

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Esmya 5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg ulipristalacetátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela až sivobiela okrúhla bikonvexná tableta s veľkosťou 7 mm a vyrytým kódom „ES5“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ulipristalacetát je určený na predoperačnú liečbu stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku.

Ulipristalacetát je určený na intermitentnú liečbu stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba sa skladá z jednej 5 mg tablety, ktorá sa užíva raz denne počas liečebných cyklov, s dĺžkou každého najviac 3 mesiace. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Liečba sa má začať, len keď dôjde k menštruácii:

- Prvý liečebný cyklus má začať v prvý týždeň menštruácie.
- Opakované liečebné cykly majú začať najskôr počas prvého týždňa druhej menštruácie po dokončení predchádzajúceho liečebného cyklu.

Ošetrojúci lekár má pacientke objasniť nutnosť intervalov bez liečby.

Opakovaná intermitentná liečba bola študovaná počas 4 oddelených liečebných cyklov.

Ak pacientka vynechá niektorú dávku, má ulipristalacetát užiť čo najskôr. Ak sa mala vynechaná dávka užiť pred viac ako 12 hodinami, pacientka nemá užiť vynechanú dávku, ale má pokračovať v zvyčajnom režime dávkovania.

Osobitné skupiny pacientok

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa žiadna úprava dávky neodporúča. Keďže sa neuskutočnili žiadne konkrétne štúdie, pacientkam so závažnou poruchou funkcie obličiek sa ulipristalacetát neodporúča, pokiaľ tieto pacientky nie sú dôkladne sledované (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie ulipristalacetátu sa netýka detí a dospelých. Bezpečnosť a účinnosť ulipristalacetátu bola preukázaná len u žien vo veku od 18 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa majú zapíjať vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

Genitálne krvácanie neznámej etiológie alebo z iných dôvodov, ako sú myómy maternice.

Rakovina maternice, krčka maternice, vaječníkov alebo prsníkov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ulipristalacetát možno predpísať až po starostlivom stanovení diagnózy. Pred začatím liečby sa musí zabrániť gravidite. Ak budete mať pred začatím nového liečebného cyklu podozrenie na tehotenstvo, je nutné vykonať tehotenský test.

Antikoncepcia

Súčasné užívanie tabliet obsahujúcich len progestagén, používanie vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho progestagén alebo užívanie kombinovaných perorálnych antikoncepčných tabliet sa neodporúča (pozri časť 4.5). Hoci väčšina žien užívajúcich terapeutickú dávku ulipristalacetátu má anovuláciu, počas liečby sa odporúča nehormonálna antikoncepčná metóda.

Zmeny endometria

Ulipristalacetát má špecifický farmakodynamický účinok na endometrium:

U pacientok liečených ulipristalacetátom možno pozorovať zmeny v histológii endometria. Tieto zmeny sú po ukončení liečby reverzibilné.

Tieto histologické zmeny sa označujú ako „zmeny endometria súvisiace s modulátorom receptora progesterónu“ (PAEC) a nemajú sa zamieňať s hyperpláziou endometria (pozri časti 4.8 a 5.1).

Ďalej sa v priebehu liečby môže vyskytnúť reverzibilný nárast hrúbky endometria.

Pri opakovanej intermitentnej liečbe sa odporúča zaistiť periodické sledovanie endometria. To zahŕňa každoročné vykonanie ultrazvuku po obnove menštruácie v priebehu obdobia bez liečby. Ak je pozorované zhrubnutie endometria po obnovení menštruácie v priebehu období bez liečby alebo viac ako 3 mesiace po ukončení liečebných cyklov, a/alebo dochádza k zmenám charakteru krvácania (pozri časť „Charakter krvácania“ nižšie), má byť vykonané vyšetrenie, vrátane biopsie endometria, aby sa vylúčili iné základné ochorenia, vrátane malignít endometria.

V prípade výskytu hyperplázie (bez atypických znakov) sa odporúča sledovanie podľa zásad bežnej klinickej praxe (napr. následná kontrola o 3 mesiace). V prípade atypickej hyperplázie je potrebné stav došetriť a postupovať v liečbe podľa zásad bežnej klinickej praxe.

Liečebné cykly nemajú jednotlivito presiahnuť 3 mesiace, pretože riziko nežiaduceho vplyvu na endometrium je pri pretrvávajúcej liečbe bez prerušenia neznáme.

Charakter krvácania

Pacientky musia byť informované o tom, že liečba ulipristalacetátom zvyčajne vedie k výraznej redukcii menštruačného krvácania alebo k amenoree počas prvých 10 dní liečby. Na prípadné pretrvávajúce nadmerné krvácanie majú pacientky upozorniť svojho lekára. Menštruácia sa zvyčajne vráti do 4 týždňov od ukončenia každého cyklu liečby. V prípade zmeneného pretrvávajúceho krvácania, po počiatočnej zníženej intenzite krvácania alebo amenoree, alebo neočakávaného krvácania, ako je krvácanie medzi menštruáciami, pri opakovanej intermitentnej liečbe je potrebné vykonať vyšetrenie endometria, vrátane biopsie endometria, aby sa vylúčili iné základné ochorenia, vrátane malignít endometria.

Opakovaná intermitentná liečba bola študovaná počas 4 oddelených liečebných cyklov.

Porucha funkcie obličiek

Neočakáva sa, že by narušenie funkcie obličiek výrazne zmenilo vylučovanie ulipristalacetátu. Keďže sa neuskutočnili žiadne konkrétne štúdie, pacientkam so závažnou poruchou funkcie obličiek sa ulipristalacetát neodporúča, pokiaľ tieto pacientky nie sú dôkladne sledované (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Očakáva sa, že porucha funkcie pečene zmení vylučovanie ulipristalacetátu, čo povedie k jeho zvýšenej expozícii (pozri časť 5.2). Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady poškodenia pečene a zlyhania pečene. Počas liečby sa majú najmenej raz mesačne vykonať testy funkcie pečene. Okrem toho sa odporúča vykonať testy funkcie pečene 2 – 4 týždne po ukončení liečby. Ak sa u pacientky vyskytnú prejavy alebo symptómy zlučiteľné s poškodením pečene (nevoľnosť, vracanie, bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, nechutenstvo, celková slabosť, žltacka, atď.), pacientku je potrebné okamžite vyšetriť a majú sa vykonať testy funkcie pečene. U pacientok, u ktorých dôjde počas liečby k zvýšeniu hladín transamináz na viac ako 2-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, má lekár liečbu ukončiť a pacientky starostlivo sledovať.

