

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Esmya 5 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 5 mg úlipristal asetat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Töflur.

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar 7 mm töflur merktar „ES5“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Úlipristal asetat er ætlað til meðferðar á meðalsvæsum til svæsum einkennum vöðvaæxlis í legi hjá fulltíða konum á barneignaraldri á undan aðgerð.

Úlipristal asetat er ætlað til meðferðar með hléum á meðalsvæsum til svæsum einkennum vöðvaæxlis í legi hjá fulltíða konum á barneignaraldri.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Meðferðin felst í einni 5 mg töflu einu sinni á dag í meðferðartímabilum sem vara allt að 3 mánuði hvert. Taka má töflurnar hvort sem er með eða án matar.

Aðeins skal hefja meðferð þegar tíðablæðingar eru hafnar:

-Fyrsta meðferðartímabil skal hefjast í fyrstu viku tíðablæðinga.

-Endurtekin meðferðartímabil skulu hefjast í fyrsta lagi í fyrstu viku annarra tíðablæðinga eftir að síðasta meðferðartímabili lýkur.

Meðferðarlæknirinn skal útskýra fyrir sjúklingi þörfina á hléum án meðferðar.

Endurtekin meðferð með hléum hefur verið rannsökuð með allt að fjórum meðferðartímabilum með hléum.

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt skal hann taka úlipristal asetat eins fljótt og unnt er. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn skal hann ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur einfaldlega halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

#### Sérstakir hópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er mælt með skammtaáætlun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Þar sem engar sérstakar rannsóknir liggja fyrir er ekki mælt með notkun úlipristal asetats hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi nema náð eftirlit sé haft með sjúklingnum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Börn*

Notkun úlipristal asetats á ekki við hjá börnum. Aðeins liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun úlipristal asetats hjá konum sem eru 18 ára og eldri.

## Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar skal gleypa með vatni.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjóstagjöf.

Blæðing frá kynfærum af óþekktum orsökum eða öðrum orsökum en vöðvaæxli í legi.

Leg-, legháls-, eggjastokka- eða brjóstakrabbamein.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Úlipristal asetat skal aðeins ávísa eftir nákvæma sjúkdómsgreiningu. Fyrirbyggja verður þungun áður en meðferð hefst. Ef grunur leikur á þungun áður en nýtt meðferðartímabil hefst skal framkvæma þungunarpróf.

#### Getnaðarvarnir

Ekki er mælt með samhliða notkun á töflum sem innihalda eingöngu prógestógen, lykkjum sem losa prógestógen eða samsettri getnaðarvörn til inntöku (sjá kafla 4.5). Þótt meirihluti kvenna sem taka meðferðarskammt af úlipristal asetati hafi ekki egglos er mælt með notkun getnaðarvarnar án hormónavirkni meðan á meðferð stendur.

#### Breytingar á legslímu

Úlipristal asetat hefur sérstök lyfhrif á legslímu:

Vefjabreytingar á legslímu kunna að koma fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með úlipristal asetati. Þessar breytingar eru afturkræfar eftir að meðferð lýkur.

Þessar vefjabreytingar eru vegna áhrifa lyfsins á prógesterónviðtaka, eða svonefndar PAEC-breytingar (e. Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes), og má ekki rugla saman við ofvöxt legslímu (endometrial hyperplasia) (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Að auki kann legslíman að þykkna meðan á meðferð stendur, en það gengur til baka.

Við endurtekna meðferðir með hléum er mælt með því að fylgst sé með legslímunni.

Þar á meðal er árleg ómskoðun eftir að tíðir byrja á ný eftir að meðferðarhléi lýkur.

Ef þykkun legslímu kemur fram og hjaðnar ekki eftir að tíðir byrja aftur í hléunum milli meðferða eða 3 mánuðum eftir að meðferð lýkur, og/eða breytinga á blæðingum verður vart (sjá eftirfarandi kafla um „Blæðingamynstur“) skal framkvæma rannsókn, þ.m.t. taka legslímusýni, til að útiloka aðrar undirliggjandi orsakir, svo sem meinsemd í legslímu.

Ef um ofvöxt (ekki afbrigðilegur (e. without atypia)) er að ræða er mælt með eftirliti samkvæmt hefðbundnum klínískum starfsvenjum (s.s. eftirfylgniheimsókn 3 mánuðum síðar). Ef um afbrigðilegan ofvöxt er að ræða skal fylgja hefðbundnum klínískum starfsvenjum við rannsókn og meðhöndlun.

Hvert meðferðartímabil skal ekki vara lengur en 3 mánuði þar sem hættan á neikvæðum áhrifum á legslímuna er óþekkt sé meðferð haldið áfram án hléa.

#### Blæðingamynstur

Upplýsa verður sjúklinginn um að úlipristal asetat dregur yfirleitt verulega úr tíðablæðingum eða leiðir til tíðateppu innan fyrstu 10 daga meðferðar. Haldi of miklar blæðingar áfram skal sjúklingurinn láta lækinn vita. Tíðir byrja almennt aftur innan 4 vikna frá lokum hvers meðferðartímabils.

Ef fram kemur breytt, viðvarandi eða óvænt mynstur blæðinga eftir að dregur úr blæðingum eða tíðateppa verður, svo sem millitíðablæðingar, við endurtekna meðferð með hléum ætti að auki að framkvæma rannsókn á legslímu, þ.m.t. að taka legslímusýni, til að útiloka aðrar undirliggjandi orsakir, svo sem meinsemd í legslímu.

Endurtekin meðferð hefur verið rannsökuð með allt að fjórum meðferðartímabilum með hléum.

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er búist við því að skert nýrnastarfsemi breyti brotthvarfi úlipristal asetats svo nokkru nemi. Þar sem engar sérstakar rannsóknir liggja fyrir er ekki mælt með notkun úlipristal asetats hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi nema náíð eftirlit sé haft með sjúklingnum (sjá kafla 4.2).

#### Skert lifrarstarfsemi

Gert er ráð fyrir því að skert lifrarstarfsemi breyti brotthvarfi úlipristal asetats, sem leiðir til aukinnar útsetningar (sjá kafla 5.2). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilfellum lifrarskaða og lifrabilunar. Meðan á meðferð stendur skal framkvæma lifrarpróf að minnsta kosti mánaðarlega. Auk þess er mælt með lifrarprófi 2-4 vikum eftir að meðferð er hætt. Ef sjúklingur er með einkenni sem benda til lifrarskaða (ógleði, uppköst, verkur í efri hægri fjórðungi kviðar, lystarleysi, þróttleysi, gula, o.s.frv.), skal tafarlaust gera rannsóknir á sjúklingi og framkvæma lifrarpróf. Sjúklingar sem fá gildi transamínasa > 2 sinnum efri eðlileg mörk meðan á meðferð með Esmya stendur skulu hætta meðferð og þeir skulu vera undir nánu eftirliti.

