung zu unterstützen. Die meisten in den Darm abgegebenen Gallensäuren werden durch IBAT wieder aufgenommen und dann zur Leber zurückgeführt. Durch die Blockade von IBAT erhöht Linerixibat die Menge an Gallensäuren, die durch Stuhlgang aus dem Körper ausgeschieden werden. Dies trägt dazu bei, die Ansammlung von Gallensäuren in Ihrem Körper zu verringern und dadurch den Juckreiz zu reduzieren.

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

Lynavoy darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Linerixibat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie Lynavoy einnehmen, wenn Sie möglicherweise gegen einen der Bestandteile **allergisch** sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lynavoy einnehmen, wenn Sie folgendes haben oder in der Vergangenheit hatten:

- eine stark eingeschränkte Leberfunktion.

Während Sie Lynavoy einnehmen

- Bei Ihnen kann **Durchfall** auftreten, was eine sehr häufige Nebenwirkung von Lynavoy ist (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen während der Einnahme von Lynavoy Durchfall auftritt, der Ihre täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Patienten mit Durchfall wird empfohlen, ausreichend Flüssigkeit zu trinken, um einer Dehydratation vorzubeugen.
 - Die Einnahme von Lynavoy kann die Konzentration von Leberenzymen (Proteinen) erhöhen, was ein Anzeichen für Leberprobleme sein kann. Ihr Arzt wird **Blutuntersuchungen** durchführen, um Ihre Leberfunktion zu überwachen, bevor Sie die Behandlung mit Lynavoy beginnen und anschließend auch regelmäßig während der Behandlung.
 - Vor und während der Behandlung kann Ihr Arzt auch Ihre Blutspiegel der Vitamine A, D, E und K sowie Ihre INR (*International Normalised Ratio*), die Ihr Blutungsrisiko misst, überprüfen.
- **Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen**, wenn Lynavoy für Sie nicht mehr geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Lynavoy nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da unbekannt ist, ob das Arzneimittel in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Einnahme von Lynavoy 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.

Informieren Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel, die Sie einnehmen, einschließlich:

- Arzneimittel, die als **gallensäurebindende Harze** bezeichnet werden (angewendet, um die Aufnahme von Gallensäuren aus dem Darm zu verringern), wie **Colestyramin**, **Colesevelam** oder **Colestipol**. Diese können die Wirksamkeit von Lynavoy reduzieren.
- Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, nehmen Sie Lynavoy mindestens **4 Stunden vor** oder **4 Stunden nach** der Einnahme eines gallensäurebindenden Harzes ein.
- Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Sie können **Ursodeoxycholsäure** („Urso“) einnehmen, während Sie Lynavoy einnehmen. Ihre Dosis muss normalerweise nicht geändert werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

- **Fragen Sie Ihren Arzt** oder Apotheker vor der Einnahme dieses Arzneimittels um Rat.

Lynavoy wurde bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht untersucht. Wenn Sie während der Behandlung mit Lynavoy schwanger werden

- **Informieren Sie Ihren Arzt.**

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Lynavoy in die menschliche Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob Sie während Ihrer Behandlung stillen können oder ob Sie das Stillen oder die Behandlung unterbrechen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Lynavoy Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Lynavoy enthält Natrium

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

3. Wie ist Lynavoy einzunehmen?

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.

Die empfohlene Dosis von Lynavoy beträgt eine 40-mg-Tablette zweimal täglich (eine morgens und eine abends).

Lynavoy ist eine Tablette zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser wie folgt:

- Nehmen Sie Lynavoy **auf nüchternen Magen** ein. Wasser dürfen Sie jederzeit nach Bedarf trinken (jedoch keine anderen Getränke).
- Warten Sie nach der Einnahme von Lynavoy etwa **30 Minuten, bevor Sie etwas essen oder trinken** (mit Ausnahme von Wasser).

Wenn Sie außerdem ein gallensäurebindendes Harz (wie Colestyramin, Colesevelam oder Colestipol) einnehmen müssen:

- Nehmen Sie es mindestens **4 Stunden vor** oder **4 Stunden nach** der Einnahme von Lynavoy ein (siehe auch „Einnahme von Lynavoy zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in Abschnitt 2).

Entfernen und schlucken Sie **nicht** den in der Flasche enthaltenen Trockenmittelbehälter (siehe „Wie Lynavoy aussieht und Inhalt der Packung“ in Abschnitt 6).

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

Wenn Sie zu viele Lynavoy-Tabletten eingenommen haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Die wahrscheinlichsten Auswirkungen einer zu hohen Menge Lynavoy sind Durchfall und Bauchschmerzen.

Wenn Sie die Einnahme von Lynavoy vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die versäumte Dosis ein, sobald Sie daran denken. Setzen Sie anschließend die Einnahme Ihrer Tablette zu den üblichen Zeiten wie gewohnt fort. Wenn Sie nicht sicher sind, was zu tun ist, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Lynavoy abbrechen

Nehmen Sie Lynavoy so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt. Brechen Sie die Einnahme nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhungen von Enzymen (Proteinen), die von der Leber gebildet werden (ALT, AST), durch Blutuntersuchungen festgestellt

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 Lynavoy aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Halten Sie die Flasche fest verschlossen und bewahren Sie sie im Umkarton auf, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche enthält einen Trockenmittelbehälter aus Kunststoff. Belassen Sie das Trockenmittel in der Flasche, um die Tabletten vor Feuchtigkeit zu schützen. Schlucken Sie das Trockenmittel nicht.

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur 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 Lynavoy enthält

- Der Wirkstoff ist Lincosäure. Jede Filmtablette enthält 40 mg Lincosäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose (E 460), Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (E 470b).
Tablettenüberzug: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol (E 1521), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Weitere Informationen zur Menge an Natrium in Lynavoy-Tabletten finden Sie unter „Lynavoy enthält Natrium“ in Abschnitt 2.

Wie Lynavoy aussieht und Inhalt der Packung

Lynavoy 40 mg Tabletten sind violette, runde, bikonvexe Filmtabletten, die auf einer Seite mit „GS 3JG“ gekennzeichnet sind.

Lynavoy ist in Flaschen mit kindergesichertem Verschluss erhältlich. Es ist in Flaschen mit 28 oder 60 Filmtabletten oder in Mehrfachpackungen mit 3 Flaschen mit je 60 Filmtabletten (180 Filmtabletten) erhältlich.

Die Flaschen enthalten einen Trockenmittelbehälter aus Kunststoff, um die Tabletten vor Feuchtigkeit zu schützen. Nach dem Öffnen der Flasche belassen Sie das Trockenmittel in der Flasche. Entfernen Sie das Trockenmittel nicht und schlucken Sie es nicht.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

Hersteller

Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland)
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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