

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esmya 5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg ulipristalacetat.

Den fullständiga förteckningen över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit till benvit, rund och bikonvex tablett på 7 mm med ”ES5” tryckt på en sida.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ulipristalacetat indiceras för preoperativ behandling av måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor i fertil ålder.

Ulipristalacetat indiceras för intermittent behandling av måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor i fertil ålder.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandlingen består av en tablett på 5 mg som ska tas en gång om dagen i behandlingsperioder på upp till 3 månader vardera. Tabletter kan tas med eller utan föda.

Behandling ska endast initieras vid menstruation:

- Den första behandlingsomgången ska alltid påbörjas under den första menstruationsveckan.
- Upprepade behandlingsomgångar ska påbörjas tidigast under den andra menstruationens första vecka, efter slutförandet av den föregående behandlingsperioden.

Den behandlande läkaren ska informera patienten om behovet av behandlingsfria intervaller.

Upprepad intermittent behandling har studerats under upp till 4 intermittenta behandlingsperioder.

Om en patient missar en dos ska patienten ta ulipristalacetat snarast möjligt. Om dosen har missats med mer än 12 timmar ska patienten inte ta den missade dosen utan fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

#### Speciella populationer

##### *Njursvikt*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrig eller måttlig njursvikt. Då specifika studier saknas rekommenderas inte ulipristalacetat för patienter med svår njursvikt, såvida inte patienten övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Leversvikt*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrig leversvikt. Då specifika studier saknas rekommenderas inte ulipristalacetat för patienter med måttlig eller svår leversvikt, såvida inte patienten övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av ulipristalacetat för en pediatrik population. Säkerheten och effekten av ulipristalacetat har endast fastställts för kvinnor som är 18 år och äldre.

### Administreringsätt

Oral användning, Tabletter ska sväljas med vatten.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning.

Genital blödning av okänd etiologi eller av andra orsaker än myom i livmodern.

Cancer i livmodern, livmoderhalsen, äggstockar eller bröst.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Ulipristalacetat ska endast ordineras efter noggrann diagnos. Graviditet ska uteslutas före behandling. Om graviditet misstänks innan en ny behandlingsperiod inleds, ska ett graviditetstest göras.

### Preventivmedel

Samtidig användning av minipiller, ett gestagen-frisättande intrauterint preventivmedel eller kombinations-p-piller rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). En icke-hormonell preventivmedelsmetod rekommenderas under behandling, även om en majoritet av kvinnor som tar en terapeutisk dos av ulipristalacetat har anovulation.

### Endometrieförändringar

Ulipristalacetat har en specifik farmakodynamisk verkan på livmoderslemhinnan:

Förändringar i histologin för livmoderslemhinnan kan observeras hos patienter som behandlas med ulipristalacetat. Dessa förändringar är reversibla efter behandlingens slut.

Dessa histologiska förändringar anges som ”progesteronreceptormodulator-associerade endometrieförändringar” (PAEC) och ska inte misstolkas som endometriehyperplasi (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Dessutom kan reversibel ökning av tjockleken av livmoderslemhinnan inträffa under behandling.

Vid fall av upprepad intermittent behandling, rekommenderas regelbundna kontroller av livmoderslemhinnan. Detta innefattar årlig ultraljudsundersökning efter återkomst av menstruationen under behandlingsfri period.

Om förtjockning av livmoderslemhinnan noteras, vilket kvarstår efter att menstruationen har kommit tillbaka under behandlingsfria perioder och 3 månader efter behandlingsomgångens slut och/eller förändrat blödningsmönster (se avsnittet ”Blödningsmönster” nedan), ska undersökningar utföras, inklusive biopsi av livmoderslemhinnan, för att utesluta andra underliggande tillstånd, inklusive endometriemalignitet.

Vid fall av hyperplasi (utan atypi) rekommenderas övervakning enligt sedvanlig klinisk praxis (t.ex. en uppföljande kontroll 3 månader senare). I fall av atypisk hyperplasi ska undersökning och behandling enligt sedvanlig klinisk praxis sättas in.

Behandlingsperioderna ska var för sig inte överskrida 3 månader, eftersom risken för negativ påverkan på livmoderslemhinnan om behandlingen fortsätter utan avbrott är okänd.

### Blödningsmönster

Patienter ska informeras om att behandling med ulipristalacetat vanligtvis leder till en avsevärt minskad menstruationsblödförlust eller amenorré under de första 10 dagarna av behandling. Om överdriven blödning kvarstår ska patienterna kontakta läkare. Menstruationen återkommer vanligtvis inom 4 veckor efter varje avslutad behandlingsperiod.

Om det uppstår ett förändrat ihållande eller oväntat blödningsmönster under upprepad intermittent behandling, efter initial minskad blödning eller amenorré, t.ex. blödning mellan menstruationerna, kan man dessutom behöva göra en undersökning av livmoderslemhinnan inklusive biopsi av livmoderslemhinnan för att utesluta andra underliggande tillstånd, inklusive endometriemalignitet.

Upprepad intermittent behandling har studerats under upp till 4 intermittenta behandlingsperioder.

#### Njursvikt

Njursvikt förväntas inte avsevärt ändra elimineringen av ulipristalacetat. Då specifika studier saknas rekommenderas inte ulipristalacetat för patienter med svår njursvikt, såvida inte patienten övervakas noggrant (se avsnitt 4.2).

#### Leversvikt

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet med ulipristalacetat för patienter med leversvikt. Leversvikt förväntas ändra elimineringen av ulipristalacetat vilket resulterar i ökad exponering (se avsnitt 5.2). Det anses inte kliniskt relevant för patienter med lindrigt försämrad leverfunktion. Ulipristalacetat rekommenderas inte för användning för patienter med måttlig eller svår leversvikt, såvida inte patienten övervakas noggrant (se avsnitt 4.2).