#### Samhliða meðferð

Ekki er mælt með samtímis gjöf miðlungs öflugra (t.d. erytrómýcíns, greipaldinsafa, verapamíls) og öflugra (t.d. ketókonasóls, rítónavírs, nefazódóns, ítrakónazóls, telitrómýcíns, klaritrómýcíns) CYP3A4 hemla og úlipristal asetats (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun úlipristal asetats og öflugra CYP3A4 virkja (t.d. rífampicíns, rífabútíns, karbamazepíns, oxkarbasepíns, fenýtóíns, fosfenýtóíns, fenóbarbítals, prímídóns, jóhannesarjurtar, efavírenz, nevirapíns, langtímanotkun á rítónavíri) (sjá kafla 4.5).

#### Astmasjúklingar

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá konum með alvarlegan astma sem ekki er stjórnað nægilega vel með sykurbarksterum til inntöku.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Hugsanleg áhrif annarra lyfja á úlipristal asetat:

##### *Hormónagetnaðarvarnir*

Úlipristal asetat er með sterabyggingu og hefur sértæk, aðallega hamlandi áhrif á prógesterónviðtaka. Því eru hormónagetnaðarvarnir og prógestógen líkleg til að draga úr verkun úlipristal asetats með samkeppnisverkun á prógesterónviðtaka. Þess vegna er ekki mælt með samhliða gjöf lyfja sem innihalda prógestógen (sjá kafla 4.4. og 4.6).

##### *CYP3A4 hemlar*

Eftir gjöf miðlungs öflugra CYP3A4 hemilsins erytrómýcínprópíónats (500 mg tvisvar á dag í 9 daga) hjá heilbrigðum kvenkyns sjálfboðaliðum jókst  $C_{max}$  úlipristal asetats 1,2-falt og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) 2,9-falt; AUC virks umbrotsefnis úlipristal asetats jókst 1,5-falt en  $C_{max}$  virka umbrotsefnisins minnkaði (0,52-föld breyting).

Eftir gjöf öflugra CYP3A4 hemilsins ketókonasóls (400 mg einu sinni á dag í 7 daga) hjá heilbrigðum kvenkyns sjálfboðaliðum jókst  $C_{max}$  úlipristal asetats 2-falt og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) 5,9-falt; AUC virks umbrotsefnis úlipristal asetats jókst 2,4-falt en  $C_{max}$  virka umbrotsefnisins minnkaði (0,53-föld breyting).

Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg fyrir gjöf úlipristal asetats hjá sjúklingum sem fá samhliða væga CYP3A4 hemla. Ekki er mælt með samtímis gjöf miðlungs öflugra eða öflugra CYP3A4 hemla og úlipristal asetats (sjá kafla 4.4).

### *CYP3A4 virkjar*

Gjöf öfluga CYP3A4 virkjans rífampicíni (300 mg tvisvar á dag í 9 daga) handa heilbrigðum kvenkyns sjálfboðaliðum dróg umtalsvert úr  $C_{max}$  og AUC fyrir úlipristal asetat og fyrir virka umbrotsefni þess um 90 % eða meira, ásamt því að helmingunartími úlipristal asetats lækkaði 2,2-falt, sem samsvarar u.þ.b. 10-faldri minnkun á útsetningu fyrir úlipristal asetat. Ekki er mælt með samhliða notkun úlipristal asetats og öflugra CYP3A4 virkja (t.d. rífampicíns, rífabútíns, karbamazepíns, oxkarbasepíns, fenýtóíns, fosfenýtóíns, fenóbarbítals, prímídóns, jóhannesarjurtar, efavírenz, nevirapíns, langtímanotkun á rítónavíri) (sjá kafla 4.4).

### *Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga*

Þegar úlipristal asetat (10 mg tafla) var gefið samhliða prótonpumpuhemlinum esómeprazol (20 mg daglega í 6 daga) lækkaði miðgildi  $C_{max}$  um u.þ.b. 65%,  $t_{max}$  seinkaði (frá miðgildinu 0,75 klst. í 1,0 klst.) og meðalgildi AUC hækkaði um 13%. Ekki er búist við að áhrif lyfja sem hækka sýrustig í maga á lyfjahvörf hafi klínískt gildi fyrir daglega gjöf úlipristal asetat taflna.

### Hugsanleg áhrif úlipristal asetats á önnur lyf:

#### *Hormónagetnaðarvarnir*

Úlipristal asetat kann að hafa áhrif á verkun hormónagetnaðarvarna (getnaðarvarnarlyfja sem eru aðeins með prógestógeni, getnaðarvarna sem losa prógestógen eða samsettra getnaðarvarna til inntöku) og prógestógens sem er gefið af öðrum ástæðum. Því er ekki mælt með samhliða gjöf lyfja sem innihalda prógestógen (sjá kafla 4.4. og 4.6). Lyf sem innihalda prógestógen skal ekki taka innan 12 daga frá lokum meðferðar með úlipristal asetati.

#### *P-gp hvarfefni*

Upplýsingar sem fengist hafa *in vitro* gefa til kynna að úlipristal asetat kunni að vera hemill á P-gp í þeim styrkleika sem skiptir máli fyrir klíníska verkun í vegg meltingarfæra við frásog. Samtímis gjöf á úlipristal asetati og P-gp hvarfefni hefur ekki verið rannsökuð og ekki er hægt að útiloka milliverkun. Niðurstöður *in vivo* benda til þess að úlipristal asetat (gefið sem stök 10 mg tafla) 1,5 klst. áður en hvarfefni P-gp, fexófenadín er gefið (60 mg) hafi engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf fexófenadíns. Því er mælt með að samhliða gjöf á úlipristal asetati og hvarfefnum P-gp (t.d. dabigatran etexílati, dígoxíni og fexófenadíni) fari fram með a.m.k. 1,5 klst. millibili.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Getnaðarvarnir hjá konum

Úlipristal asetat er líklegt til að hafa óæskilega milliverkun við töflur sem innihalda eingöngu prógestógen, getnaðarvarnir sem losa prógestógen eða samsettar getnaðarvarnir til inntöku og því er ekki mælt með samhliða notkun. Þótt meirihluti kvenna sem taka meðferðarskammt af úlipristal asetati hafi ekki egglos er mælt með notkun getnaðarvarnar án hormónavirkni meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Meðganga

Frábending er gegn úlipristal asetati á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun úlipristal asetats hjá þunguðum konum. Þótt ekki hafi orðið vart neinna vansköpunaráhrifa liggja ekki fyrir nægilegar upplýsingar úr dýrarannsóknunum til að skera úr um eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar úr dýrarannsóknunum hafa sýnt útskilnað úlipristal asetats í mjólk (sjá nánar í kafla 5.3). Úlipristal asetat skilst út í móðurmjólk hjá mönnum. Áhrif þess á nýbura/ungbörn hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbörn. Frábending er gegn úlipristal asetati við brjóstgjöf (sjá kafla 4.3 og 5.2).

