

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Esmya 5 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 5 mg улипристалов ацетат (ulipristal acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка.

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 7 mm, гравирани с „ES5“ от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Улипристалов ацетат е показан за един курс на лечение на предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст.

Улипристалов ацетат е показан за интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст, които не са подходящи за хирургично лечение.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Esmya се започне и наблюдава от лекари с опит в диагностицирането и лечението на маточни фиброзни тумори.

#### Дозировка

Лечението се състои от една таблетка от 5 mg, която се приема веднъж дневно, за курсове на лечение, всеки от които с продължителност до най-много 3 месеца. Таблетките може да се приемат със или без храна.

Курсовете на лечение трябва да започват само при възникване на менструация:

- Първият курс на лечение трябва да започне през първата седмица от менструацията.
- Повторните курсове на лечение трябва да започват най-рано през първата седмица на втората менструация след завършването на предшестващия курс на лечение.

Лекуващият лекар трябва да обясни на пациентката необходимостта от периоди без лечение.

Повтарящото се интермитентно лечение е проучено до 4 интермитентни курса на лечение.

Ако пациентка пропусне доза, то тя трябва да приеме улипристалов ацетат веднага щом е възможно. Ако дозата е пропусната и са изминали повече от 12 часа, пациентката не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната си схема на прилагане.

#### Специална популация

##### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациентки с леко до умерено бъбречно увреждане. Поради липса на специфични проучвания улипристалов ацетат не се препоръчва при пациентки с тежко бъбречно увреждане, освен ако пациентката не се проследява внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на улипристалов ацетат в педиатричната популация. Безопасността и ефикасността на улипристалов ацетат са установени единствено при жени на възраст 18 и повече години.

### Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат с вода.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене.

Генитално кървене с неизвестна етиология или поради причини, различни от маточни фиброзни тумори.

Карцином на матката, маточната шийка, яйчниците или гърдата.

Подлежащо чернодробно заболяване.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Улипристалов ацетат трябва да се предписва след точна диагноза. Преди лечението трябва да бъде изключена бременност. При съмнения за бременност, преди започване на нов курс на лечение, трябва да се направи тест за бременност.

### Контрацепция

Не се препоръчва едновременната употреба на съдържащи само прогестаген контрацептиви, прогестаген освобождаващо вътрематочно изделие или комбинирани перорални контрацептивни таблетки (вж. точка 4.5). Въпреки че повечето жени, приемащи терапевтична доза улипристалов ацетат, имат ановулация, по време на лечението се препоръчва използването на нехормонален контрацептивен метод.

### Ендометриални изменения

Улипристалов ацетат има специфично фармакодинамично действие върху ендометриума: При пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, могат да бъдат наблюдавани изменения в хистологията на ендометриума. Тези изменения са обратими след преустановяване на лечението.

Тези хистологични изменения се обозначават като „Свързани с модулятора на прогестероновите рецептори ендометриални изменения“ (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, PAEC) и не трябва да се бъркат с ендометриална хиперплазия (вж. точки 4.8 и 5.1).

Освен това, по време на прилагане на лечението може да възникне обратимо удебеляване на ендометриума.

В случай на повтарящо се интермитентно лечение се препоръчва периодично проследяване на ендометриума. Това включва ежегодно ултразвуково изследване, което се прави след възобновяване на менструацията по време на периода без лечение.

Ако бъде забелязано удебеляване на ендометриума, което персистира след възобновяване на менструацията по време на периодите без лечение или повече от 3 месеца след края на курсовете на лечение, и/или ако характеристиката на кръвотечението се промени (вижте по-долу точка „Характеристика на кръвотечението“), трябва да се направят изследвания, включително биопсия на ендометриума, с цел да се изключат други подлежащи заболявания включително ендометриален рак.

В случай на хиперплазия (без атипия) трябва да се препоръча проследяване съгласно обичайната клинична практика (напр. контролно проследяване след 3 месеца). В случай на

атипична хиперплазия се пристъпва към изследванията и лечението съгласно обичайната клинична практика.

Всеки курс на лечение трябва да има продължителност не повече от 3 месеца, тъй като рискът от нежелано повлияване на ендометриума е неизвестен, ако лечението се удължи, без да има прекъсване.