#### Samtidiga behandlingar

Samtidig administrering av måttliga (t.ex. erytromycin, grapefruktjuice, verapamil) eller potenta (t.ex. ketokonazol, ritonavir, nefazodon, itrakonazol, telitromycin, klaritromycin) CYP3A4-hämmare och ulipristalacetat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av ulipristalacetat och potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, eller johannesört, efavirenz, nevirapin, långvarig användning av ritonavir) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Astmapatienter

Användning för kvinnor med svår astma som inte kontrolleras tillräckligt väl av orala glukokortikoider rekommenderas inte.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Andra läkemedels potential att påverka ulipristalacetat:

##### *Hormonpreventivmedel*

Ulipristalacetat har en steroidstruktur och verkar som en selektiv progesteronreceptormodulator med övervägande hämmande effekter på progesteronreceptorn. Därför är det troligt att hormonpreventivmedel och gestagener minskar effekten av ulipristalacetat genom konkurrerande verkan på progesteronreceptorn. Det är därför samtidig administrering av läkemedel innehållande gestagen inte rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 4.6).

##### *CYP3A4-hämmare*

Efter administrering av den måttliga CYP3A4-hämmaren erytromycinpropionat (500 mg två gånger dagligen i 9 dagar) till friska kvinnliga försökspersoner ökade  $C_{max}$  och AUC för ulipristalacetat 1,2- respektive 2,9-faldigt. AUC för den aktiva metaboliten av ulipristalacetat ökade 1,5-faldigt medan  $C_{max}$  för den aktiva metaboliten minskade (0,52-faldig ändring).

Efter administrering av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 7 dagar) till friska kvinnliga försökspersoner ökade  $C_{max}$  och AUC för ulipristalacetat 2- respektive 5,9-faldigt. AUC för den aktiva metaboliten av ulipristalacetat ökade 2,4-faldigt medan  $C_{max}$  för den aktiva metaboliten minskade (0,53-faldig förändring).

Ingen dosjustering anses nödvändig för administrering av ulipristalacetat till patienter som samtidigt tar lindriga CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av måttliga eller potenta CYP3A4-hämmare och ulipristalacetat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

#### *CYP3A4-inducerare*

Administrering av den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (300 mg två gånger dagligen i nio dagar) till friska kvinnliga försökspersoner minskade markant  $C_{max}$  och AUC för ulipristalacetat och dess aktiva metabolit med 90 % eller mer och minskade halveringstiden för ulipristalacetat 2,2-faldigt motsvarande en cirka 10-faldig minskning av ulipristalacetatexponering. Samtidig användning av ulipristalacetat och potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, eller johannesört, efavirenz, nevirapin, långvarig användning av ritonavir) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

#### *Läkemedel som påverkar pH i magsäcken*

Administrering av ulipristalacetat (10 mg tablett) tillsammans med protonpumpshämmaren esomeprazol (20 mg dagligen i 6 dagar) resulterade i ett cirka 65 % lägre medelvärde för  $C_{max}$ , ett fördröjt  $t_{max}$  (från en median på 0,75 timmar till 1,0 timmar) och 13 % högre medelvärde för AUC. Denna effekt av läkemedel som ökar pH i magsäcken förväntas inte vara kliniskt relevant vid daglig administrering av ulipristalacetattabletter.

#### Ulipristalacetats potential att påverka andra läkemedel:

#### *Hormonpreventivmedel*

Ulipristalacetat kan störa verkan av hormonpreventivläkemedel (minipiller, gestagen-frisättande preventivmedel eller kombinations-p-piller) och gestagen som administreras av andra orsaker. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av läkemedel innehållande gestagen (se avsnitt 4.4 och 4.6). Läkemedel innehållande gestagen ska inte tas inom 12 dagar efter avslutad behandling med ulipristalacetat.

#### *P-gp-substrat*

Data *in vitro* anger att ulipristalacetat kan vara en hämmare av p-gp vid kliniskt relevanta koncentrationer i magtarmkanalväggen under absorption.

Samtidig administrering av ulipristalacetat och ett p-gp-substrat har inte studerats och en interaktion kan inte uteslutas. *In vivo*-resultat visar att ulipristalacetat (administrerat som en enda 10 mg-tablett) 1,5 timmar före administrering av p-gp-substratet fexofenadin (60 mg) inte har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för fexofenadin. Därför rekommenderas att samtidig administrering av ulipristalacetat och p-gp-substrat (t.ex. dabigatranetexilat, digoxin, fexofenadin) ska göras med minst 1,5 timmars mellanrum.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Preventivmedel för kvinnor

Ulipristalacetat interagerar troligtvis på ett negativt sätt med minipiller, gestagen-frisättande preventivmedel eller kombinations-p-piller och samtidig användning rekommenderas därför inte. En icke-hormonell preventivmedelsmetod rekommenderas under behandling, även om en majoritet av kvinnor som tar en terapeutisk dos av ulipristalacetat har anovulation (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Graviditet

Ulipristalacetat är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Det finns inga, eller begränsad mängd, data från användning av ulipristalacetat i gravida kvinnor. Även om ingen teratogen potential observerades är data från djurförsök otillräckliga avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

#### Amning

Toxikologiska djurdata har visat att ulipristalacetat utsöndras i mjölk (för detaljer, se avsnitt 5.3). Ulipristalacetat utsöndras i bröstmjolk. Effekten på nyfödda barn/spädbarn har inte studerats. En risk

för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ulipristalacetat är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### Fertilitet

En majoritet av kvinnor som tar en terapeutisk dos av ulipristalacetat har anovulation, men fertilitetsnivån vid intag av flera doser av ulipristalacetat har inte studerats.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ulipristalacetat kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom lindrig yrsel har observerats efter intag av ulipristalacetat.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofil

Säkerheten av ulipristalacetat har utvärderats hos 1 053 kvinnor med myom i livmodern som behandlades med 5 mg eller 10 mg ulipristalacetat under fas III-studier. Det vanligaste resultatet i kliniska prövningar var amenorré (79,2 %) vilket anses som ett önskvärt resultat för patienterna (se avsnitt 4.4).