## Frjósemi

Meirihluti kvenna sem taka meðferðarskammt af úlipristal asetati hafa ekki egglos, en frjósemi þegar fleiri en einn skammtur af úlipristal asetati er tekinn hefur ekki verið rannsökuð.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Úlipristal asetat kann að hafa minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, því vægt sundl hefur komið fram eftir inntöku úlipristal asetats.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggislýsingar

Öryggi úlipristal asetats hefur verið metið hjá 1053 konum með vöðvaexli í legi sem fengu 5 mg eða 10 mg af úlipristal asetati í III. stigs rannsóknum. Algengasta verkunin sem kom fram í klínískum rannsóknum var tíðateppa (79, 2%), sem er talin ákjósanleg útkoma fyrir sjúklingana (sjá kafla 4.4). Algengasta aukaverkunin var hitakóf. Mikill meirihluti aukaverkana voru vægar eða miðlungsalvarlegar (95,0%), leiddu ekki til þess að hætt var að taka lyfið (98,0%) og gengu til baka af sjálfu sér.

Hjá þessum 1053 konum hefur öryggi endurtekinna meðferðartímabila með hléum (hvert um sig ekki lengra en 3 mánuðir) verið metið hjá 551 konu með vöðvaexli í legi sem fékk meðferð með 5 eða 10 mg af úlipristal asetati í tveimur III. stigs rannsóknum (þ. á m. 446 konum sem fengu fjögur meðferðartímabil með hléum en þar af fengu 53 átta meðferðartímabil með hléum) og var sýnt fram á svipað öryggi og við eitt meðferðartímabil.

#### Samantekt á aukaverkunum í töflu

Á grundvelli samandreginna gagna úr fjórum III. stigs rannsóknum á sjúklingum með vöðvaexli í legi sem voru meðhöndlaðir í 3 mánuði hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum. Aukaverkanirnar sem eru taldar upp hér að neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir á 1. meðferðartímabili				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			Lyfjaofnæmi*		
Geðræn vandamál			Kvíði Tilfinningaröskun		
Taugakerfi		Höfuðverkur*	Sundl		
Eyru og völundarhús		Svimi			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Blóðnasir	
Meltingarfæri		Kviðverkir Ógleði	Munnþurrkur Hægðatregða	Meltingartruflanir Vindgangur	
Húð og undirhúð		Þrymlabólur	Hárlos** Húðþurrkur Ofsviti		Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkir í stoðkerfi	Bakverkir		
Nýru og þvagfæri			Þvagleki		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa Þykkun legslímu*	Hitakóf* Verkur í grindarholi Blóðrur í eggjastokkum* Eymsli/verkur í brjóstum	Legblæðingar* Millitíðablæðingar Útferð Óþægindi í brjóstum	Rifin blaðra í eggjastokki* Þroti í brjóstum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta	Bjúgur Magnleysi		
Rannsókná-niðurstöður		Þyngdaraukning	Aukið kólesteról í blóði Aukin þrigglýseríð í blóði		

\* sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“

\*\* Orðrétt hugtak yfir vægt hárlós sem notast er við hér er „hárlos“ („alopecia“)

Þegar endurteknu meðferðartímabilin voru borin saman kom fram að tíðni aukaverkana í heildina var lægri á síðari meðferðartímabilum en á hinu fyrsta og að hver aukaverkun kom sjaldnar fyrir eða hélst í sama tíðniflokki (að undanskildum meltingartruflunum sem flokkaðar voru sem sjaldgæfar á 3. meðferðartímabili vegna tilviks hjá einum sjúklingi).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Þykkun legslímu*

Hjá 10-15% sjúklinga kom fram þykkun legslímu (> 16 mm með ómskoðun eða segulómum (MRI) í lok meðferðar) við notkun úlipristal asetats við lok fyrsta þriggja mánaða meðferðartímabilsins. Á síðari meðferðartímabilum kom þykkun legslímu sjaldnar fram (4,9% í lok annars meðferðartímabils

og 3,5% sjúklinga í lok þess fjórða). Þykknun legslímu hjaðnar þegar meðferð er hætt og tíðir byrja aftur.

Auk þess kunna að koma fram afturkræfar PAEC-breytingar á legslímu, sem eru annars eðlis en þykknun legslímu (endometrial hyperplasia). Séu legnáms- eða legslímusýni send í vefjaskoðun skal upplýsa meinafræðinginn um að sjúklingurinn hafi tekið úlipristal asetat (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### *Hitakóf*

Greint var frá hitakófum hjá 8,1% sjúklinga en tíðnin var mismunandi milli rannsókna. Í rannsókninni með virku samanburðarlyfi var tíðnin 24% (10,5% miðlungs mikil til alvarleg) fyrir úlipristal asetat og 60,4% (39,6% miðlungs mikil til alvarleg) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með leuprorelín. Í lyfleysurannsókninni var tíðni hitakófa 1,0% fyrir úlipristal asetat og 0% fyrir lyfleysu. Á fyrsta þriggja mánaða meðferðartímabilinu í tveimur langtíma III. stigs klínísku rannsóknunum var tíðnin fyrir úlipristal asetat 5,3% fyrir það fyrra og 5,8% fyrir það síðara.

#### *Lyfjaofnæmi*

Tilkynnt var um einkenni lyfjaofnæmis svo sem útbreiddan bjúg, kláða, útbrot, bólgu í andliti eða ofsakláða hjá 0,4% sjúklinga í III. stigs rannsóknum.

#### *Höfuðverkur*

Greint var frá vægum eða miðlungsmiklum höfuðverk hjá 5,8% sjúklinga.

#### *Blöðrur í eggjastokkum*

Starfrænar blöðrur í eggjastokkum (e. functional ovarian cysts) komu fram í og eftir meðferð hjá 1,0% sjúklinga en í flestum tilfellum hurfu þær af sjálfu sér innan nokkurra vikna.