#### Характеристика на кръвотечението

Пациентките трябва да бъдат информирани, че лечението с улипристалов ацетат обичайно води до значително намаляване на менструалната кръвозагуба или аменорея през първите 10 дни от лечението. Ако прекомерното кървене персистира, пациентките трябва да уведомят лекаря си. Менструацията обичайно се възобновява до 4 седмици след края на всеки курс на лечение. Ако по време на повтарящото се интермитентно лечение след първоначалното намаляване на кървенето или аменореята възникне променена характеристика при персистиращо или неочаквано кръвотечение, като например интерменструално кръвотечение, трябва да се направят изследвания на ендометриума, включващи биопсия на ендометриума за изключване на други обуславящи състояния, включително ендометриален рак.

Повторното интермитентно лечение е проучено при максимум до 4 интермитентни курса на лечение.

#### Бъбречно увреждане

Не се очаква бъбречното увреждане значително да промени елиминирането на улипристаловия ацетат. Поради липса на специфични проучвания, улипристалов ацетат не се препоръчва при пациентки с тежко бъбречно увреждане, освен ако пациентката не се проследява внимателно (вж. точка 4.2).

#### Чернодробно увреждане

По време на постмаркетинговия период са съобщени случаи на чернодробно увреждане и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели. Лечението не трябва да започва, ако трансаминазите (аланин трансаминаза (АЛАТ) или аспартат трансаминаза (АСАТ) надвишават 2 x горната граница на нормата (ГН) (самостоятелно или в комбинация с билирубин > 2 x ГН).

По време на лечението трябва да се извършват изследвания на чернодробните функционални показатели ежемесечно през първите 2 курса на лечение. При следващите курсове на лечение, чернодробната функция трябва да се изследва еднократно преди всеки нов курс на лечение и когато е клинично показано.

Ако по време на лечението пациентката показва признаци или симптоми, показателни за чернодробно увреждане (умора, астения, гадене, повръщане, болка в десния хипохондриум, анорексия, жълтеница), лечението трябва да се спре и тя трябва да бъде прегледана незабавно и трябва да се изследват чернодробните функционални показатели.

Пациентките, които развият нива на трансаминазите (АПАТ или АСАТ) >3 пъти над горната граница на нормата по време на лечението, трябва да прекратят лечението и да бъдат проследявани внимателно.

В допълнение, изследване на чернодробните функционални показатели трябва да се извърши 2 до 4 седмици след завършване на лечението.

#### Едновременно прилагани лечения

Не се препоръчва едновременното прилагане на улипристалов ацетат и умерени (например, еритромицин, сок от грейпфрут, верапамил) или мощни (например, кетоконазол, ритонавир, нефазодон, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременната употреба на улипристалов ацетат с мощни ензимни индуктори на СYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, окскарбазепин,

фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, примидон, жълт кантарион, ефавиренц, невирапин, продължително прилагане на ритонавир) (вж. точка 4.5).

#### Пациентки с астма

Не се препоръчва употребата при жени с тежка астма, която е недостатъчно добре контролирана с перорални глюкокортикоиди.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Потенциал на други лекарствени продукти да влияят на улипристалов ацетат:

##### *Хормонални контрацептиви*

Улипристалов ацетат има стероидна структура и действа като селективен модулатор на прогестероновия рецептор с предимно инхибиторни ефекти върху него. Ето защо е вероятно хормоналните контрацептиви и прогестагените да понижат ефикасността на улипристалов ацетат посредством компетитивно действие върху прогестероновия рецептор. Затова не се препоръчва едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи прогестаген (вж. точка 4.4 и 4.6).

##### *Инхибитори на CYP3A4*

След приложение на умерения инхибитор на CYP3A4 еритромицин пропионат (500 mg два пъти дневно в продължение на 9 дни) при здрави доброволки  $C_{max}$  и AUC на улипристалов ацетат се увеличават съответно 1,2 и 2,9 пъти. AUC на активния метаболит на улипристалов ацетат се увеличава 1,5 пъти, докато неговата  $C_{max}$  се понижава (изменение от 0,52 пъти).