Súbežná liečba

Súčasné podávanie stredne silných (napríklad erytromycínu, grapefruitovej šťavy, verapamilu) alebo silných (napríklad ketokonazolu, ritonaviru, nefazodónu, itrakonazolu, telitromycínu, klaritromycínu) inhibítorov CYP3A4 a ulipristalacetátu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie ulipristalacetátu a silných induktorov CYP3A4 (napríklad rifampicínu, rifabutínu, karbamazepínu, oxkarmazepínu, fenytoínu, fosfenytoínu, fenobarbitalu, primidonu, ľubovníka bodkovaného, efavirenzu, nevirapínu, dlhodobého užívania ritonaviru) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacientky s astmou

Použitie u žien so závažnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná perorálnymi glukokortikoidmi, sa neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné účinky iných liekov na ulipristalacetát:

Hormonálna antikoncepcia

Ulipristalacetát má steroidovú štruktúru a pôsobí ako selektívny modulátor receptora progesterónu s prevažne inhibičnými účinkami na receptor progesterónu. Preto je pravdepodobné, že hormonálna antikoncepcia a progestagény budú znižovať účinnosť ulipristalacetátu kompetitívnym účinkom na receptor progesterónu. Z tohto dôvodu sa súčasné podávanie liekov obsahujúcich progestagén neodporúča (pozri časti 4.4 a 4.6).

Inhibítory CYP3A4

Po podaní stredne silného inhibítora CYP3A4 erytromycín propionátu (500 mg dvakrát denne počas 9 dní) zdravým dobrovoľníckam sa hodnoty C_{max} ulipristalacetátu zvýšili 1,2-násobne a hodnoty AUC 2,9-násobne. Hodnoty AUC aktívneho metabolitu ulipristalacetátu sa zvýšili 1,5-násobne, zatiaľ čo hodnoty C_{max} aktívneho metabolitu sa znížili (0,52-násobne).

Po podaní silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu (400 mg raz denne počas 7 dní) zdravým dobrovoľníckam sa hodnoty C_{max} ulipristalacetátu zvýšili 2-násobne a hodnoty AUC 5,9-násobne. Hodnoty AUC aktívneho metabolitu ulipristalacetátu sa zvýšili 2,4-násobne, zatiaľ čo hodnoty C_{max} aktívneho metabolitu sa znížili (0,53-násobne).

Úprava dávok ulipristalacetátu sa u pacientok súčasne užívajúcich mierne inhibítory CYP3A4 nepovažuje za potrebnú. Súčasné podávanie stredne silných alebo silných inhibítorov CYP3A4 a ulipristalacetátu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Induktory CYP3A4

Podávanie silného induktora CYP3A4 rifampicínu (300 mg dvakrát denne počas 9 dní) zdravým dobrovoľníckam výrazne znížilo hodnoty C_{max} a AUC ulipristalacetátu a jeho aktívneho metabolitu o 90 % alebo viac a znížilo polčas ulipristalacetátu 2,2-násobne, čo zodpovedá približne 10-násobnému zníženiu expozície ulipristalacetátu. Súčasné užívanie ulipristalacetátu a silných induktorov CYP3A4 (napríklad rifampicínu, rifabutínu, karbamazepínu, oxkarbazepínu, fenytoínu, fosfenytoínu, fenobarbitalu, primidonu, ľubovníka bodkovaného, efavirenzu, nevirapínu, dlhodobého užívania ritonaviru) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvňujúce pH žalúdka

Podávanie ulipristalacetátu (10 mg tablety) spolu s inhibítorom protónovej pumpy ezomeprazolom (20 mg denne počas 6 dní) viedlo k strednej hodnote C_{max} nižšej približne o 65 %, k oneskoreniu hodnoty t_{max} (z mediánu 0,75 hodiny na 1,0 hodinu) a k strednej hodnote AUC vyššej o 13 %. Neočakáva sa, že tento účinok liekov, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, bude klinicky relevantný pre každodenné podávanie tabliet ulipristalacetátu.

Možné účinky ulipristalacetátu na iné lieky:

Hormonálna antikoncepcia

Ulipristalacetát môže narušiť účinok hormonálnej antikoncepcie (tabliet obsahujúcich len progestagén, teliesok uvoľňujúcich progestagén alebo kombinovaných perorálnych antikoncepčných tabliet) a progestagénu podávaného z iných dôvodov. Z tohto dôvodu sa súčasné podávanie liekov obsahujúcich progestagén neodporúča (pozri časti 4.4 a 4.6). Lieky obsahujúce progestagén sa nemajú užívať ani 12 dní po ukončení liečby ulipristalacetátom.

Substráty P-gp

Z údajov *in vitro* vyplýva, že ulipristalacetát môže byť inhibítorom P-gp v klinicky relevantných koncentráciách v stene gastrointestinálneho traktu počas absorpcie. Súbežné podávanie ulipristalacetátu a substrátu P-gp nebolo študované a nedá sa vylúčiť interakcia. Výsledky štúdií *in vivo* ukazujú, že ulipristalacetát (podaný ako jedna 10 mg tableta) 1,5 hodiny pred podaním substrátu P-gp fexofenadínu (60 mg) nemá žiadny klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku fexofenadínu. Z tohto dôvodu sa medzi súčasným podávaním ulipristalacetátu a substrátov P-gp (napríklad dabigatranetexilátu, digoxínu, fexofenadínu) odporúča dodržať odstup minimálne 1,5 hodiny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u žien

Ulipristalacetát bude pravdepodobne nepriaznivo reagovať s tabletami obsahujúcimi len progestagén, s telieskami uvoľňujúcimi progestagén alebo s kombinovanými perorálnymi antikoncepčnými tabletami, preto sa ich súčasné užívanie neodporúča. Hoci väčšina žien užívajúcich terapeutickú dávku ulipristalacetátu má anovuláciu, počas liečby sa odporúča nehormonálna antikoncepčná metóda (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita

Ulipristalacetát je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Neexistujú žiadne údaje alebo len obmedzené množstvo údajov o užívaní ulipristalacetátu gravidnými ženami.