#### *Legblæðingar*

Sjúklingar með miklar tíðablæðingar vegna vöðvaæxlis í legi eiga á hættu að fá óhóflegar blæðingar, sem kann að krefjast inngripa skurðlæknis. Greint hefur verið frá nokkrum slíkum tilfellum meðan á meðferð með úlipristal asetati stóð eða innan 2-3 mánaða frá því að úlipristal asetat meðferð lauk.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## **4.9 Ofskömmun**

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um ofskömmun úlipristal asetats.

Stakir skammtar allt að 200 mg og 50 mg dagskammtar í 10 daga samfleytt voru gefnir takmörkuðum fjölda sjúklinga og ekki var tilkynnt um neinar alvarlegar aukaverkanir.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Kynhormónar og lyf með mótandi áhrif á kynfæri, andprógestógen. ATC flokkur: G03XB02.

Úlipristal asetat er samtengt lyf til inntöku sem hefur sértæk áhrif á prógesterónviðtaka, sem lýsa sér í blokkandi áhrifum á verkun prógesteróns í tilteknum vefjum.

#### Verkunarháttur

Úlipristal asetat hefur bein áhrif á legslímuna.



Úlipristal asetat verkar með beinum hætti á vöðvaæxli í legi með því að minnka þau með hömlun á frumufjölgun og innleiðslu á stýrðum frumudauða (apoptosis).

### Lyfhrif

#### Legslíma

Þegar dagleg gjöf 5 mg skammts hefst í tíðahring ljúka flestir þátttakendur (þ.m.t. sjúklingar með hnúta í legi (myoma)) fyrstu tíðablæðingu en hafa ekki aftur tíðir fyrr en eftir að meðferð er hætt. Þegar meðferð með úlipristal asetat er hætt hefjast tíðahringir almennt aftur innan 4 vikna.

Hin beina verkun á legslímuna leiðir til sértækra vefjabreytinga sem nefnast PAEC. Yfirleitt lýsir þetta sér í óvirkri legslímu sem vex dauflaga en þetta tengist ósamhverfum vexti uppistöðuvefjar (stroma) og legslímu, sem leiðir til víkkaðra blóðrulkra kirtla ásamt estrógen- (mítósu-) og prógestín- (seytingar-) áhrifum á legslímuna. Slíkt mynstur hefur komið fram hjá u.þ.b. 60% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með úlipristal asetati í 3 mánuði. Þessar breytingar eru afturkræfar eftir að meðferð lýkur. Ekki má rugla þessum breytingum saman við þykkun legslímu (endometrial hyperplasia).

Um 5% sjúklinga á barneignaraldri sem fá miklar tíðablæðingar eru með þykkari legslímu en 16 mm. Hjá um 10-15% sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með úlipristal asetati kann legslíman að þykkna (> 16 mm) á fyrsta þriggja mánaða meðferðartímabilinu. Við endurtekna meðferð kom þykkun legslímu sjaldnar fram (4,9% sjúklinga eftir annað meðferðartímabilið og 3,5% eftir fjórða meðferðartímabilið). Þykkunin hverfur eftir að meðferð er hætt og tíðir eiga sér stað. Hjaðni þykkun legslímunnar ekki þegar tíðir byrja aftur eða 3 mánuðum eftir að meðferð lýkur kann að vera þörf á að rannsaka þetta í samræmi við venjulegar klínískar starfsvenjur til að útiloka aðrar undirliggjandi orsakir.

### Heiladingull

5 mg dagskammtur af úlipristal asetat hamlar egglosi hjá meirihluta sjúklinga, eins og við er að búast þegar prógesterónmagni er haldið í u.þ.b. 0,3 ng/ml.

5 mg dagskammtur af úlipristal asetati bælir niður magn eggbússtýrihormóna (FSH) en þéttni estradíóls í sermi er haldið í sem samsvarar miðjum eggbúsfasa (e. mid-follicular range) hjá meirihluta sjúklinga og er svipuð og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Úlipristal asetat hefur ekki áhrif á sermisþéttni TSH, ACTH eða prolaktíns.

### Verkun og öryggi

#### Notkun á undan aðgerð:

Verkun fastra skammta af úlipristal asetat, 5 mg og 10 mg einu sinni á dag, var metin í tveimur III. stigs, tvíblindum, 13 vikna slembirannsóknnum á sjúklingum með mjög miklar tíðablæðingar sem tengdust vöðvaæxli í legi. Rannsókn 1 var tvíblind lyfleysurannsókn. Sjúklingar í þessari rannsókn urðu að hafa blóðskort í byrjun rannsóknar (Hb < 10,2 g/dl) og allir sjúklingar áttu að taka inn járn 80 mg Fe<sup>++</sup> auk rannsóknarlyfsins. Í rannsókn 2 voru 3,75 mg af virka samburðarlyfinu leuprorelin gefin einu sinni í mánuði með inndælingu í vöðva. Í rannsókn 2 var tvílyfleysuaðferð beitt til að viðhalda blinduninni. Í báðum rannsóknnum var blóðmissir vegna tíðablæðinga metinn með PBAC-aðferðinni (Pictorial Bleeding Assessment Chart). Stigafjöldi >100 á PBAC-kvarðanum á fyrstu 8 dögum tíða telst óhóflegur blóðmissir.

Í rannsókn 1 kom fram tölfræðilega marktækur munur á minnkun blóðmissis við tíðablæðingar í vil sjúklingum sem fengu meðferð með úlipristal asetati samanborið við lyfleysu (sjá töflu 1 hér að neðan), sem leiddi til hraðari og skilvirkari leiðréttingar á blóðskorti en með járninu einu saman. Auk þess minnkaði stærð hnúta í legi (myoma) meira hjá sjúklingum sem fengu meðferð með úlipristal asetati, samkvæmt mati með segulómun.

Í rannsókn 2 var minnkun á blóðmissi við tíðablæðingar sambærileg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með úlipristal asetati og með örva loshormóns gónadótrópíns (leuprorelín). Hjá flestum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með úlipristal asetati hættu blæðingar innan fyrstu viku meðferðar (tíðateppa).

Stærð þriggja stærstu hnúta í legi var metin með ómskoðun í lok meðferðar (viku 13) og í 25 vikur til viðbótar án meðferðar hjá sjúklingum sem fóru hvorki í legnám né leghnútsnám (myomectomy).

Almennt hélst minnkun hnúta á þessu eftirfylgnitímabili hjá sjúklingum sem voru upprunalega meðhöndlaðir með úlipristal asetati en nokkur endurvöxtur átti sér stað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með leuprorelín.