След прилагане на мощния инхибитор на CYP3A4 - кетоконазол (400 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни) на здрави доброволки,  $C_{max}$  и AUC на улипристалов ацетат са нараснали съответно 2 и 5,9 пъти; стойността на AUC на активния метаболит на улипристалов ацетат е нараснала 2,4 пъти, докато  $C_{max}$  на активния метаболит е намаляла (промяна с 0,53 пъти).

Не се счита за необходимо коригиране на дозата за приложение на улипристалов ацетат при пациентки, приемащи леки инхибитори на CYP3A4. Не се препоръчва едновременното приложение на умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 с улипристалов ацетат (вж. точка 4.4).

##### *Индуктори на CYP3A4*

Прилагането на мощен индуктор на CYP3A4 - рифампицин (300 mg дневно в продължение на 9 дни) на здрави доброволки е довело до изразено намаляване на  $C_{max}$  и AUC на улипристал ацетат и неговия активен метаболит с 90 % или повече и намаляване на полуживота на улипристал ацетат 2,2 пъти, което съответства на приблизително 10-кратно понижаване на експозицията на улипристал ацетат. Не се препоръчва едновременното приложение на улипристалов ацетат с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, примидон, жълт кантарион, ефавиренц, невирапин, продължително прилагане на ритонавир) (вж. точка 4.4).

##### *Лекарствени продукти повлияващи стомашното рН*

Приложението на улипристалов ацетат (таблетка 10 mg) заедно с инхибитора на протонната помпа езомепразол (20 mg дневно за 6 дни) води до приблизително 65% по-ниска средна стойност на  $C_{max}$ , забавяне на  $t_{max}$  (от медиана 0,75 часа на 1,0 часа) и 13% по-висока средна стойност на AUC. Не се очаква този ефект на лекарствените продукти, които увеличават стомашното рН, да има клинично значение за ежедневния прием на таблетките улипристалов ацетат.

#### Потенциал на улипристалов ацетат да влияе на други лекарствени продукти:

##### *Хормонални контрацептиви*

Улипристалов ацетат може да влияе на действието на хормоналните контрацептивни лекарствени продукти (съдържащи единствено прогестаген контрацептиви, прогестаген освобождаващи изделия или комбинирани перорални контрацептиви) и прогестагена, прилаган поради други причини. Затова не се препоръчва едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи прогестаген (вж. точка 4.4 и 4.6). До 12 дни след прекратяването на лечението с улипристалов ацетат не трябва да бъдат приемани лекарствени продукти, съдържащи прогестаген.

#### Субстрати на P-gp

*In vitro* данни показват, че улипристалов ацетат може да бъде инхибитор на P-gp в клинично значими концентрации в стената на стомаха и червата по време на резорбцията.

Едновременното прилагане на улипристалов ацетат и субстрати на P-gp не е изследвано и взаимодействие не може да бъде изключено. Резултатите от *in vivo* изследвания показват, че улипристалов ацетат (приложен еднократно като 10 mg таблетка) 1,5 часа преди прилагането на субстрата на P-gp фексофенадин (60 mg) няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на фексофенадина. Поради това се препоръчва едновременното прилагане на улипристалов ацетат със субстрати на P-gp (например, дабигатран етексилат, дигоксин, фексофенадин) да бъде разделено във времето с разлика от най-малко 1,5 часа.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Контрацепция при жените

Възможно е улипристалов ацетат да си взаимодейства неблагоприятно със съдържащи единствено прогестаген контрацептиви, прогестаген освобождаващи изделия или комбинирани перорални контрацептиви, затова не се препоръчва едновременната им употреба. Въпреки че повечето жени, приемащи терапевтична доза улипристалов ацетат, имат ановулация, по време на лечението се препоръчва използването на нехормонален контрацептивен метод (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Бременност

Улипристалов ацетат е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Няма или има ограничени данни от употребата на улипристалов ацетат при бременни.

Въпреки че не е наблюдаван тератогенен потенциал, данните при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на улипристалов ацетат в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Улипристалов ацетат се екскретира в кърмата. Ефектът върху новороденото/кърмачето не е проучван. Не може да бъде изключен риск за новородените/кърмачетата. Улипристалов ацетат е противопоказан по време на кърмене (вж. точки 4.3 и 5.2).