Aj keď nebol pozorovaný teratogénny potenciál, štúdie na zvieratách sú nedostatočné, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ulipristalacetátu do mlieka (podrobnosti, pozri časť 5.3). Ulipristalacetát sa vylučuje do ľudského mlieka. Vplyv na novorodencov/dojčatá nebol skúmaný. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Ulipristalacetát je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časti 4.3 a 5.2).

Fertilita

Väčšina žien užívajúcich terapeutické dávky ulipristalacetátu má anovuláciu, avšak úroveň fertility počas užívania viacerých dávok ulipristalacetátu sa neštudovala.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ulipristalacetát môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, keďže po jeho užití boli pozorované mierne závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu lieku

Bezpečnosť ulipristalacetátu bola hodnotená na 1 053 ženách s myómami maternice liečených 5 mg alebo 10 mg ulipristalacetátu počas štúdií III. fázy. Najčastejším zistením klinických skúšok bola amenorea (79,2 %), čo sa považuje za žiaduci výsledok pre pacientky (pozri časť 4.4). Najčastejšou nežiaducou reakciou boli návaly tepla. Veľká väčšina nežiaducich reakcií bola mierna a stredne závažná (95,0 %), neviedla k prerušeniu užívania lieku (98,0 %) a spontánne ustúpila. Bezpečnosť opakovaných oddelených liečebných cyklov (každý obmedzený na 3 mesiace) bola v rámci tejto skupiny 1 053 žien hodnotená u 551 žien s myómami maternice liečených 5 alebo 10 mg ulipristalacetátu v rámci dvoch štúdií III. fázy (vrátane 446 žien, ktoré absolvovali štyri oddelené liečebné cykly, z ktorých 53 absolvovalo osem oddelených liečebných cyklov) a preukázala podobný bezpečnostný profil ako v prípade jedného liečebného cyklu.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Na základe súhrnných údajov zo štyroch štúdií III. fázy u pacientok s myómami maternice liečených počas 3 mesiacov boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú usporiadané podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie v priebehu liečebného cyklu 1				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Frekvencia: neznáme
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť na liek*		
Psychické poruchy			Úzkosť Emocionálne poruchy		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy*	Závraty		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha Nauzea	Sucho v ústach Zápcha	Dyspepsia Plynatosť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné	Alopécia** Suchá koža Hyperhidróza		Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť kostrovej a svalovej sústavy	Bolesť chrbta		
Poruchy obličiek a močových ciest			Inkontinencia moču		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea Zhrubnutie endometria*	Návaly tepla* Bolesti panvy Ovariálna cysta* Citlivosť/bolesť prsníkov	Maternicové krvácanie* Metrorágia Výtok z genitálií Nepříjemný pocit v prsníkoch	Prasknutá ovariálna cysta* Opuch prsníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Edém Asténia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina triglyceridov v krvi		

* pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

** Termínom „alopécia“ sa označuje doslovný význam mierneho vypadávania vlasov

Pri porovnaní opakovaných liečebných cyklov bol celkový výskyt nežiaducich reakcií nižší v následných liečebných cykloch než pri prvom cykle a každá nežiaduca reakcia mala nižší výskyt alebo zostala v rovnakej kategórii frekvencií (až na dyspepsiu, ktorá bola na základe výskytu u jednej pacientky klasifikovaná ako menej častá v liečebnom cykle 3).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zhrubnutie endometria

U 10 – 15 % pacientok užívajúcich ulipristalacetát bolo pozorované zhrubnutie endometria (> 16 mm pomocou ultrazvuku alebo metódy MRI na konci liečby) do konca prvého 3-mesačného liečebného

cyklu. V následných liečebných cykloch bolo zhrubnutie endometria menej často pozorované (4,9 % a 3,5 % pacientok na konci druhého, resp. štvrtého liečebného cyklu). Zhrubnutie endometria vymizne po ukončení liečby a obnovení menštruácie.

Okrem toho sa reverzibilné zmeny endometria označujú ako PAEC a líšia sa od hyperplázie endometria. Ak sa vzorky z hysterektómie alebo biopsie endometria posielajú na histológiu, patológ má byť informovaný o tom, že pacientka užívala ulipristalacetát (pozri časti 4.4 a 5.1).

Návaly tepla

Návaly tepla hlásilo 8,1 % pacientok, ale frekvencia ich výskytu sa v jednotlivých skúškach líšila. V štúdiu kontrolovanej aktívnym komparátorom bola frekvencia u pacientok užívajúcich ulipristalacetát 24 % (10,5 % stredne závažných alebo závažných) a u pacientok užívajúcich leuprorelín 60,4 % (39,6 % stredne závažných alebo závažných). V štúdiu kontrolovanej placebom bola frekvencia návalov tepla 1,0 % pri ulipristalacetáte a 0 % pri placebe. V prvom 3-mesačnom liečebnom cykle dvoch dlhodobých štúdií fázy III bola frekvencia ulipristalacetátu 5,3 %, resp. 5,8 %.

Precitlivosť na liek

Príznaky precitlivosti na liek, ako je generalizovaný edém, pruritus, vyrážka, opuch tváre alebo žihľavka boli hlásené u 0,4 % pacientok zo štúdií fázy III.

Bolesť hlavy

Miernu alebo stredne závažnú bolesť hlavy hlásilo 5,8 % pacientok.

Ovariálna cysta

Funkčné ovariálne cysty boli pozorované počas liečby a po nej u 1,0 % pacientok a vo väčšine prípadov spontánne vymizli v priebehu niekoľkých týždňov.