Tafla 1: Niðurstöður mats á aðalviðmiðum og völdum aukaviðmiðum verkunar í III. stigs rannsóknum

Þáttur	Rannsókn 1			Rannsókn 2		
	Lyfleysa N=48	Úlipristal asetat 5 mg/dag N=95	Úlipristal asetat 10 mg/dag N=94	Leuprorelín 3,75 mg/mán uði N=93	Úlipristal asetat 5 mg/dag N=93	Úlipristal asetat 10 mg/dag N=95
<b>Tíðablæðingar</b>						
PBAC-miðgildi í upphafi	376	386	330	297	286	271
Miðgildi breytingar í 13. viku	-59	<b>-329</b>	<b>-326</b>	-274	-268	-268
Sjúklingar með <b>tíðateppu</b> í 13. viku	3 (6,3%)	<b>69</b> <b>(73,4%)<sup>1</sup></b>	<b>76</b> <b>(81,7%)<sup>2</sup></b>	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
<b>Sjúklingar sem voru komnir með eðlilegar blæðingar (PBAC &lt; 75) í 13. viku</b>	9 (18,8%)	<b>86</b> <b>(91,5%)<sup>1</sup></b>	<b>86</b> <b>(92,5%)<sup>1</sup></b>	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Miðgildi breytingar á <b>stærð leghnúta (myoma)</b> frá upphafi rannsóknar til 13. viku <sup>a</sup>	+3,0%	<b>-21,2%<sup>3</sup></b>	<b>-12,3%<sup>4</sup></b>	-53,5%	-35,6%	-42,1%

<sup>a</sup> Í rannsókn 1 var breyting frá upphafsgildi á heildarstærð hnúta í legi mæld með segulómun. Í rannsókn 2 var breytingin á stærð þriggja stærstu hnútanna mæld með ómskoðun. Feitletruð gildi í skyggðum reitum merkja að marktækur munur var í samanburði milli úlipristal asetats og viðmiðunarlyfsins. Þessi munur var ávallt úlipristal asetati í vil.

P gildi: <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

#### Endurtekin notkun með hléum:

Virgni endurtekinna meðferðartímabila með föstum daglegum 5 mg eða 10 mg skömmtum af úlipristal asetati var metin í tveimur þriðja stigs rannsóknum á allt að fjórum þriggja mánaða meðferðartímabilum með hléum hjá sjúklingum með miklar tíðablæðingar sem tengdust vöðvaæxlum í legi. Rannsókn 3 var opin rannsókn á úlipristal asetati 10 mg þar sem hverri þriggja mánaða meðferð var fylgt eftir með 10 daga tvíblindri meðferð með prógestíni eða lyfleysu. Rannsókn 4 var slembiröðuð, tvíblind, klínísk rannsókn á úlipristal asetati 5 eða 10 mg.

Rannsóknir 3 og 4 sýndu virkni í að hemja einkenni vöðvaæxlis í legi (t.d. blæðingar úr legi) og minnka stærð æxlis eftir 2 og 4 meðferðartímabil.

Í rannsókn 3 hefur verið sýnt fram á virkni meðferðar við > 18 mánaða endurtekna meðferð með hléum (4 meðferðartímabil með 10 mg á dag); 89,7% sjúklinga voru með tíðateppu við lok 4. meðferðartímabils.

Í rannsókn 4 voru 61,9% sjúklinga (5 mg skammtur,  $p=0,032$ ) og 72,7% sjúklinga (10 mg skammtur,  $p=0,032$ ) með tíðateppu við lok 1. og 2. meðferðartímabils samanlagt; 48,7% og 60,5% voru með tíðateppu eftir öll fjögur meðferðartímabilin samanlagt (5 mg skammtur og 10 mg skammtur, í þeirri röð,  $p=0,027$ ). Við lok 4. meðferðartímabils voru annars vegar 158 (69,6%) sjúklingar og hins vegar 164 (74,5%) sjúklingar metnir vera með tíðateppu, með annars vegar 5 mg skammt og hins vegar 10 mg skammt ( $p=0,290$ ).

Tafla 2: Niðurstöður mats á aðalviðmiðum og völdum aukaviðmiðum verkunar í III. stigs langtímarannsóknum

Þáttur	Eftir 2. meðferðartímabil (tvisvar sinnum 3 meðferðarmánuðir)			Eftir 4. meðferðartímabil (fjórum sinnum 3 meðferðarmánuðir)		
	Rannsókn 3 <sup>a</sup>	Rannsókn 4		Rannsókn 3	Rannsókn 4	
Sjúklingar sem byrja á meðferðartímabili 2 eða 4	<b>10 mg/ dag</b> N=132	<b>5 mg/ dag</b> N=213	<b>10 mg/ dag</b> N=207	<b>10 mg/ dag</b> N=107	<b>5 mg/ dag</b> N=178	<b>10 mg/ dag</b> N=176
Sjúklingar með tíðateppu <sup>b, c</sup>	N=131	N=205	N=197	N=107	N=227	N=220
	116 (88,5%)	152 (74,1%)	162 (82,2%)	96 (89,7%)	158 (69,6%)	164 (74,5%)
Sjúklingar með reglulegar blæðingar <sup>b, c, d</sup>	Á ekki við	N=199	N=191	Á ekki við	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
				-72,1%	-71,8%	-72,7%
Miðgildi breytingar á stærð leghnúta (myoma) í upphafi	-63,2%	-54,1%	-58,0%			

<sup>a</sup> Mat á 2. meðferðartímabili samsvarar 2. meðferðartímabili auk einna tíðablæðinga.

<sup>b</sup> Ef gildi vantaði hjá sjúklingum voru þeir útilokaðir frá greiningunni.

<sup>c</sup> N og % taka með sjúklinga sem hættu í meðferð

<sup>d</sup> Reglulegar blæðingar voru skilgreindar sem engin tilvik mikilla blæðinga og að hámarki 8 daga blæðingar (að undanskildum dögum með blettablæðingum) á síðustu tveimur mánuðum meðferðartímabils.

Í öllum III. stigs rannsóknum, þ.m.t. rannsóknum með endurteknum meðferðum með hléum, komu fram samtals 7 tilfelli ofvaxtar hjá 789 sjúklingum með fullnægjandi sýni (0,89%). Hjá miklum meirihluta sjúklinga fór legslímuhimnan aftur í eðlilegt horf þegar tíðablæðingar hófust að nýju í meðferðarhléum. Tíðni ofvaxtar jókst ekki með endurteknum meðferðartímabilum, þ.m.t. gögn um 340 konur sem fengu allt að 4 meðferðartímabil með 5 eða 10 mg af úlipristal asetati og takmörkuð gögn um 43 konur sem fengu allt að 8 meðferðartímabil með 10 mg af úlipristal asetati. Tíðnin sem fram kom er í samræmi við samanburðarhópa og algengi sem heimildir greina frá hjá konum fyrir tíðahvörf sem eru með einkenni, í þessum aldurshópi (meðalaldur 40 ár).