### Фертилитет

Повечето жени, приемащи терапевтична доза улипристалов ацетат, имат ановулация, но нивото на фертилитета при многократно прилагане не е проучено.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Улипристалов ацетат повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като след приема му се наблюдава леко замайване.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на улипристалов ацетат е оценена при 1053 жени с маточни фиброзни тумори, лекувани с 5 mg или 10 mg улипристалов ацетат по време на фаза III проучвания. Най-честата

находка при клиничните изпитвания е аменорея (79, 2%), която се счита за желан резултат за пациентките (вж. точка 4.4).

Най-честата нежелана реакция са горещи вълни. Повечето нежелани реакции са леки и умерени (95,0%), не водят до прекъсване на приложението на лекарствения продукт (98,0%) и отшумяват спонтанно.

От тези 1053 жени безопасността на повтарящите се интермитентни курсове на лечение (всеки от които е с продължителност не повече от 3 месеца) е оценена при 551 жени с маточни фиброзни тумори, лекувани с 5 или 10 mg улипристалов ацетат в условията на две проучвания от фаза III (включващи 446 жени с експозиция на четири интермитентни курса на лечение, от които 53 с експозиция на осем интермитентни курса на лечение) и е демонстриран профил на безопасност, подобен на профила, наблюдаван при един курс на лечение.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на сборните данни от четири проучвания фаза III при пациентки с маточни фиброзни тумори, лекувани в продължение на 3 месеца, се съобщават следните нежелани реакции. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са подредени по честота и системо-органен клас. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас  | Нежелани реакции по време на курс на лечение 1 |   |   |   |                            |
|---|--|---|---|---|----------------------------|
|   | Много чести                                    | Чести   | Нечести   | Редки   | С неизвестна честота       |
| Нарушения на имунната система                                   |  |   | Свръхчувствителност към лекарства*  |   |                            |
| Психични нарушения  |  |   | Тревожност<br>Емоционални нарушения   |   |                            |
| Нарушения на нервната система                                   |  | Главоболие*   | Замайване   |   |                            |
| Нарушения на ухото и лабиринта                                  |  | Световъртеж   |   |   |                            |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  |  |   |   | Епистаксис  |                            |
| Стомашно-чревни нарушения                                       |  | Коремна болка<br>Гадене   | Сухота в устата<br>Запек  | Диспепсия<br>Метеоризъм                               |                            |
| Хепатобилиарни нарушения  |  |   |   |   | Чернодробна недостатъчност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          |  | Акне  | Алопеция**<br>Суха кожа<br>Хиперхидроза   |   | Ангиедем                   |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |  | Мускулно-скелетни болки   | Болки в гърба   |   |                            |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       |  |   | Незадържане на урината  |   |                            |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата              | Аменорея<br>Удебеляване на ендометриума*       | Горещи вълни*<br>Болка в малкия таз<br>Кисти на яйчниците *<br>Напрегнатост/болка в гърдите | Маточни кръвотечения*<br>Метрорагии<br>Генитални течения<br>Неприятно усещане в гърдите | Разкъсване на яйчникови кисти*<br>Подуване на гърдите |                            |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                |  | Умора   | Оток<br>Астения   |   |                            |
| Изследвания   |  | Повишено тегло  | Повишен холестерол в кръвта<br>Повишени триглицериди в кръвта                           |   |                            |

\* Вижте точка „Описание на определени нежелани реакции“

\*\*Буквалният термин, означаващ лек косопад е кодиран като термина „алопеция“

При сравняване, при повтарящите се курсове на лечение, общата честота на нежеланите реакции е по-ниска при последващите курсове на лечение спрямо първия курс на лечение и всяка една нежелана реакция е по-рядка или остава в същата категория по честота (с



изключение на диспепсията, която попада в категорията на нечестите нежелани реакции по време на терапевтичен курс 3, на базата на данни за появата им при един пациент).

#### Описание на определени нежелани реакции

##### *Удебеляване на ендометриума*

При употребата на улипристалов ацетат до края на първия 3-месечен курс на лечение при 10-15% от пациентките се наблюдава удебеляване на ендометриума (> 16 mm, измерено посредством ултразвук или ЯМР в края на лечението). При последващите курсове на лечение удебеляването на ендометриума се среща с по-ниска честота (съответно 4,9% и 3,5% от пациентите в края на втория и четвъртия курс на лечение). Удебеляването на ендометриума отминава след спиране на лечението и възобновяване на менструацията.