Maternicové krvácanie

Pacientkam so silným menštruačným krvácaním v dôsledku myómov maternice hrozí nadmerné krvácanie, ktoré si môže vyžadovať chirurgický zákrok. Počas liečby ulipristalacetátom alebo v priebehu 2 – 3 mesiacov po ukončení liečby bolo hlásených niekoľko prípadov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním ulipristalacetátom sú obmedzené.

Jednotlivé dávky do 200 mg a denné 50 mg dávky počas 10 za sebou nasledujúcich dní sa podávali obmedzenému počtu jedincov a neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, modulátory receptora progesterónu. ATC kód: G03XB02.

Ulipristalacetát je perorálne účinný syntetický selektívny modulátor receptora progesterónu, ktorý sa vyznačuje čiastočným antagonistickým účinkom na tkanivá reagujúce na progesterón.

Mechanizmus účinku

Ulipristalacetát má priamy účinok na endometrium.

Ulipristalacetát má priamy účinok na myómy tým, že znižuje ich veľkosť inhibíciou bunkovej proliferácie a indukciou apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Endometrium

Ak sa každodenné podávanie 5 mg dávky začne počas menštruačného cyklu, väčšina jedincov (vrátane pacientok s myómom) dokončí prvú menštruáciu, ale k ďalšej menštruácii až do ukončenia liečby nedôjde. Po ukončení liečby ulipristalacetátom sa menštruačné cykly zvyčajne obnovia v priebehu 4 týždňov.

Priamy účinok na endometrium má za následok špecifický druh zmien v histologickej terminológii nazývaných PAEC. Histologický vzhlľad je väčšinou neaktívny a slabo proliferujúci epitel spojený s asymetrickým rastom strómy a epiteliálnych buniek, ktorý má za následok výrazne cysticky dilatované žľazy so zmiešanými účinkami estrogénu (mitotickými) a progestagénu (sekrečnými) na epiteliálne bunky. Táto schéma bola pozorovaná u približne 60 % pacientok liečených ulipristalacetátom počas 3 mesiacov. Tieto zmeny sú po ukončení liečby reverzibilné. Tieto zmeny sa nemajú zamieňať s hyperpláziou endometria.

Približne 5 % pacientok v reprodukčnom veku, ktoré majú silné menštruačné krvácanie, má hrúbku endometria väčšiu ako 16 mm. U približne 10 – 15 % pacientok liečených ulipristalacetátom môže endometrium počas prvého 3-mesačného liečebného cyklu zhrubnúť (> 16 mm). V prípade opakovaných liečebných cyklov bolo zhrubnutie endometria menej často pozorované (4,9 % pacientok po druhom liečebnom cykle a 3,5 % pacientok po štvrtom liečebnom cykle). Toto zhrubnutie vymizne po ukončení liečby a obnovení menštruácie. Ak zhrubnutie endometria pretrváva po obnove menštruácie v priebehu období bez liečby alebo viac ako 3 mesiace po ukončení liečebných cyklov, môže byť potrebné vyšetrenie podľa bežnej klinickej praxe, aby sa vylúčili iné základné ochorenia.

Hypofýza

Ako naznačujú hladiny progesterónu udržiavajúce sa na úrovni 0,3 ng/ml, denná dávka 5 mg ulipristalacetátu u väčšiny pacientok inhibuje ovuláciu.

Denná dávka 5 mg ulipristalacetátu čiastočne potláča hladiny hormónu FSH, ale hladiny estradiolu v sére ostávajú zachované v strednom období folikulárnej fázy u väčšiny pacientok a sú podobné hladinám u pacientok, ktoré užívali placebo.

Ulipristalacetát nemá vplyv na hladiny TSH, ACTH ani prolaktínu v sére.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Predoperačné použitie:

Účinnosť fixných 5 mg a 10 mg dávok ulipristalacetátu raz denne bola hodnotená v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách 3. fázy, ktoré trvali 13 týždňov. Zúčastnili sa ich pacientky s veľmi silným menštruačným krvácaním spojeným s myómami maternice. Štúdia 1 bola kontrolovaná placebom a dvojito zaslepená. Požiadavkou v tejto štúdii bolo, aby boli pacientky pri vstupe do štúdie anemické (Hb < 10,2 g/dl), a všetky pacientky mali okrem skúmaného lieku perorálne užívať železo (80 mg Fe⁺⁺). Štúdia 2 obsahovala aktívny komparátor – 3,75 mg leuprorelínu podávaného raz mesačne prostredníctvom intramuskulárnej injekcie. V štúdii 2 bola na zachovanie zaslepenosti použitá metóda double-dummy. V oboch štúdiách bola strata krvi počas menštruácie hodnotená pomocou obrazového diagramu hodnotenia krvácania (PBAC). Diagram PBAC > 100 počas prvých 8 dní menštruácie predstavuje nadmernú stratu krvi počas menštruácie.

V štúdii 1 bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v redukcii straty krvi počas menštruácie v prospech pacientok liečených ulipristalacetátom v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 1 nižšie), čo viedlo k rýchlejšej a účinnejšej korekcii anémie ako podávanie samotného železa. Ako ukázalo

vyšetrenie MRI, u pacientok liečených ulipristalacetátom sa výraznejšie zredukovala aj veľkosť myómu.

V štúdií 2 bola redukcia straty krvi počas menštruácie porovnateľná u pacientok liečených ulipristalacetátom a agonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (leuprorelínom). U väčšiny pacientok liečených ulipristalacetátom sa krvácanie zastavilo počas prvého týždňa liečby (amenorea). Veľkosť troch najväčších myómov bola hodnotená ultrazvukom na konci liečby (13. týždeň) a ďalších 25 týždňov bez liečby u pacientok, ktorým nebola vykonaná hysterektómia ani myomektómia. Počas tohto obdobia sledovania sa u pacientok pôvodne liečených ulipristalacetátom všeobecne zachovala redukcia veľkosti myómu, ale u pacientok liečených leuprorelínom sa vyskytol istý opätovný rast.