Den vanligaste biverkningen var blodvullning. Majoriteten av biverkningarna var lindriga och måttliga (95,0 %), ledde inte till utsättning av läkemedlet (98,0 %) och försvann spontant.

Bland dessa 1 053 kvinnor har säkerheten för upprepade intermittenta behandlingsperioder (var och en begränsad till 3 månader) utvärderats på 551 kvinnor med myom i livmodern som behandlades med 5 eller 10 mg ulipristalacetat i två fas III-studier (inklusive 446 kvinnor som exponerades för fyra intermittenta behandlingsperioder av vilka 53 exponerades för åtta intermittenta behandlingsperioder) och uppvisade en likartad säkerhetsprofil som den som sågs för en behandlingsperiod.

##### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats baserat på poolade data från fyra fas III-studier på patienter med myom i livmodern som behandlats under 3 månader. Biverkningarna anges nedan efter frekvens och organsystem. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar under behandlingsperiod 1				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Läkemedelsöverkänslighet*		
Psykiska störningar			Ängest Emotionell störning		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*	Yrsel		
Öron och balansorgan		Vertigo			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Epistaxis	
Magtarmkanalen		Buksmärta Illamående	Muntorrhet Förstoppning	Dyspepsi Gasbildning	
Hud och subkutan vävnad		Akne	Alopecia** Torr hud Hyperhidros		Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta	Ryggsmärta		
Njurar och urinvägar			Urininkontinens		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré Endometrieförtjockning*	Blodvällning* Bäckensmärta Äggstockscysta* Bröstömhet/-smärta	Livmoderblödning* Metrorragi Genitala flytningar Bröstobehag	Brusten äggstockscysta* Bröstsvullnad	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Ödem Asteni		
Undersökningar		Viktökning	Ökad kolesterolnivå i blodet Ökad triglyceridnivå i blodet		

\* Se avsnitt "Beskrivning av vissa valda biverkningar"

\*\* Den ordgranna termen "lindrigt håravfall" kodades som termen "alopeci"

Vid jämförelse av upprepade behandlingsperioder var den totala biverkningsfrekvensen mindre frekvent i påföljande behandlingsperioder än i den första, och varje biverkning var mindre frekvent eller var kvar i samma frekvenskategori (utom dyspepsi som klassificerades som mindre vanlig i behandlingsperiod 3 baserat på förekomst hos en enstaka patient).

#### Beskrivning av vissa valda biverkningar

##### *Endometrieförtjockning*

Hos 10–15 % av patienterna observerades endometrieförtjockning (> 16 mm med ultraljud eller MRT i slutet av behandlingen) med ulipristalacetat i slutet av den första 3 månader långa behandlingsperioden. I påföljande behandlingsperioder observerades endometrieförtjockning mindre frekvent (hos 4,9 % och 3,5 % av patienterna i slutet av den andra respektive fjärde

behandlingsperioden). Endometrieförtjockningen försvinner när behandlingen avslutas och menstruationsperioderna återkommer.

Dessutom benämns reversibla förändringar av livmoderslemhinnan PAEC och skiljer sig från endometriehyperplasi. Om vävnadsprover från hysterektomi eller endometriebiopsi skickas för histologianalys ska patologen informeras om att patienten har tagit ulipristalacetat (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### *Blodvallning*

Blodvallningar rapporterades av 8,1 % av patienterna men frekvensen varierade över de olika prövningarna. I den aktiv komparator-kontrollerade studien var frekvenserna 24 % (10,5 % måttlig eller svår) för ulipristalacetat och 60,4 % (39,6 % måttlig eller svår) för leuprorelin-behandlade patienter. I den placebo-kontrollerade studien var frekvensen av blodvallning 1,0 % för ulipristalacetat och 0 % för placebo. I den första 3 månader långa behandlingsperioden av de två långvariga fas III-prövningarna var frekvensen 5,3 % respektive 5,8 % för ulipristalacetat.

#### *Läkemedelsöverkänslighet*

Symtom på läkemedelsöverkänslighet såsom generaliserat ödem, klåda, utslag, ansiktssvullnad eller urtikaria rapporterades av 0,4 % av patienterna i fas III-prövningar.

#### *Huvudvärk*

Lindrig eller måttlig huvudvärk rapporterades hos 5,8 % av patienterna.

#### *Äggstockscysta*

Funktionella äggstockscystor observerades under och efter behandling hos 1,0 % av patienterna och i de flesta fall försvann dessa spontant inom några veckor.

#### *Livmoderblödning*

Patienter med kraftig menstruationsblödning på grund av myom i livmodern löper risk för stor blödning som kan kräva ett kirurgiskt ingrepp. Några få fall har rapporterats under behandling med ulipristalacetat eller inom 2–3 månader efter att behandlingen med ulipristalacetat har avslutats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheten av överdosering av ulipristalacetat är begränsad.

Enskilda doser på upp till 200 mg och dagliga doser på 50 mg under 10 dagar i följd administrerades till ett begränsat antal försökspersoner och inga svåra eller allvarliga biverkningar rapporterades.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, progesteronreceptormodulatorer. ATC-kod: G03XB02.