Освен това обратимите ендометриални изменения се обозначават като РАЕС и се различават от ендометриалната хиперплазия. Ако материали от хистеректомия или ендометриална биопсия бъдат изпратени за хистологично изследване, патологът трябва да бъде информиран, че пациентката е приемала улипристалов ацетат (вж. точки 4.4 и 5.1).

##### *Горещи вълни*

Горещи вълни се съобщават от 8,1% от пациентките, но честотите варират при отделните изпитвания. При контролираното с активен компаратор проучване честотите са 24% (10,5% умерени или тежки) за улипристалов ацетат и 60,4% (39,6% умерени или тежки) за лекуваните с леупрорелин пациентки. В плацебо-контролирано проучване, честотата на горещи вълни е била 1,0% при улипристал ацетат и 0% за плацебо. През първия 3-месечен курс на лечение в рамките на двете дългосрочни изпитвания фаза III честотата на горещите вълни е била съответно 5,3% и 5,8% за улипристалов ацетат.

##### *Свърхчувствителност към лекарства*

Симптоми на свърхчувствителност към лекарства като генерализиран оток, сърбеж, обрив, подуване на лицето или уртикария се съобщават при 0,4% от пациентките в изпитвания фаза III.

##### *Главоболие*

При 5,8% от пациентките се съобщава леко до умерено по тежест главоболие.

##### *Кисти на яйчниците*

При 1,0% от пациентките по време и след лечението се наблюдават функционални кисти на яйчниците и в повечето случаи изчезват спонтанно до няколко седмици.

##### *Маточни кръвотечения*

Пациентките с тежко менструално кървене, дължащо се на маточни фиброзни тумори, са изложени на повишен риск от прекомерно кървене, което може да наложи хирургическа намеса. Съобщават се няколко случая по време на лечението с улипристалов ацетат или в рамките на 2-3 месеца след спирането му.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране на улипристалов ацетат е ограничен.

При ограничен брой пациентки са прилагани единични дози до 200 mg и 50 mg дневни дози в продължение на 10 последователни дни, но не се съобщават тежки или сериозни нежелани реакции.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система, прогестерон-рецепторни модулатори. АТС код: G03XB02.

Улипристалов ацетат е перорално активен, синтетичен, селективен модулатор на прогестероновия рецептор, характеризиращ се с тъканно специфичен, частично антагонистичен ефект спрямо прогестерона.

#### Механизъм на действие

Улипристалов ацетат упражнява пряк ефект върху ендометриума.

Улипристалов ацетат упражнява пряко действие върху фиброзните тумори, като намалява размера им чрез инхибиране на клетъчната пролиферация и индуциране на апоптозата.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Ендометриум

При започване на ежедневно приложение на доза 5 mg по време на менструалния цикъл повечето участнички (включително тези с миоми) завършват първата си менструация, но след това нямат до спиране на лечението. При спирането на лечението с улипристалов ацетат менструалните цикли като цяло се възобновяват до 4 седмици.

Прякото действие върху ендометриума води до клас-специфични хистологични изменения, наричани РАЕС. Обикновено хистологичната находка представлява неактивен и слабо пролифериращ епител, свързан с асиметрия на стромалния и епителния растеж, водеща до проминиращи кистозно разширени жлези с примесени естрогенови (митотични) и прогестинови (секреторни) епителни ефекти. Такава находка се наблюдава при приблизително 60% от пациентките, лекувани с улипристалов ацетат в продължение на 3 месеца. След прекратяване на лечението тези изменения са обратими. Тези изменения не трябва да се бъркат с ендометриална хиперплазия.

Около 5% от пациентките в репродуктивна възраст, които изпитват тежко менструално кървене, имат дебелина на ендометриума над 16 mm. При около 10-15% от пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, ендометриумът може да се удебели (> 16 mm) по време на първия 3-месечен курс на лечение. В случай на повтарящи се курсове на лечение, удебеляването на ендометриума се наблюдава по-рядко (при 4,9% от пациентите след втория курс на лечение и при 3,5% след четвъртия курс на лечение). Това удебеляване изчезва след прекратяване на лечението и възобновяване на менструацията. Ако удебеляването на ендометриума персистира след възобновяване на менструацията по време на периодите без лечение или в течение на повече от 3 месеца след края на курса на лечението, може да се наложи да бъде изследвано според обичайната клинична практика, за да се изключат други обуславящи състояния.