Tabuľka 1: Výsledky primárnych a vybraných sekundárnych hodnotení účinnosti v štúdiách III. fázy

Parameter	Štúdia 1			Štúdia 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetát 5 mg/deň N=95	Ulipristalac etát 10 mg/deň N=94	Leuprorelín 3,75 mg/mesi ac N=93	Ulipristal acetát 5 mg/deň N=93	Ulipristal acetát 10 mg/deň N=95
Menštruačné krvácanie						
Medián PBAC na začiatku	376	386	330	297	286	271
Zmena mediánu v 13. týždni	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pacientky s amenoreou v 13. týždni	3 (6,3 %)	69 (73,4 %)¹	76 (81,7 %)²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Pacientky, ktorých menštruačné krvácanie sa vrátilo na normálnu úroveň (PBAC < 75) v 13. týždni	9 (18,8 %)	86 (91,5 %)¹	86 (92,5 %)¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Zmena mediánu objemu myómu od začiatku do 13. týždňa ^a	+3,0 %	-21,2 %³	-12,3 %⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a V štúdií 1 bola zmena celkového objemu myómu od začiatku meraná pomocou vyšetrenia MRI. V štúdií 2 bola zmena objemu troch najväčších myómov meraná ultrazvukom. Zvýraznené hodnoty v sivých poliach označujú významný rozdiel pri porovnaní ulipristalacetátu s kontrolným liekom. Tieto rozdiely boli vždy v prospech ulipristalacetátu. P-hodnoty: ¹ = < 0,001, ² = 0,037, ³ = < 0,002, ⁴ = < 0,006.

Opakované intermitentné použitie:

Účinnosť opakovaných liečebných cyklov fixných dávok ulipristalacetátu 5 mg alebo 10 mg jedenkrát denne bola hodnotená v dvoch štúdiách fázy 3 hodnotiacich až štyri oddelené 3-mesačné liečebné cykly u pacientok so závažným menštruačným krvácaním spojeným s myómami maternice. Štúdia 3 bola otvorená štúdia hodnotiaca ulipristalacetát v dávke 10 mg, v ktorej po každej 3-mesačnej liečbe nasledovalo 10 dní dvojito zaslepenej liečby progestínom alebo placebo. Štúdia 4 bola randomizovaná dvojito zaslepená klinická štúdia hodnotiaca ulipristalacetát v dávke 5 alebo 10 mg.

Štúdie 3 a 4 preukázali schopnosť účinne tlmiť symptómy myómov maternice (napr. krvácanie z maternice) a zmenšiť veľkosť myómov po 2 a 4 cykloch.

V štúdiu 3 bola účinnosť liečby preukázaná za obdobie > 18 mesiacov opakovanej intermitentnej liečby (4 cykly s dávkou 10 mg jedenkrát denne). 89,7 % pacientok dosiahlo amenoreu na konci liečebného cyklu 4.

V štúdiu 4 dosiahlo amenoreu na konci liečebného cyklu 1 aj 2 dohromady (dávka 5 mg, resp. 10 mg, p = 0,032) 61,9 % a 72,7 % pacientok. Na konci všetkých štyroch liečebných cyklov dohromady bolo v amenoree 48,7 % a 60,5 % pacientok (dávka 5 mg, resp. 10 mg, p = 0,027). Na konci liečebného cyklu 4 bolo podľa hodnotenia v amenoree 158 (69,6 %), resp. 164 (74,5 %) pacientok (p = 0,290) s dávkami 5 mg resp. 10 mg.

Tabuľka 2: Výsledky primárnych a vybraných sekundárnych hodnotení účinnosti v dlhodobých štúdiách fázy III

Parameter	Po liečebnom cykle 2 (dvakrát 3-mesačná liečba)			Po liečebnom cykle 4 (štyrikrát 3-mesačná liečba)		
	Štúdia 3 ^a	Štúdia 4		Štúdia 3	Štúdia 4	
Pacientky začínajúce liečebný cyklus 2 alebo 4	10 mg/deň N=132	5 mg/deň N=213	10 mg/deň N=207	10 mg/deň N=107	5 mg/deň N=178	10 mg/deň N=176
Pacientky v amenoree ^{b,c}	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 %)
Pacientky s kontrolovaným krvácaním ^{b,c,d}	NA	N=199	N=191	NA	N=202	N=192
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)		148 (73,3 %)	144 (75,0 %)
Zmena mediánu objemu myómu od začiatku	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

^a Zhodnotenie liečebného cyklu 2 zodpovedá liečebnému cyklu 2 plus jedno menštruačné krvácanie.

^b Pacientky s chýbajúcimi hodnotami boli z analýzy vyradené.

^c N a % zahŕňajú pacientky po ukončení liečebných cyklov.

^d Kontrolované krvácanie bolo definované ako absencia epizód závažného krvácania a maximálne 8 dní krvácania (okrem dní so špinením) za posledné 2 mesiace liečebného cyklu.

Vo všetkých štúdiách v III. fáze, vrátane štúdií opakovaných intermitentných liečebných cyklov, bolo pozorovaných celkovo 7 prípadov hyperplázie u 789 pacientok s príslušnými biopsiami (0,89 %). Veľká väčšina sa po obnovení menštruácie počas obdobia bez liečby samovoľne vrátila do pôvodného normálneho stavu endometria. Incidencia hyperplázie nenarastala s opakovanými liečebnými cyklami, pričom sú zahrnuté údaje o 340 ženách, ktoré absolvovali najviac 4 cykly liečby ulipristalacetátom s dávkou 5 alebo 10 mg, a obmedzené údaje o 43 ženách, ktoré absolvovali najviac 8 cyklov liečby ulipristalacetátom s dávkou 10 mg. Pozorovaná frekvencia je v súlade s kontrolnými skupinami a prevalenciou u žien pred menopauzou so symptómami v tejto vekovej skupine (priemer 40 rokov) uvádzanou v literatúre.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Esmyu u všetkých vekových podskupín detí a dospelých pre leiomyóm maternice (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednej 5 mg alebo 10 mg dávky sa ulipristalacetát rýchlo absorbuje s hodnotami C_{max} $23,5 \pm 14,2$ ng/ml a $50,0 \pm 34,4$ ng/ml, ktoré sa objavujú približne 1 h po užití lieku, a hodnotami $AUC_{0-\infty}$ $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml a $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml v tomto poradí. Ulipristalacetát sa rýchlo mení na

farmakologicky aktívny metabolit s hodnotami C_{\max} $9,0 \pm 4,4$ ng/ml a $20,6 \pm 10,9$ ng/ml, ktoré sa tiež objavujú približne 1 h po užití lieku, a hodnotami $AUC_{0-\infty}$ $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml a $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml v tomto poradí.