Ulipristalacetat är en oralt aktiv, syntetisk och selektiv progesteronreceptormodulator som kännetecknas av en vävnadsspecifik och partiell progesteronantagonisteffekt.

#### Verkningsmekanism

Ulipristalacetat utövar en direkt effekt på livmoderslemhinnan.



Ulipristalacetat utövar en direkt verkan på myom och minskar deras storlek genom att hämma cellproliferation och inducera apoptos.

### Farmakodynamisk effekt

#### Livmoderslemhinna

De flesta försökspersoner (inklusive patienter med myom) genomgår sin första menstruation när en daglig administrering av en dos på 5 mg påbörjas under en menstruationscykel men kommer inte att menstruera igen förrän behandlingen har avslutats. När behandlingen med ulipristalacetat har avslutats återkommer menstruationscyklerna vanligtvis inom 4 veckor.

Den direkta verkan på livmoderslemhinnan resulterar i klassspecifika förändringar av histologi som benämns PAEC. Vanligtvis är det histologiska utseendet ett inaktivt och svagt prolifererande epitel förknippat med asymmetri för stromal tillväxt och epiteltillväxt vilket resulterar i prominenta cystiskt dilaterade körtlar med blandade epiteffekter gällande östrogen (mitotisk) och gestagen (sekretorisk). Sådant mönster har observerats hos cirka 60 % av patienterna som behandlades med ulipristalacetat i 3 månader. Dessa förändringar är reversibla efter att behandlingen avslutats. Dessa förändringar ska inte förväxlas med endometriehyperplasi.

Cirka 5 % av patienterna i reproduktiv ålder med kraftig menstruationsblödning har en tjocklek av livmoderslemhinnan på över 16 mm. Hos cirka 10–15 % av patienterna som behandlades med ulipristalacetat kan livmoderslemhinnan förtjockas (> 16 mm) under den första 3 månader långa behandlingsperioden. Vid fall av upprepade behandlingsperioder observerades förtjockning av livmoderslemhinnan mindre frekvent (hos 4,9 % av patienterna efter den andra behandlingsperioden och 3,5 % efter den fjärde behandlingsperioden). Denna förtjockning försvinner efter att behandlingen avslutats och menstruationen inträffar. Det kan krävas en vanlig klinisk vidare undersökning om livmoderslemhinnans tjocklek kvarstår efter återkomst av menstruationen under perioder utan behandling eller mer än 3 månader efter att behandlingen avslutats för att utesluta andra underliggande tillstånd.

#### Hypofys

En daglig dos av ulipristalacetat på 5 mg hämmar ägglossning hos majoriteten av patienterna vilket påvisas med bibehållna progesteronnivåer på cirka 0,3 ng/ml.

En daglig dos av ulipristalacetat på 5 mg undertrycker delvis FSH-nivåer men serumöstradiolnivåer bibehålls i det mittfollikulära intervallet hos en majoritet av patienterna och liknar nivåerna hos patienter som fick placebo.

Ulipristalacetat påverkar inte serumnivåer av TSH, ACTH eller prolaktin.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Användning före operation:

Effekten av fasta doser av ulipristalacetat 5 mg och 10 mg en gång dagligen utvärderades i två randomiserade och dubbelblinda fas III-studier under 13 veckor där man rekryterade patienter med mycket kraftig menstruationsblödning förknippad med myom i livmodern. Studie 1 var dubbelblind och placebo-kontrollerad. Patienter i denna studie skulle vara anemiska vid studiens början (Hb < 10,2 g/dl) och alla patienter fick oralt järntillskott 80 mg Fe<sup>++</sup> utöver studieläkemedlet. Studie 2 inbegrep det aktiva jämförande ämnet, leuprorelin 3,75 mg, som gavs en gång i månaden via intramuskulär injektion. I studie 2 användes en dubbelplacebo-metod för att bibehålla blindningsfunktionen. I båda studier bedömdes förlust av menstruationsblod med användning av Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC). Ett PBAC-värde > 100 inom de första 8 menstruationsdagarna anses representera en för stor menstruationsblodförlust.

I studie 1 observerades en statistiskt signifikant skillnad gällande minskning av menstruationsblodförlust med fördel för patienter behandlade med ulipristalacetat jämfört med

placebo (se tabell 1 nedan), vilket resulterar i snabbare och effektivare korrigerande av anemi än bara järntillskott. På samma sätt hade patienter behandlade med ulipristalacetat en större minskning av myomstorlek enligt bedömning med MRT-undersökning.

I studie 2 var minskningen av menstruationsblodförlust jämförbar för patienter behandlade med ulipristalacetat och gonadotropinfrisättande hormon-agonist (leuprorelin). De flesta patienterna som behandlades med ulipristalacetat slutade att blöda inom den första behandlingsveckan (amenorré). Storleken av de tre största myom bedömdes med ultraljud i slutet av behandlingen (vecka 13) och sedan i ytterligare 25 veckor utan behandling hos patienter som inte genomgick hysterektomi eller myomektomi. Minskningen av myomstorlek bibehölls vanligtvis under denna uppföljningsperiod hos patienter som ursprungligen behandlades med ulipristalacetat men en viss återtillväxt inträffade hos patienter som behandlades med leuprorelin.