##### Хипофиза

Дневна доза 5 mg улипристалов ацетат инхибира овулацията при повечето пациентки, както става ясно от нивата на прогестерон, които се задържат около 0,3 ng/ml.

Дневна доза 5 mg улипристалов ацетат частично потиска нивата на FSH, но серумните нива на естрадиол се запазват в средния фоликуларен диапазон при повечето пациентки и са сходни с тези при пациентките, приемали плацебо.

Улипристалов ацетат не повлиява серумните нива на TSH, АСТН или пролактина.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Предоперативно приложение:

Ефикасността на фиксирани дози улипристалов ацетат от 5 mg и 10 mg веднъж дневно е оценена при две рандомизирани, двойнослепи, 13-седмични проучвания фаза III, включващи пациентки с много тежко менструално кървене, свързано с маточни фиброзни тумори. Изпитване 1 е двойносляпо и контролирано с плацебо. При включването в него се изисква пациентките да имат анемия ( $Hb < 10,2 \text{ g/dl}$ ) и всичките приемат перорално желязо в доза 80 mg  $Fe^{++}$  в допълнение към изпитвания лекарствен продукт. Изпитване 2 включва активния компаратор леупрорелин в доза 3,75 mg веднъж месечно, приложен чрез интрамускулна инжекция. При него за поддържане на заслепяването се използва метод с двойно маскиране. При двете изпитвания менструалната кръвозагуба се оценява посредством Илюстрираната диаграма за оценка на кървенето (РВАС). Оценка по РВАС  $> 100$  през първите 8 дни от мензиса се счита, че представлява прекомерна менструална кръвозагуба.

В проучване 1 се наблюдава статистически значима разлика в намаляването на менструалната кръвозагуба в полза на пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, спрямо плацебо (вж. таблица 1 по-долу), водещо до по-бърза и ефикасна корекция на анемията, отколкото самостоятелно прилаганото желязо. Също така пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, имат по-голямо намаляване в размера на миомата, оценено посредством ЯМР.

В проучване 2 намаляването на менструалната кръвозагуба е подобно при пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, и тези, лекувани с агонист на гонадотропин-освобождаващия хормон (леупрорелин). Повечето пациентки, лекувани с улипристалов ацетат, спират да кървят през първата седмица от лечението (аменорея).

Размерът на трите най-големи миоми е оценен посредством ултразвук в края на лечението (седмица 13) и в продължение на още 25 седмици без лечение при пациентките, които не са преминали хистеректомия или миомектомия. Намаляването в размера на миомите като цяло се запазва през периода на проследяване при пациентките, първоначално лекувани с улипристалов ацетат, но при лекуваните с леупрорелин настъпва известно повторно нарастване.

Таблица 1: Резултати от първичните и избрани вторични оценки за ефикасност от проучвания фаза III

| Параметър   | Проучване 1     |  |   | Проучване 2                                |   |   |
|---|-----------------|--|---|--|---|---|
|   | Плацебо<br>N=48 | Улипристал<br>ов ацетат,<br>5 mg/ден<br>N=95 | Улипристал<br>ов ацетат,<br>10 mg/ден<br>N=94 | Леупрорели<br>н, 3,75 mg/<br>месец<br>N=93 | Улипристалов<br>ацетат,<br>5 mg/ден<br>N=93 | Улипристал<br>ов ацетат,<br>10 mg/ден<br>N=95 |
| <b>Менструално кървене</b>  |                 |  |   |  |   |   |
| Медиана по РВАС на изходно ниво   | 376             | 386  | 330   | 297  | 286   | 271   |
| Медиана на промяната на седмица 13  | -59             | <b>-329</b>                                  | <b>-326</b>                                   | -274                                       | -268  | -268  |
| Пациентки в аменорея на седмица 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>Пациентки с нормализиране на менструалното кървене</b> (оценка по РВАС < 75) на седмица 13 | 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%)                                    |
| Медиана на промяната в обема на миомите от изходно ниво до седмица 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> При проучване 1 изменението спрямо изходно ниво в общия обем на миомите е измерено посредством ЯМР. При проучване 2 изменението в обема на трите най-големи миоми е измерено посредством ултразвук. Стойностите в удебелен шрифт в маркираните клетки показват, че има значима разлика в сравненията между улипристалов ацетат и контролата. Те винаги са в полза на улипристалов ацетат. Стойности на P: <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