Podávanie ulipristalacetátu (30 mg tablety) spolu s raňajkami s vysokým obsahom tukov viedlo k strednej hodnote C_{\max} nižšej približne o 45 %, k oneskoreniu hodnoty t_{\max} (z mediánu 0,75 hodiny na 3 hodiny) a k strednej hodnote $AUC_{0-\infty}$ vyššej o 25 % v porovnaní s podávaním lieku nalačno.

Podobné výsledky sa získali pre účinný mono-N-demetylovaný metabolit. Neočakáva sa, že tento kinetický účinok jedla bude klinicky relevantný pre každodenné podávanie tabliet ulipristalacetátu.

Distribúcia

Ulipristalacetát sa vo veľkej miere viaže (> 98 %) na plazmatické proteíny vrátane albumínu, alfa-1-kyslého glykoproteínu, lipoproteínu s vysokou hustotou a lipoproteínu s nízkou hustotou.

Ulipristalacetát a jeho účinný mono-N-demetylovaný metabolit sa vylučujú do materského mlieka so strednou hodnotou AUCt pomeru mlieko/plazma $0,74 \pm 0,32$ pre ulipristalacetát.

Biotransformácia/Eliminácia

Ulipristalacetát sa ľahko premieňa na svoj mono-N-demetylovaný metabolit a následne na jeho di-N-demetylované metabolity. Z údajov *in vitro* vyplýva, že tento produkt sprostredkúva predovšetkým izoforma 3A4 cytochrómu P450 (CYP3A4). Hlavnou cestou vylučovania je vylučovanie stolicou a menej ako 10 % sa vylučuje močom. Terminálny polčas ulipristalacetátu v plazme po jednej 5 mg alebo 10 mg dávke sa odhaduje na 38 hodín s priemerným perorálnym klírensom (CL/F) približne 100 l/h.

Z údajov *in vitro* vyplýva, že ulipristalacetát a jeho účinný metabolit neinhibujú CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ani neindukujú CYP1A2 v klinicky relevantných koncentráciách. Z toho dôvodu nie je pravdepodobné, že by podávanie ulipristalacetátu zmenilo klírens liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Z údajov *in vitro* vyplýva, že ulipristalacetát a jeho aktívny metabolit nie sú substrátmi P-gp (ABCB1).

Osobitné skupiny pacientok

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické štúdie s ulipristalacetátom v prípade žien s narušenou funkciou obličiek alebo pečene. V dôsledku metabolizmu sprostredkovaného enzýmami CYP sa očakáva, že narušenie funkcie pečene zmení vylučovanie ulipristalacetátu, čo povedie k zvýšenej expozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Väčšina zistení v štúdiách všeobecnej toxicity bola spojená s jeho účinkom na receptory progesterónu (a pri vyšších koncentráciách na receptory glukokortikoidov) s antiprogestorónovým účinkom pozorovaným pri expozíciách podobných terapeutickým hladinám. V štúdiu trvajúcej 39 týždňov boli u opíc rodu *Cynomolgus* pri nízkych dávkach zaznamenané histologické zmeny podobné PAEC.

Ulipristalacetát má v dôsledku svojho mechanizmu účinku embryoletálny účinok v prípade potkanov, králikov (pri opakovaných dávkach vyšších ako 1 mg/kg), morčiat a opíc. Bezpečnosť pre ľudské embryo nie je známa. Pri dávkach, ktoré boli dosť nízke na udržanie gestácie v prípade živočíšnych druhov, sa nepozoroval žiadny teratogénny potenciál.

Reprodukčné štúdie na potkanoch pri dávkach poskytujúcich expozíciu v rovnakom rozsahu ako ľudská dávka neodhalili žiadny dôkaz narušenej fertility spôsobený ulipristalacetátom u liečených zvierat ani u potomkov liečených samíc.

Štúdie karcinogenicity (na potkanoch a myšiach) ukázali, že ulipristalacetát nie je karcinogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Manitol
Sodná soľ kroskarmelózy
Mastenec
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/ALU alebo PVC/PVDC/ALU blister.
Balenie obsahujúce 28, 30 a 84 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. februára 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. novembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francúzsko

Gedeon Richter Plc,
1103 Budapešť
Gyömrői út 19-21
Maďarsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Liečba Esmyou sa nemá začínať u nových pacientok, ani u pacientok s intermitentnou liečbou, ktoré ukončili liečebný cyklus.

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením lieku na trh v jednotlivých členských štátoch musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť obsah a formu edukačného materiálu s kompetentným vnútroštátnym orgánom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí pri uvedení na trh a následne po ňom zabezpečiť, aby mali všetci lekári predpisujúci liek Esmya a patológovia, ktorí vyšetrujú vzorky pacientok liečených Esmyou, k dispozícii tento edukačný materiál.

Edukačný materiál má obsahovať nasledujúce časti:

- edukačný materiál pre lekárov, ktorí tento liek predpisujú (gynekológovia), obsahujúci:
 - sprievodný list,
 - súhrn charakteristických vlastností lieku,
 - príručku pre lekára na predpísanie Esmye,
- edukačný materiál pre patológov obsahujúci:
 - príručku pre patológa,
 - jednotku USB alebo disk CD ROM s obrázkami digitálnych vzoriek (digitálnu knižnicu s obrázkami vo vysokom rozlíšení),
 - súhrn charakteristických vlastností lieku.