Tabell 1: Resultat av primära och valda sekundära bedömningar av effekten i fas III-studier

Parameter	Studie 1			Studie 2		
	Placebo N=48	Ulipristalacetat 5 mg/dag N=95	Ulipristalacetat 10 mg/dag N=94	Leuprorelin 3,75 mg/ månad N=93	Ulipristalacetat 5 mg/dag N=93	Ulipristalacetat 10 mg/dag N=95
<b>Menstruationsblödning</b>						
Median-PBAC vid baslinjen	376	386	330	297	286	271
Medianändring vid vecka 13	-59	<b>-329</b>	<b>-326</b>	-274	-268	-268
Patienter med amenorré vid vecka 13	3 (6,3 %)	<b>69 (73,4 %)<sup>1</sup></b>	<b>76 (81,7 %)<sup>2</sup></b>	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
<b>Patienter vars menstruationsblödning blev normal (PBAC &lt; 75) vid vecka 13</b>	9 (18,8 %)	<b>86 (91,5 %)<sup>1</sup></b>	<b>86 (92,5 %)<sup>1</sup></b>	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Medianändring av myomvolym från baslinjen till vecka 13 <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> I studie 1 mättes ändringen från baslinjen gällande total myomvolym med MRT. I studie 2 mättes ändringen av volymen av de tre största myom med ultraljud. Värden i fetstil i skuggade rutor anger att det fanns en signifikant skillnad i jämförelserna mellan ulipristalacetat och kontrollen. Dessa var alltid till fördel för ulipristalacetat.

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

#### Upprepad intermittent användning:

Effekten av upprepade behandlingsomgångar med fasta doser av ulipristalacetat 5 mg eller 10 mg en gång dagligen utvärderades i två fas III-studier där man bedömde upp till 4 intermittenta 3 månader långa behandlingsperioder hos patienter med kraftiga menstruationsblödningar i samband med myom i livmodern. Studie 3 var en öppen studie där man bedömde ulipristalacetat 10 mg, där var och en av de 3 månader långa behandlingsperioderna följdes av 10 dagars dubbelblind behandling med gestagen eller placebo. Studie 4 var en randomiserad, dubbelblind, klinisk studie där man bedömde ulipristalacetat 5 eller 10 mg.

Studie 3 och 4 visade effekt när det gällde att kontrollera symtom på myom i livmodern (t.ex. livmoderblödning) och minska storleken på myomen efter 2 respektive 4 behandlingsperioder.

I studie 3 har behandlingseffekt visats under > 18 månaders upprepad intermittent behandling (4 perioder med 10 mg en gång dagligen), där 89,7 % av patienterna hade amenorré i slutet av behandlingsperiod 4.

I studie 4 hade 61,9 % och 72,7 % av patienterna amenorré i slutet av både behandlingsperiod 1 och 2 kombinerat (dos om 5 mg respektive dos om 10 mg, p=0,032); 48,7 % och 60,5 % hade amenorré i slutet av alla fyra behandlingsperioderna kombinerat (dos om 5 mg respektive dos om 10 mg, p=0,027). I slutet av behandlingsperiod 4 bedömdes det att 158 (69,6 %) respektive 164 (74,5 %) av patienterna hade amenorré med doserna 5 mg respektive 10 mg (p=0,290).

Tabell 2: Resultat av primära och utvalda sekundära effektbedömningar i långsiktiga fas III-studier

Parameter	Efter behandlingsperiod 2 (behandling i två gånger 3 månader)			Efter behandlingsperiod 4 (behandling i fyra gånger 3 månader)		
	Studie 3 <sup>a</sup>	Studie 4		Studie 3	Studie 4	
	10 mg/dag N=132	5 mg/dag N=213	10 mg/dag N=207	10 mg/dag N=107	5 mg/dag N=178	10 mg/dag N=176
Patienter som startar behandlingsperiod 2 eller 4						
Patienter i amenorré <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 %)
Patient med kontrollerad blödning <sup>b,c,d</sup>	Ej relevant	N=199	N=191	Ej relevant	N=202	N=192
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)		148 (73,3 %)	144 (75,0 %)
Medianförändring i myomvolym från baslinjen	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

<sup>a</sup> Behandlingsperiod 2-bedömning motsvarar behandlingsperiod 2 plus en menstruationsblödning.

<sup>b</sup> Patienter med saknade värden exkluderades från analysen.

<sup>c</sup> N och % inkluderar patienter som slutat delta i studien.

<sup>d</sup> Kontrollerad blödning definierades som inga episoder med kraftig blödning och högst 8 dagars blödning (ej inräknat dagar med stänklödning) under de sista 2 månaderna i en behandlingsperiod.

I alla fas III-studier inklusive studier med upprepad intermittent behandling, observerades totalt 7 fall av hyperplasi hos 789 patients med adekvata biopsier (0,89 %). En stor majoritet återgick spontant till normal livmoderslemhinna efter återkomst av menstruation under den behandlingsfria perioden. Incidensen av hyperplasi ökade inte vid upprepade behandlingsomgångar med data från 340 kvinnor som fick upp till 4 omgångar med ulipristalacetat 5 eller 10 mg och begränsade data från 43 kvinnor som fick upp till 8 omgångar med ulipristalacetat 10 mg. Den observerade frekvensen överensstämmer med kontrollgrupperna och prevalensen som rapporterats i litteratur för symtomatiska premenopausala kvinnor i denna åldersgrupp (medelålder på 40 år).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Esmyaför alla grupper av den pediatrika populationen för leiomyom i livmodern ( information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering av en enskild dos på 5 eller 10 mg absorberas ulipristalacetat snabbt med ett  $C_{max}$ -värde på  $23,5 \pm 14,2$  ng/ml och  $50,0 \pm 34,4$  ng/ml ungefär 1 timme efter förtäring och med  $AUC_{0-\infty}$  på  $61,3 \pm 31,7$  ng.t/ml respektive  $134,0 \pm 83,8$  ng.t/ml. Ulipristalacetat omvandlas snabbt till en farmakologiskt aktiv metabolit med ett  $C_{max}$ -värde på  $9,0 \pm 4,4$  ng/ml och  $20,6 \pm 10,9$  ng/ml vilket också inträffar ungefär 1 timme efter förtäring och med  $AUC_{0-\infty}$  på  $26,0 \pm 12,0$  ng.t/ml respektive  $63,6 \pm 30,1$  ng.t/ml.