Повтарящо се интермитентно приложение:

Ефикасността на повтарящите се курсове на лечение с фиксирани дози улипристалов ацетат 5 mg или 10 mg веднъж дневно е оценена в две проучвания фаза III, оценяващи до 4 интермитентни 3-месечни курса на лечение при пациенти с тежко менструално кървене, свързано с маточни фиброзни тумори. Проучване 3 е отворено проучване, при което се прави оценка на улипристалов ацетат 10 mg, при което всеки от 3-месечните курсове на лечение е последван от 10-дневно двойносляпо лечение с прогестин или плацебо. Проучване 4 е рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, което оценява улипристалов ацетат 5 mg или 10 mg.

Проучвания 3 и 4 установяват ефикасност по отношение на контролирането на симптомите от фиброзни маточни тумори (напр. маточно кръвотечение) и намаляване на размера на фиброзните тумори след 2 и след 4 курса.

При проучване 3, терапевтична ефикасност е демонстрирана в продължение на > 18 месеца от повтарящо се интермитентно лечение (4 курса с 10 mg веднъж дневно), 89,7% от пациентите са били в аменорея в края на курс на лечение 4.

При проучване 4 общо съответно 61,9% и 72,7% от пациентите са били в аменорея при завършване на курсове на лечение 1 и 2 (съответно за доза 5 mg и доза 10 mg,  $p=0,032$ ); общо 48,7 % и 60,5% са били в аменорея в края на всичките четири курса на лечение (съответно за дозата от 5 mg и от 10 mg,  $p=0,027$ ). В края на курс на лечение 4, 158 (69,6%) от пациентите и 164 (74,5%) от пациентите са оценени, че са в аменорея, съответно за доза от 5 mg и доза от 10 mg ( $p=0,290$ ).

Таблица 2: Резултати от първични и подобрени вторични оценки на ефикасността при дългосрочните проучвания от фаза III

| Параметър  | След курс на лечение 2<br>(два пъти лечение по 3 месеца) |                          |                           | След курс на лечение 4<br>(четири пъти лечение по 3 месеца) |                          |                           |
|--|--|--------------------------|---------------------------|---|--------------------------|---------------------------|
|  | Проучване 3 <sup>a</sup>                                 | Проучване 4              |                           | Проучване 3   | Проучване 4              |                           |
| Пациенти, започващи курс на лечение 2 или 4  | <b>10 mg/ден</b><br>N=132                                | <b>5 mg/ден</b><br>N=213 | <b>10 mg/ден</b><br>N=207 | <b>10 mg/ден</b><br>N=107                                   | <b>5 mg/ден</b><br>N=178 | <b>10 mg/ден</b><br>N=176 |
| Пациенти в аменорея <sup>b,c</sup>   | N=131  | N=205                    | N=197                     | N=107   | N=227                    | N=220                     |
|  | 116<br>(88,5%)   | 152<br>(74,1%)           | 162<br>(82,2%)            | 96<br>(89,7%)   | 158<br>(69,6%)           | 164<br>(74,5%)            |
| Пациенти с контролирано кървотечение <sup>b,в,г</sup>                              | Неприложимо  | N=199                    | N=191                     | Неприложимо   | N=202                    | N=192                     |
|  |  | 175<br>(87,9%)           | 168 (88,0%)               |   | 148<br>(73,3%)           | 144<br>(75,0%)            |
| Медиана на промяната в обема на миомата в сравнение с изходно ниво преди лечението | -63,2%   | -54,1%                   | -58,0%                    | -72,1%  | -71,8%                   | -72,7%                    |

<sup>a</sup> Оценката на курс на лечение 2 съответства на курс на лечение 2 плюс едно менструално кървотечение.