Edukačný materiál má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

Príručka pre lekára na predpísanie lieku

- podrobné odporúčania pre liečbu zhrubnutia endometria.
- pripomenutie účinku ulipristalacetátu na endometrium.
- upozornenie na potrebu informovať patológa, že pacientky boli liečené Esmyou, ak sa posielajú vzorky z biopsie alebo chirurgické vzorky na analýzu.
- indikácie.
- dávkovanie: 5 mg tableta raz denne počas liečebných cyklov s dĺžkou každého najviac 3 mesiace. Liečebné cykly majú začať len, ak sa objavila menštruácia: prvý liečebný cyklus má začať počas prvého týždňa menštruácie, opakované liečebné cykly majú začať najskôr počas prvého týždňa druhej menštruácie po dokončení predchádzajúceho liečebného cyklu. Ošetrojúci lekár má pacientke objasniť nutnosť intervalov bez liečby.
- kontraindikácie: gravidita a dojčenie, genitálne krvácanie neznámej etiológie alebo z iných dôvodov, ako sú myómy maternice a rakovina maternice, krčka maternice, vaječníkov alebo prsníkov.
- absencia údajov o bezpečnosti pre endometrium pri nepretržitej liečbe dlhšej ako 3 mesiace.
- upozornenie na potrebu vyšetrenia pretrvávajúceho zhrubnutia endometria po prerušení liečby a návrate menštruácie podľa bežnej klinickej praxe s cieľom vylúčiť iné základné ochorenia.
- odporúčanie pravidelného sledovania endometria v prípade opakovanej intermitentnej liečby. To zahŕňa každoročné vykonanie ultrazvuku po obnove menštruácie v priebehu obdobia bez liečby. Ak sa objaví zhrubnutie endometria, ktoré pretrváva po obnovení menštruácie v priebehu období bez liečby alebo viac ako 3 mesiace po ukončení liečebných cyklov, a/alebo zmena charakteru krvácania, malo by byť vykonané vyšetrenie, vrátane biopsie endometria, aby sa vylúčili iné základné ochorenia, vrátane malignít endometria.

Edukačný materiál pre patológov

- kľúčové účinky Esmye na zmeny endometria súvisiace s modulátorom receptora progesterónu (PAEC) a ako sa líšia od tých, ktoré vyvoláva estrogén bez protiváhy progesterónu,
- diferenciálna diagnóza medzi PAEC, estrogénom bez protiváhy progesterónu a hyperpláziou endometria.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Esmya 5 mg tablety
Ulipristalacetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ulipristalacetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet
30 tabliet
84 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Blistre uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Esmya

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Esmya 5 mg tablety
Ulipristalacetát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

Esmya 5 mg tablety

ulipristalacetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Esmya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Esmyu
3. Ako užívať Esmyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Esmyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Esmya a na čo sa používa

Esmya obsahuje liečivo ulipristalacetát. Používa sa na liečbu stredne závažných alebo závažných symptómov myómov maternice (všeobecne známych ako myómy), ktoré sú nerakovinovými nádormi maternice.

Esmya sa používa u dospelých žien (starších ako 18 rokov) pred menopauzou.

U niektorých žien môžu myómy maternice spôsobovať silné menštruačné krvácanie (vašu „periódu“), bolesti panvy (neprijemné pocity v bruchu) a vytvárať tlak na iné orgány.

Tento liek účinkuje tak, že upravuje účinok progesterónu – hormónu, ktorý sa prirodzene vyskytuje v tele. Užíva sa buď pred operáciou vašich myómov, alebo ako dlhodobá liečba myómov na zmenšenie ich veľkosti, zastavenie alebo zoslabenie krvácania a na zvýšenie množstva červených krviniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Esmyu

Mali by ste vedieť, že väčšina žien počas liečby a niekoľko týždňov po nej nemá menštruačné krvácanie (periódu).

Neužívajte Esmyu

- ak ste alergická na ulipristalacetát alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek Esmye (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná alebo keď dojdete,
- ak máte vaginálne krvácanie, ktoré nespôsobujú myómy maternice,
- ak máte rakovinu maternice, krčka maternice, vaječníkov alebo prsníkov.

Upozornenia a opatrenia

- Počas 3-mesačnej liečby sa aspoň raz mesačne vykonávajú testy na kontrolu funkcie vašej pečene. Okrem toho sa 2 – 4 týždne po ukončení liečby vykoná ďalšia kontrola funkcie vašej pečene.

Ak sa u vás počas liečby vyskytnú akékoľvek prejavy súvisiace s pečeňou, napr. nevoľnosť, vracanie, výrazná únava, žltáčka (zožltnutie očí alebo pokožky), tmavý moč, svrbenie alebo bolesť v hornej časti brucha, okamžite kontaktujte svojho lekára, ktorý skontroluje funkciu vašej pečene.

- Ak práve užívate hormonálnu antikoncepciu (napríklad tablety proti počatiu) (pozri časť Iné lieky a Esmya), musíte počas užívania Esmye používať alternatívnu spoľahlivú bariérovú metódu antikoncepcie (ako je kondóm).
- Ak máte ochorenie pečene alebo obličiek, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako začnete užívať Esmyu.
- Ak trpíte závažnou astmou, liečba Esmyou pre vás nemusí byť vhodná. Poradte sa o tom so svojím lekárom.

Liečba Esmyou zvyčajne vedie k významnému zoslabeniu či dokonca zastaveniu menštruačného krvácania (vašej „periódy“) v priebehu prvých 10 dní liečby. Ak však naďalej dochádza k nadmernému krvácaniu, oznámte to svojmu lekárovi.

Vaša menštruácia by sa mala obnoviť do 4 týždňov od ukončenia liečby Esmyou. Výstelka maternice môže v dôsledku užívania Esmye zhrubnúť alebo sa zmeniť. Tieto zmeny sa po ukončení liečby a obnovení vašej menštruácie vrátia do normálneho stavu.

Deti a dospelí

Esmyu nesmú užívať deti vo veku do 18 rokov, pretože pre túto vekovú skupinu nebola bezpečnosť a účinnosť ulipristalacetátu stanovená.