Administrering av ulipristalacetat (30 mg tablett) tillsammans med en frukost med högt fettnnehåll gav ett cirka 45 % lägre medelvärde för  $C_{max}$ , ett fördröjt  $t_{max}$  (från en median på 0,75 timmar till 3 timmar) och 25 % högre medelvärde för  $AUC_{0-\infty}$  jämfört med vid administrering i fastande tillstånd. Liknande resultat erhöles för den aktiva mono-N-demetylerade metaboliten. Denna kinetiska effekt av föda förväntas inte vara kliniskt relevant vid daglig administrering av ulipristalacetattabletter.

### Distribution

Ulipristalacetat uppvisar en hög bindning (> 98 %) till plasmaproteiner, inklusive albumin, surt alfa-1-glykoprotein och lipoproteiner med hög och låg täthet.

Ulipristalacetat och dess aktiva mono-N-demetylerade metabolit utsöndras i bröstmjölk med en genomsnittlig AUCt-kvot för mjölk/plasma på  $0,74 \pm 0,32$  för ulipristalacetat.

### Biotransformation/Eliminering

Ulipristalacetat omvandlas snabbt till dess mono-N-demetylerade metabolit och därefter till dess di-N-demetylerade metabolit. *Data in vitro* anger att detta huvudsakligen medieras av cytokrom P450 3A4-isoformen (CYP3A4). Den huvudsakliga elimineringsvägen är via faeces och mindre än 10 % utsöndras i urin. Den terminala halveringstiden för ulipristalacetat i plasma efter en enskild dos på 5 eller 10 mg beräknas vara 38 timmar med en genomsnittlig oral clearance (CL/F) på cirka 100 l/timme.

*Data in vitro* anger att ulipristalacetat och dess aktiva metabolit inte hämmar CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 eller inducerar CYP1A2 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför är det inte troligt att administrering av ulipristalacetat ändrar elimineringen av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

*Data in vitro* anger att ulipristalacetat och dess aktiva metabolit inte är p-gp (ABCB1)-substrater.

### Speciella populationer

Inga farmakokinetiska studier av ulipristalacetat har utförts hos kvinnor med nedsatt njur- eller leverfunktion. Leversvikt förväntas ändra elimineringen av ulipristalacetat på grund av den CYP-medierade metabolismen, vilket kan resultera i ökad exponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I allmäntoxikologiska studier hade de flesta fynden samband med ulipristalacetats verkningsmekanism för progesteronreceptorer (och vid högre koncentrationer för glukokortikoidreceptorer) och antiprogesteronaktivitet observerades vid exponeringar motsvarande terapeutiska nivåer. En studie under 39 veckor på makaker påvisade histologiska förändringar som liknade PAEC vid låga doser.

På grund av sin verkningsmekanism har ulipristalacetat embryoletal effekt på råttor, kanin (vid upprepade doser över 1 mg/kg), marsvin och apa. Säkerheten för mänskliga foster är inte känd. Vid doser som var tillräckligt låga för att upprätthålla gestationen hos djurarterna observerades ingen teratogen potential.

Reproduktionsstudier som utfördes på råttor vid doser för exponering i samma intervall som dosen för människa har inte uppvisat något tecken på försämrad fertilitet på grund av ulipristalacetat hos behandlade djur eller avkomman för behandlade honor.

Karcinogenicitetsstudier (på råttor och mus) visade att ulipristalacetat inte är cancerframkallande.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Mannitol  
Kroskarmellosnatrium  
Talk  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara blisterförpackningar i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Al/PVC/PE/PVDC- eller Al/PVC/PVDC-blister.  
Förpackning med 28, 30 och 84 tabletter.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23 februari 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 14 november 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

DD/MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Cenexi  
17 Rue de Pontoise  
FR-95520 Osny  
Frankrike

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan läkemedlet lanseras i respektive medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) och den nationella tillsynsmyndigheten komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och utformning.



MAH ska säkerställa, vid lanseringen och därefter, att alla förskrivare av Esmya och patologer som granskar prover från patienter som behandlats med Esmya, får detta utbildningsmaterial.

Utbildningsmaterialet bör innehålla följande:

- Utbildningsmaterial för förskrivare (gynekologer) vilket innehåller:
  - följebrev
  - produktresumé
  - förskrivarguide för Esmya
- Utbildningsmaterial för patologer vilket innehåller
  - patologens guide
  - USB-minne eller cd-rom med bilder på digitala prover (digitalt bibliotek med högupplösta bilder).
  - produktresumé

Utbildningsmaterialet bör innehålla följande viktiga delar:

#### Förskrivarguide

- ingående rekommendationer om behandlingen av endometrial förtjockning
- påminnelse om effekten av ulipristalacetat på endometriet
- behovet av att informera patologen om att patienter har behandlats med Esmya om biopsier/kirurgiska prover skickas för analys
- indikationerna
- doseringen: 5 mg tablett en gång dagligen för behandlingsperioder på upp till 3 månader vardera. Behandling ska endast initieras vid menstruation: Den första behandlingsomgången ska alltid påbörjas under den första menstruationsveckan, upprepade behandlingsomgångar ska påbörjas tidigast under den andra menstruationens första vecka, efter slutförandet av den föregående behandlingsperioden. Den behandlande läkaren ska informera patienten om behovet av behandlingsfria intervaller.
- kontraindikationerna för graviditet och amning, genital blödning av okänd orsak eller av andra orsaker än myom i livmodern, samt cancer i livmoder, livmoderhals, äggstock eller bröst
- frånvaro av säkerhetsdata om endometriet för kontinuerlig behandling som är längre än 3 månader
- behovet av att enligt sedvanlig klinisk praxis undersöka persistent endometrieförtjockning efter behandlingsavslutning och återkomst av menstruation för att utesluta andra underliggande sjukdomar
- rekommendation om regelbundna kontroller för att övervaka endometriet i fall av upprepad intermittent behandling. Detta innefattar årlig ultraljudsundersökning efter återkomst av menstruationen under period utan behandling. Om förtjockning av endometriet noteras, och kvarstår efter att menstruationen har kommit tillbaka under behandlingsfria perioder eller 3 månader efter behandlingsomgångens slut och/eller förändrat blödningsmönster, ska undersökningar utföras, inklusive biopsi av endometriet för att utesluta andra underliggande sjukdomar, inklusive endometriemalignitet.