## Börn

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

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Eftir inntöku staks 5 eða 10 mg skammts frásogast úlipristal asetat hratt, með  $C_{max}$  við  $23,5 \pm 14,2$  ng/ml og  $50,0 \pm 34,4$  ng/ml u.þ.b. 1 klst. eftir inntöku og  $AUC_{0-\infty}$  við  $61,3 \pm 31,7$  ng.klst./ml og  $134,0 \pm 83,8$  ng.klst./ml, í sömu röð. Úlipristal asetat umbreytist hratt í lyfjafræðilega virkt umbrotsefni með  $C_{max}$  við  $9,0 \pm 4,4$  ng/ml og  $20,6 \pm 10,9$  ng/ml, einnig u.þ.b. 1 klst. eftir inntöku, og með  $AUC_{0-\infty}$  við  $26,0 \pm 12,0$  ng.klst./ml og  $63,6 \pm 30,1$  ng.klst./ml, í sömu röð.

Þegar úlipristal asetat (30 mg tafla) var gefið samhliða fiturikum morgunverði lækkaði meðalgildi  $C_{max}$  um u.þ.b. 45%,  $t_{max}$  seinkaði (frá miðgildinu 0,75 klst. í 3 klst.) og meðalgildi  $AUC_{0-\infty}$  hækkaði um 25% samanborið við gjöf á fastandi maga. Svipaðar niðurstöður fengust um virka ein-N-afmetýleraða umbrotsefnið. Ekki er búist við að þessi áhrif matar á lyfjahvörf hafi klínískt gildi fyrir daglega gjöf úlipristal asetat taflna.

### Dreifing

Úlipristal asetat binst í afar miklum mæli (>98%) við plasmaprótein, þ.m.t. albúmín, alfa-1-sýru-glykóprótein, eðlisþungt fituprótein og eðlislétt fituprótein.

Úlipristal asetat og virka ein-N-afmetýleraða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk og er meðal  $AUC$ -hlutfall úlipristal asetats milli brjóstamjólkur og plasma  $0,74 \pm 0,32$ .

### Umbrot/Brotthvarf

Úlipristal asetat breytist auðveldlega í ein-N-afmetýleruð og svo tví-N-afmetýleruð umbrotsefni sín. Upplýsingar sem fengist hafa *in vitro* gefa til kynna að þessi umbrot verði fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm-samensímsins (isoform) P450 3A4 (CYP3A4). Helsta brotthvarfsleiðin er með saur og minna en 10% útskilst með þvagi. Lokahelmingunartími úlipristal asetats í plasma eftir stakan 5 eða 10 mg skammt er áætlaður um 38 klst. og úthreinsun þegar lyfið er tekið inn (CL/F) er um 100 l/klst.

Upplýsingar sem fengist hafa *in vitro* gefa til kynna að úlipristal asetat og virkt umbrotsefni þess hamli ekki CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 eða innleiði CYP1A2 í þeim styrkleika sem skiptir máli fyrir klíníska verkun. Þannig er gjöf úlipristal asetats ólíkleg til að breyta úthreinsun lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Upplýsingar sem fengist hafa *in vitro* gefa til kynna að úlipristal asetat og virkt umbrotsefni þess séu ekki P-gp (ABCB1) hvarfefni.

### Sérstakir hópar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum úlipristal asetats hjá konum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Vegna umbrotsins fyrir tilstilli CYP er búist við því að skert lifrarstarfsemi breyti brotthvarfi Esmya, sem leiðir til aukinnar útsetningar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Flestar niðurstöður í almennum rannsóknum á eiturverkunum tengdust verkun lyfsins á prógesterónviðtaka (og, við meiri styrk, sykursteraviðtaka) og kom verkun gegn prógesteróni fram við útsetningu sem er álíka og meðferðarþéttni. Í 39 vikna rannsókn á makakíöpum (*Macaca fascicularis*) komu fram við litla skammta vefjabreytingar sem líktust PAEC.

Vegna verkunarháttar úlipristal asetats hefur það banvæn áhrif á fósturvísu hjá rottum, kanínum (þegar notaðir eru endurteknir skammtar stærri en 1 mg/kg), naggrísu og smáöpum. Öryggi fyrir fósturvísu manna er ekki þekkt. Þegar notaðir voru nægilega litlir skammtar til að viðhalda þungun hjá dýrategundunum varð ekki vart neinna vansköpunaráhrifa.

Rannsóknir á æxlun rottna við skammta sem veita útsetningu á sama bili og skammturinn fyrir menn hafa ekki leitt í ljós neinar vísbendingar um minnkaða frjósemi vegna úlipristal asetats hjá meðhöndluðum dýrum eða afkvæmum meðhöndlaðra kvenkyns dýra.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum (á rottum og músum) sýndu að úlipristal asetat hefur ekki krabbameinsvaldandi áhrif.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi  
Mannitól  
Kroskarmellósanatríum  
Talkúm  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið þynnurnar í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

ál/PVC/PE/PVDC eða ál/PVC/PVDC þynnupakkning.  
Pakkning með 28, 30 og 84 töflum.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/750/001  
EU/1/12/750/002  
EU/1/12/750/003  
EU/1/12/750/004  
EU/1/12/750/005

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23 febrúar 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. nóvember 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

DD/MM/ÁÁÁÁ

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Cenexi  
17, Rue de Pontoise  
FR-95520 Osny  
Frakklandi

Gedeon Richter Plc,  
1103 Budapest  
Gyömrői út 19-21  
Ungverjalandi

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

Ekki skal hefja nýja meðferð með Esmya, ekki heldur hjá sjúklingum sem fá meðferð með hléum og hafa lokið við meðferðarlotu.

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Áður en lyfið er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við þar til bætt yfirvald um innihald og snið fræðsluefnisins.

Við markaðssetningu og þar á eftir skal markaðsleyfishafi ganga úr skugga um að útvega öllum þeim sem ávísa Esmya og meinafræðingum sem greina sýni úr sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Esmya fræðsluefni.