Iné lieky a Esmya

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate akékoľvek z nasledujúcich liekov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože tieto lieky môžu ovplyvniť účinok Esmye alebo ňou môžu byť ovplyvnené:

- určité lieky, ktoré sa používajú na liečbu srdca (napríklad digoxín),
- určité lieky, ktoré sa používajú na prevenciu mŕtvice a krvných zrazenín (napríklad dabigatranetexilát),
- určité lieky, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie (napríklad fenytoín, fosfenytoín, fenobarbital, karbamazepín, oxkarbazepín, primidon),
- určité lieky, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV (napríklad ritonavir, efavirenz, nevirapín),
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu určitých bakteriálnych infekcií (napríklad rifampicín, telitromycín, klaritromycín, erytromycín, rifabutín),
- určité lieky, ktoré sa používajú na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol (okrem šampónu), itrakonazol),
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), ktoré sa používajú na liečbu depresie alebo úzkosti,
- určité lieky, ktoré sa používajú na liečbu depresie (napríklad nefazodón),
- určité lieky, ktoré sa používajú na liečbu hypertenzie (napríklad verapamil).

Esmya pravdepodobne zníži účinnosť niektorej hormonálnej antikoncepcie. Okrem toho aj hormonálna antikoncepcia a progestagény (napríklad noretisterón alebo levonorgestrel) pravdepodobne znížia účinnosť Esmye. Hormonálna antikoncepcia sa preto počas liečby Esmyou neodporúča a musíte používať alternatívnu spoľahlivú bariérovú antikoncepčnú metódu, ako je kondóm.

Esmya a jedlo a nápoje

Počas liečby Esmyou by ste nemali piť grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, Esmyu neužívajte. Liečba počas tehotenstva by mohla mať vplyv na tehotenstvo (nie je známe, či by Esmya mohla ohroziť plod alebo vyvolať spontánny potrat). Ak otehotniete počas liečby Esmyou, musíte Esmyu ihneď prestať užívať a obrátiť sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Esmya pravdepodobne zníži účinnosť niektorej hormonálnej antikoncepcie (pozri časť Iné lieky a Esmya).

Esmya prechádza do materského mlieka. Počas užívania Esmye preto svoje dieťa nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Esmya môže spôsobovať mierne závraty (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky). Ak máte tieto príznaky, neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Esmyu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 5 mg tableta denne počas liečebných cyklov s dĺžkou každého najviac 3 mesiace. Ak vám bolo predpísaných niekoľko cyklov 3-mesačnej liečby liekom Esmya, každý liečebný cyklus sa má začať najskôr počas druhého menštruačného cyklu po dokončení predchádzajúcej liečby.

Esmya sa má vždy začať užívať počas prvého týždňa menštruačného cyklu.

Tableta sa má prehltnúť spolu s vodou a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Esmye, ako máte

Skúsenosti s užitím niekoľkých dávok Esmye naraz sú obmedzené. Po užití niekoľkých dávok tohto lieku naraz neboli hlásené závažné škodlivé účinky. Napriek tomu je v prípade užitia viac Esmye, ako máte, potrebné, aby ste sa poradili so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Esmyu

Ak ste zabudli užiť dávku pred menej ako 12 hodinami, urobte tak hneď, ako si na to spomeniete. Ak ste zabudli užiť dávku pred viac ako 12 hodinami, preskočte vynechanú tabletu a užite len jednu tabletu ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili zabudnutú tabletu.

Ak prestanete užívať Esmyu

Esmyu je potrebné užívať denne nepretržite počas liečebných cyklov v dĺžke najviac 3 mesiace. V priebehu jednotlivých liečebných cyklov – aj keď sa cítite lepšie – neprestávajte užívať tablety bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom, pretože príznaky sa môžu neskôr znovu objaviť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov, prestaňte Esmyu užívať a ihneď kontaktujte lekára: opuch tváre, jazyka alebo hrdla; ťažkosti s prehĺtaním; žihľavka a ťažkosti s dýchaním. Ide o možné príznaky angioedému (frekvencia výskytu nie je známa).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí):

- zoslabenie alebo vynechanie menštruačného krvácania (amenorea),

- zhrubnutie výstelky maternice (zhrubnutie endometria).

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 ľudí):

- bolesť hlavy,
- pocity točenia hlavy (vertigo),
- bolesť žalúdka, pocit nevoľnosti (nauzea),
- akné,
- bolesti svalov a kostí (muskuloskeletálne),
- hromadenie tekutiny vo väčšej vo vaječníkoch (ovariálna cysta), citlivosť/bolesť prsníkov, bolesť v podbrušku (v panve),
- návaly tepla,
- únava (vyčerpanosť),
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 100 ľudí):

- alergia na liek,
- úzkosť
- výkyvy nálady,
- závraty,
- sucho v ústach, zápcha,
- vypadávanie vlasov, suchá koža, zvýšené potenie,
- bolesť chrbta,
- únik moču,
- krvácanie z maternice, výtok z pošvy, neobvyklé vaginálne krvácanie,
- nepríjemný pocit v prsníkoch,
- opuch spôsobený zadržiavaním tekutiny (edém),
- extrémna únava (asténia),
- zvýšený cholesterol v krvi pozorovaný pri krvných testoch, zvýšenie hladiny tukov (triglyceridov) v krvi pozorované pri krvných testoch.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 1 000 ľudí):

- krvácanie z nosa,
- poruchy trávenia, nadúvanie,
- prasknutie väčšej s nahromadenou tekutinou vo vaječníkoch (ruptúra ovariálnej cysty),
- opuch prsníkov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Esmyu

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a na blistri po písmenách EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Esmya obsahuje

- Liečivo je ulipristalacetát. Jedna tableta obsahuje 5 mg ulipristalacetátu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, manitol, sodná soľ kroskarmelózy, mastenec a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Esmya a obsah balenia

Esmya je biela až sivobiela okrúhla zaoblená tableta s veľkosťou 7 mm s vyrytým kódom „ES5“ na jednej strane.

Je k dispozícii v PVC/PE/PVDC/ALU blistroch v baleniach obsahujúcich 28, 30 a 84 tabliet alebo PVC/PVDC/ALU blistroch v baleniach obsahujúcich 28 a 84 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

Výrobca

Cenexi

17 rue de Pontoise

F-95520 Osny

Francúzsko

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>.