#### Utbildningsmaterial för patologer

- viktiga effekter av Esmya på PAEC (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes) och hur de skiljer sig från effekterna av fritt östrogen
- differentialdiagnosen mellan PAEC, fritt östrogen och endometriehyperplasi.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Esmya 5 mg tabletter  
Ulipristalacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg ulipristalacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 tabletter  
30 tabletter  
84 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara blisterförpackningar i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Esmya

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Esmya 5 mg tabletter  
Ulipristalacetat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gedeon Richter

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Esmya 5 mg tabletter**

Ulipristalacetat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finner du information om följande**

1. Vad Esmya är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Esmya
3. Hur du tar Esmya
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Esmya ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Esmya är och vad det används för**

Esmya innehåller den aktiva substansen ulipristalacetat. Det används för att behandla måttliga till svåra symtom på myom i livmodern (kallas även fibroider), som är tumörer (ej cancer) i livmodern (uterus).

Esmya används till vuxna kvinnor (över 18 år) som inte har nått klimakteriet (menopaus).

Hos vissa kvinnor kan myom i livmodern orsaka kraftig menstruationsblödning, bäckensmärta (obehag i magen) och skapa tryck på andra organ.

Detta läkemedel verkar genom att påverka aktiviteten av progesteron, som är ett naturligt förekommande hormon i kroppen. Det används antingen före en myomoperation eller för långtidsbehandling av myomen för att minska deras storlek, stoppa eller minska blödningen och öka antalet röda blodkroppar.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Esmya**

Du bör vara medveten om att de flesta kvinnor inte har någon menstruationsblödning under behandlingen och under några veckor efteråt.

#### **Ta inte Esmya**

- om du är allergisk mot ulipristalacetat eller något annat innehållsämne i Esmya (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid eller om du ammar
- om du har underlivsblödning som inte orsakas av myom i livmodern
- om du har cancer i livmodern (uterus), livmoderhalsen (cervix), äggstockar eller bröst.

#### **Varningar och försiktighetsmått**

- Om du för närvarande tar hormonpreventivmedel (t.ex. p-piller) (se ”Andra läkemedel och Esmya”) bör du använda en annan tillförlitlig barriärpreventivmedelsmetod (t.ex. kondom) när du tar Esmya.



- Om du har lever- eller njursjukdom ska du kontakta läkare eller apotekspersonal innan du tar Esmya.
- Om du lider av svår astma är kanske inte behandling med Esmya lämplig för dig. Du bör diskutera detta med din läkare.

Behandling med Esmya leder vanligtvis till kraftigt minskad eller helt upphörande av menstruationsblödning under de första 10 behandlingsdagarna. Om du skulle fortsätta få kraftig blödning ska du tala med din läkare.

Din menstruation återkommer i allmänhet inom 4 veckor efter avslutad behandling med Esmya. Livmoderns slemhinna kan bli tjockare eller förändras som ett resultat av behandling med Esmya. Dessa förändringar upphör när behandlingen har avslutats och din menstruation kommer tillbaka.

### **Barn och tonåringar**

Esmya ska inte tas av barn under 18 år eftersom säkerhet och effekt för ulipristalacetat inte har fastställts i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Esmya**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av läkemedlen som anges nedan, eftersom dessa läkemedel kan påverka Esmya eller kan påverkas av Esmya:

- vissa läkemedel som används för att behandla hjärtat (t.ex. digoxin)
- vissa läkemedel som används för att förhindra slaganfall och blodproppar (t.ex. dabigatranetexilat)
- vissa läkemedel som används för att behandla epilepsi (t.ex. fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, karbamazepin, oxkarbazepin, primidon)
- vissa läkemedel som används för att behandla HIV-infektion (t.ex. ritonavir, efavirenz, nevirapin)
- läkemedel som används för att behandla vissa bakterieinfektioner (t.ex. rifampicin, telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifabutin)
- vissa läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (t.ex. ketokonazol [förutom schampo], itraconazol)
- växtbaserade naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) och som används mot depression eller ångest
- vissa läkemedel som används för att behandla depression (t.ex. nefazodon).
- vissa läkemedel som används för att behandla högt blodtryck (t.ex. verapamil).

Esmya gör troligen att vissa hormonpreventivmedel blir mindre effektiva. Dessutom är det troligt att även hormonpreventivmedel och gestagener (t.ex. noretindron eller levonorgestrel) gör Esmya mindre effektivt. Därför rekommenderas inte hormonpreventivmedel och du bör använda en annan tillförlitlig barriärpreventivmedelsmetod, t.ex. kondom, under behandling med Esmya.

### **Esmya med mat och dryck**

Undvik att dricka grapefruktjuice medan du behandlas med Esmya.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ta inte Esmya om du är gravid. Behandling under graviditet kan påverka graviditeten (det är inte känt om Esmya skulle kunna skada ditt barn eller orsaka missfall). Om du blir gravid under behandling med Esmya ska du omedelbart sluta att ta Esmya och kontakta läkare eller apotekspersonal.