Fræðsluefnið skal samanstanda af eftirfarandi atriðum:

- Fræðsluefni fyrir þá sem ávísa lyfinu (kvensjúkdómalækna) sem inniheldur eftirfarandi:
  - Fylgibréf
  - Samantekt á eiginleikum lyfs
  - Leiðbeiningar fyrir lækna varðandi ávísun á Esmya
- Fræðsluefni fyrir meinafræðinga sem inniheldur eftirfarandi
  - Leiðbeiningar fyrir meinafræðinga
  - USB-lykil eða geisladisk með myndum af stafrænum sýnidæmum (stafrænt safn sem inniheldur myndir í mikilli upplausn)
  - Samantekt á eiginleikum lyfs

Fræðsluefnið skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

#### Leiðbeiningar fyrir lækna varðandi ávísun lyfsins

- ítarlegar ráðleggingar varðandi meðhöndlun á þykknun legslímshúðar.
- áminningu varðandi áhrif úlipristal asetats á legslímuhimnuna.
- mikilvægi þess að láta meinafræðing vita að sjúklingar voru meðhöndlaðir með Esmya ef senda á vefjasýni/sýni úr skurðaðgerð til greiningar.
- ábendingin.
- skammtastærðir: 5 mg tafla einu sinni á dag í meðferðartímabilum sem vara allt að 3 mánuði hvert. Aðeins skal hefja meðferð þegar tíðablæðingar eru hafnar: Fyrsta meðferðartímabil skal hefjast í fyrstu viku tíðablæðinga, endurtekin meðferðartímabil skulu hefjast í fyrsta lagi í fyrstu viku annarra tíðablæðinga eftir að síðasta meðferðartímabili lýkur. Meðferðarlæknirinn skal útskýra fyrir sjúklingi þörfina á hléum án meðferðar.
- frábendingarnar: meðganga og brjóstgjöf, blæðingar frá kynfærum af óþekktum orsökum eða af öðrum orsökum en vegna vöðvaæxlis í legi, krabbamein í legi, krabbamein í eggjastokkum, leghálskrabbamein eða brjóstakrabbamein.
- engin gögn eru til um öryggi legslímu við samfellda meðferð sem er lengri en 3 mánuðir.
- nauðsyn þess að rannsaka samkvæmt hefðbundnu klínísku verklagi ef þykknun legslímshúðar er áfram til staðar þegar meðferð er hætt og tíðir byrjaðar aftur til að útiloka aðra undirliggjandi sjúkdóma.
- ráðlegging um reglulegt eftirlit til að fylgjast með legslímumni. Þar á meðal er árleg ómskoðun eftir að tíðir byrja á ný eftir að meðferðarhléi lýkur við endurtekna meðferð með hléum. Ef þykknun legslímu kemur fram og hjaðnar ekki eftir að tíðir byrja aftur í hléunum milli meðferða eða 3 mánuðum eftir að meðferð lýkur, og/eða breytinga á blæðingum verður vart, skal framkvæma rannsókn, þ.m.t. að taka legslímusýni, til að útiloka aðrar undirliggjandi orsakir, svo sem meinsemd í legslímu.

#### Fræðsluefni fyrir meinafræðinga

- lykiláhrif Esmya á breytingar á legslímhúð er tengjast prógesterónviðtaka (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC)) og hvernig þær eru frábrugðnar breytingum sem tengjast óhindruðu estrógeni
- samanburðargreining á PAEC, óhindruðu estrógeni og ofvexti í legslímhúð.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Esmya 5 mg töflur  
Úlipristal asetat

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg úlipristal asetat.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur  
30 töflur  
84 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið þynnurnar í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/750/001 28 töflur  
EU/1/12/750/002 84 töflur  
EU/1/12/750/003 30 töflur  
EU/1/12/750/004 28 töflur  
EU/1/12/750/005 84 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Esmya

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Esmya 5 mg töflur  
Úlipristal asetat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Esmya 5 mg töflur

Úlipristal asetat

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

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

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

#### 1. Upplýsingar um Esmya og við hverju það er notað

Esmya inniheldur virka efnið úlipristal asetat. Það er notað til meðferðar á miðlungs til alvarlegum einkennum vöðvaæxla í legi (oft kölluð leghnútar), sem eru góðkynja (ekki krabbameinsvaldandi) æxli í leginu.

Esmya er notað hjá fulltíða konum (eldri en 18 ára) fyrir tíðahvörf.

Hjá sumum konum geta vöðvaæxli í legi valdið miklum tíðablæðingum, verk í grindarholi (óþægindum í kvið) og þrýstingi á önnur líffæri.

Lyfið verkar með því að breyta virkni prógesteróns, sem er náttúrulegt hormón í líkamanum. Það er notað annaðhvort fyrir aðgerð á leghnútum eða til langtímameðferðar á leghnútum til að minnka þá, stöðva eða draga úr blæðingum og fjölga rauðum blóðkornum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Esmya

Þú þarft að hafa í huga að flestar konur hafa engar tíðablæðingar meðan á meðferðinni stendur og í nokkrar vikur eftir á.

#### Ekki má nota Esmya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir úlipristal asetati eða einhverju öðru innihaldsefni Esmya (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.
- ef þú ert með leggangablæðingar sem eru ekki af völdum vöðvaæxlis í legi.
- ef þú ert með krabbamein í legi, leghálsi, eggjastokkum eða brjósti.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

- Meðan á meðferðinni stendur verða gerð próf til að athuga lifrarstarfsemina að minnsta kosti mánaðarlega þá 3 mánuði sem meðferðin stendur yfir. Auk þess verður gert lifrarpróf til viðbótar 2-4 vikum eftir að meðferðinni er hætt. Ef þú færð einkenni sem tengjast lifrinni meðan á meðferðinni stendur eins og ógleði eða uppköst, mikla þreytu, gulu (gulur litur í augum eða



húð), dökkt þvag, kláða eða verk í efri hluta kviðar, skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn sem mun athuga lifrarstarfsemina.

- Ef þú ert á hormónagetnaðarvörn (t.d. getnaðarvarnartöflum, þ.e. „pillunni“) (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Esmya“) skaltu auk þess nota örugga sæðishindrandi getnaðarvörn (t.d. smokk) á meðan þú notar Esmya.
- Ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því áður en þú notar Esmya.
- Ef þú ert með alvarlegan astma kann að vera að meðferð með Esmya henti þér ekki. Þú skalt ræða þetta við lækinn.

Meðferð með Esmya leiðir yfirleitt til talsvert minni tíðablæðinga eða stöðvar þær jafnvel á fyrstu 10 dögum meðferðar. Hafir þú hins vegar áfram óhóflegar blæðingar skaltu segja læknum frá því. Blæðingarnar ættu almennt að byrja aftur innan 4 vikna eftir að meðferð með Esmya er hætt. Legslíman kann að þykkna eða breytast af völdum notkunar á Esmya. Þessar breytingar ganga til baka eftir að meðferð er stöðvuð og blæðingar byrja aftur.

### **Börn og unglingar**

Börn undir 18 ára aldri mega ekki nota Esmya vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun úlipristal asetats fyrir þennan aldurshóp.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Esmya**

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

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver þeirra lyfja sem eru talin upp hér fyrir neðan, því þessi lyf geta haft áhrif á Esmya eða orðið fyrir áhrifum af Esmya:

- Tiltekin lyf sem eru notuð til meðferðar á hjarta (t.d. dígoxín).
- Tiltekin lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir heilaslag og blóðtappa (t.d. dabigatran etexílat).
- Tiltekin lyf sem eru notuð til meðferðar á flogaveiki (t.d. fenýtóín, fosfenýtóín, fenóbarbítal, karbamazepín, oxkarbasepín, prímídón).
- Tiltekin lyf sem eru notuð til meðferðar á HIV-sýkingu (t.d. rítónavír, efavírenz, nevirápin).
- Lyf sem eru notuð til meðferðar á tilteknum bakteríusýkingum (t.d. rífampicín, telitrómýcín, klaritrómýcín, erýtrómýcín, rífabútín).
- Tiltekin lyf til meðferðar á sveppasýkingum (t.d. ketókonazól (nema hársápa) ítrakónazól).
- Jurtalyf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) sem eru notuð við þunglyndi eða kvíða.
- Tiltekin lyf sem eru notuð til meðferðar á þunglyndi (t.d. nefazódón).
- Tiltekin lyf sem eru notuð til meðferðar við háþrýstingi (t.d. verapamíl).

Esmya er líklegt til að draga úr verkun sumra hormónagetnaðarvarna. Auk þess eru hormónagetnaðarvarnir og prógestógen (t.d. norethindron eða levonorgestrel) líkleg til að draga úr verkun Esmya. Því er ekki mælt með notkun hormónagetnaðarvarna og þú skalt nota örugga sæðishindrandi getnaðarvörn, t.d. smokk, meðan á Esmya meðferð stendur.

### **Notkun Esmya með mat eða drykk**

Forðist neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með Esmya stendur.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað

Notaðu ekki Esmya ef þú ert þunguð. Notkun lyfsins á meðgöngu gæti haft áhrif á meðgönguna (ekki er vitað hvort Esmya getur skaðað barnið eða hvort það valdi fósturláti). Verðir þú þunguð meðan á Esmya meðferð stendur skaltu hætta strax að taka Esmya og hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Esmya er líklegt til að draga úr verkun sumra hormónagetnaðarvarna (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Esmya“).

Esmya berst í brjóstamjólk. Því skaltu ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Esmya.

### **Akstur og notkun véla**

Esmya kann að valda vægu sundli (sjá 4. kafla, „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ekki má aka eða nota vélar ef vart verður við slík einkenni.

## **3. Hvernig nota á Esmya**

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

Ráðlagður skammtur er ein 5 mg tafla á dag, í meðferðartímabilum sem vara allt að 3 mánuði hvert. Ef þér hefur verið ávísað nokkrum þriggja mánaða meðferðartímabilum af Esmya skaltu hefja hvert tímabil í fyrsta lagi við aðrar tíðablæðingar eftir að síðasta meðferðartímabili lýkur.

Þú skalt ávallt byrja að nota Esmya innan fyrstu viku tíðahrings.

Töfluna skal gleypa með vatni og má taka með eða án matar.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Reynslan af Esmya þegar nokkrir skammtar eru teknir í einu er takmörkuð. Engar tilkynningar hafa verið um alvarlegar skaðlegar verkanir af því að taka nokkra skammta af lyfinu í einu. Samt sem áður skal í slíkum tilvikum leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef tekinn er stærri skammtur af Esmya en mælt er fyrir um.

### **Ef gleymist að taka Esmya**

Ef þú gleymir að taka skammt í allt að 12 klst. skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því. Ef þú gleymir að taka skammt í meira en 12 klst. skaltu sleppa töflunni sem gleymdist og taka aðeins eina töflu eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Esmya**

Esmya skal taka daglega samfelld í allt að 3 mánaða meðferðartímabilum. Hættu ekki að taka töflurnar á hverju meðferðartímabili án þess að ráðfæra þig við lækinn, jafnvel þótt þér líði betur, því einkennin geta tekið sig upp aftur síðar.

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

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

Hætta skal notkun Esmya og hafa tafarlaust samband við lækinn ef fram koma einhver af eftirfarandi einkennum: bólga í andliti, tungu eða hálsi; erfiðleikar við að kyngja; ofsakláði og öndunarerfiðleikar. Þetta eru hugsanleg einkenni ofsabjúgs (tíðni ekki þekkt).

**Mjög algengar** (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) aukaverkanir:

- minni eða engar tíðablæðingar (tíðateppa)
- þykkun legslímu.

**Algengar** (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) aukaverkanir:

- höfuðverkur
- svimi
- magaverkur, ógleði

- þrymlabólur
- vöðva- og beinverkir (verkir í stoðkerfi og stoðvef)
- blöðrur í eggjastokkum, eymсли/verkir í brjóstum, verkir neðarlega í kviðnum (í grindarholi)
- hitakóf
- þreyta
- þyngdaraukning

**Sjaldgæfar** (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100) aukaverkanir:

- lyfjaofnæmi
- kvíði
- skapsveiflur
- svimi
- munnþurrkur, hægðatregða
- hárlós, húðþurrkur, aukin svitamyndun
- bakverkir
- þvagleki
- blæðingar úr legi, útferð úr leggöngum, óeðlilegar blæðingar úr leggöngum
- óþægindi í brjóstum
- bólga vegna vökvásöfnunar (bjúgur)
- þröttleysi (asthenia)
- aukið kólesteról í blóði kemur fram í blóðprufum, aukin blóðfita (þríglýseríð) kemur fram í blóðprufum.

**Mjög sjaldgæfar** (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000) aukaverkanir:

- blóðnasir
- meltingartregða, þemba
- rifin blaðra í eggjastokkum
- þroti í brjóstum.

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Esmya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið þynnuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Esmya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er úlipristal asetat. Ein tafla inniheldur 5 mg úlipristal asetat.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, mannítól, kroskarmellósanatríum, talkúm og magnesíumsterat.

**Lýsing á útliti Esmya og pakkningastærðir**

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar, kúptar 7 mm töflur merktar með kóðanum „ES5“ á annarri hliðinni. Það er fánanlegt í ál/PVC/PE/PVDC þynnupakkningum í öskjum sem innihalda 28, 30 og 84 töflur eða ál/PVC/PVDC þynnupakkningum í öskjum sem innihalda 28 og 84 töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

**Framleiðandi**

Cenexi  
17 rue de Pontoise  
F-95520 Osny  
Frakkland

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungverjaland

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

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.