Esmya gör troligen att vissa hormonpreventivmedel blir mindre effektiva (se ”Andra läkemedel och Esmya”).

Esmya utsöndras i bröstmjölk, därför ska du inte amma när du tar Esmya.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Esmya kan orsaka lindrig yrsel (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). Kör inte och använd inte maskiner om du får dessa symtom.

## **3. Hur du tar Esmya**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en 5 mg tablett om dagen för behandlingsperioder på upp till 3 månader vardera. Om du har ordinerats flera behandlingsperioder på 3 månader med Esmya, ska du påbörja varje period tidigast under den andra menstruationsperioden efter att den föregående behandlingen avslutats.

Du ska alltid börja ta Esmya under den första veckan i menstruationsperioden.

Tabletten ska sväljas med vatten och kan tas med eller utan föda.

### **Om du har tagit för stor mängd av Esmya**

Erfarenhet med Esmya när flera doser tas samtidigt är begränsad. Det har inte förekommit några rapporter om allvarliga biverkningar efter intag av flera doser samtidigt av detta läkemedel. Du ska ändå rådfråga läkare eller apotekspersonal om du har tagit för stor mängd av Esmya.

### **Om du har glömt att ta Esmya**

Om du missar en dos med mindre än 12 timmar ska du ta den så fort som du kommer ihåg den. Om du missar en dos med mer än 12 timmar ska du hoppa över den glömda tabletten och bara ta en tablett som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta Esmya**

Esmya ska tas dagligen under behandlingsperioder på upp till 3 månader i sträck. Under varje behandlingsperiod gäller att du inte slutar att ta tabletterna utan att först rådfråga läkare även om du känner dig bättre, eftersom symtom kan komma tillbaka senare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Esmya och kontakta omedelbart läkare, om du upplever något av följande symtom: svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårighet att svälja, nässelutslag eller andningssvårigheter. Detta kan vara symtom på angioödem (ingen känd frekvens).

**Mycket vanliga** (kan påverka fler än 1 av 10 personer) biverkningar:

- minskning eller upphörande av menstruationsblödning (amenorré)
- förtjockning av slemhinnan i livmodern (endometrieförtjockning).

**Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 personer) biverkningar:

- huvudvärk
- yrselkänsla (vertigo)
- magsmärta, sjukdomskänsla (illamående)
- akne
- muskel- och bensmärta (muskuloskeletal smärta)

- vätskeblåsa i äggstockarna (äggstockscysta), ömhet/smärta i bröst, nedre buksmärta (bäcken), blodvallningar
- trötthet (utmattning)
- viktökning.

**Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 personer) biverkningar:

- läkemedelsallergi
- ångest
- humörsvängningar
- yrsel
- muntorrhet, förstoppning
- håravfall, torr hud, ökad svettning
- ryggsmärta
- urinläckage
- blödning från livmodern (uterusblödning), vaginala flytningar, onormal vaginal blödning
- bröstobehag
- svullnad på grund av vätskeansamling (ödem)
- extrem trötthet (asteni)
- ökad kolesterolnivå i blodet som påvisas i blodprov, ökad fettnivå (triglycerider) i blodet som påvisas i blodprov.

**Sällsynta** (kan påverka upp till 1 av 1 000 personer) biverkningar:

- näsblod
- dålig matsmältning, gasbildning
- bristning av vätskeblåsa i äggstockarna (brusten äggstockscysta)
- bröstsvullnad.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Esmya ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är ulipristalacetat. En tablett innehåller 5 mg ulipristalacetat.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, mannitol, kroskarmellosnatrium, talk och magnesiumstearat.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Esmya är en vit till benvit, rund och bikonvex tablett på 7 mm med ”ES5” tryckt på en sida.

Det finns tillgängligt i Al/PVC/PE/PVDC-blistерförpackningar i kartonger med 28, 30 och 84 tabletter eller Al/PVC/PVDC-blistерförpackningar i kartonger med 28 och 84 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

Cenexi  
17, rue de Pontoise  
F-95520 Osny  
Frankrike

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för ulipristalacetat (behandling av måttliga till svåra symptom på uterusleiomyom) är CHMP:s slutsatser följande:

I en kumulativ översikt om överkänslighet baserad på poolade data från de kliniska fas III-prövningarna (PEARL-studierna och VENUS I) identifierades 43 icke-allvarliga biverkningar, av vilka 7 (pruritus, generaliserat ödem, överkänslighet med ansiktssvullnad hos en patient, generaliserat och urtikariellt utslag) ansågs vara relaterade till ulipristalacetat. Efter marknads lanseringen har 132 fall av överkänslighetsreaktioner kumulativt rapporterats. Med hänsyn till fallen med positivt utfall av seponering och reexponering och det nära tidssambandet kan man med åtminstone rimlig sannolikhet sluta sig till kausalitet mellan läkemedelsöverkänslighet och ulipristalacetat.

Tre allvarliga fall av angioödem har rapporterats efter marknads lanseringen. Med tanke på det nära tidssambandet och det positiva utfallet av seponering är ett orsakssamband mellan ulipristalacetat och angioödem åtminstone rimligt sannolikt.

Med hänsyn till tillgängliga data anses därför ändringar i avsnitt 4.8 i Produktresumén motiverade, nämligen tillägg av biverkningarna läkemedelsöverkänslighet med frekvensen mindre vanliga och angioödem med okänd frekvens. Bipacksedeln uppdateras på motsvarande sätt.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ulipristalacetat (behandling av måttliga till svåra symptom på uterusleiomyom) anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ulipristalacetat (behandling av måttliga till svåra symptom på uterusleiomyom) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.