<sup>b</sup> Пациентите с липсващи стойности са изключени от анализа.

<sup>в</sup> N и % включват преждевременно прекратили участието си пациенти

<sup>г</sup> Контролираното кървотечение се дефинира като липса на епизоди на обилни тежки кървотечения и максимум 8-дневна продължителност на кървотечението (без да се включват дните на маркиране) през последните 2 месеца от курса на лечение.

Във всички проучвания фаза III, включително тези с повтарящо се интермитентно лечение, са наблюдавани общо 7 случая на хиперплазия сред 789 пациенти с подходяща биопсия (0,89%). Повечето спонтанно възстановяват нормален ендотериум след възобновяване на менструацията по време на периода без лечение. Честотата на хиперплазия не се увеличава с повтарящите се интермитентни курсове на лечение, включително данните за 340 жени, преминали до 4 курса с улипристалов ацетат 5 или 10 mg, и ограничените данни за 43 жени, преминали до 8 курса с улипристалов ацетат 10 mg. Наблюдаваната честота отговаря на тази в контролните групи и разпространението, посочено в литературата за симптоматични жени преди менопауза в тази възрастова група (средно 40 години).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Есмуа във всички подгрупи на педиатричната популация при маточни лейомиоми (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на единична доза от 5 mg или 10 mg, улипристалов ацетат се резорбира бързо с  $C_{max}$  съответно  $23,5 \pm 14,2$  ng/ml и  $50,0 \pm 34,4$  ng/ml приблизително 1 h след поглъщането и  $AUC_{0-\infty}$  съответно  $61,3 \pm 31,7$  ng.h/ml и  $134,0 \pm 83,8$  ng.h/ml. Улипристалов ацетат бързо се преобразува във фармакологично активен метаболит с  $C_{max}$  съответно  $9,0 \pm 4,4$  ng/ml и  $20,6 \pm 10,9$  ng/ml също 1 h след поглъщането и  $AUC_{0-\infty}$  съответно  $26,0 \pm 12,0$  ng.h/ml и  $63,6 \pm 30,1$  ng.h/ml.

Приложението на улипристалов ацетат (таблетка от 30 mg) заедно със закуска с високо съдържание на мазнини води до приблизително 45% по-ниска средна  $C_{max}$ , забавено  $t_{max}$  (от медиана 0,75 часа до 3 часа) и 25% по-висока средна  $AUC_{0-\infty}$  в сравнение с приложението на гладно. Сходни резултати се получават за активния моно-N-деметилян метаболит. Не се очаква този кинетичен ефект на храната да има клинично значение при ежедневното приложение на таблетките улипристалов ацетат.

### Разпределение

Улипристалов ацетат се свързва във висока степен (> 98%) с плазмените протеини, включително албумина, алфа-1-киселия гликопротеин и липопротеините с висока и ниска плътност.

Улипристалов ацетат и неговият активен моно-N-деметилян метаболит се екскретират в кърмата със средно съотношение  $AUC_t$  кърма/плазма от  $0,74 \pm 0,32$  за улипристалов ацетат.

### Биотрансформация/Елиминиране

Улипристалов ацетат лесно се преобразува в моно-N-деметиляния и след това – в ди-N-деметиляния си метаболит. *In vitro* данните показват, че това се медира предимно от изоформа 3A4 на цитохром P450 (CYP3A4). Основният път на елиминиране е чрез изпражненията, като по-малко от 10% се екскретират в урината. Терминалният полуживот на улипристалов ацетат в плазмата след единична доза от 5 mg или 10 mg се изчислява на около 38 часа със среден перорален клирънс (CL/F) от около 100 l/h.

*In vitro* данните показват, че улипристалов ацетат и активният му метаболит не инхибират CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцират CYP1A2 в клинично значими концентрации. Следователно е малко вероятно приложението на улипристалов ацетат да промени клирънса на лекарствените продукти, които се метаболизират от тези ензими.

*In vitro* данните показват, че улипристалов ацетат и неговият активен метаболит не са субстрати на P-gp (ABCB1).

### Специални популации

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с улипристал ацетат при жени с нарушена бъбречна или чернодробна функция. Поради медирането от CYP метаболизъм, се очаква чернодробните увреждания да променят елиминирането на улипристалов ацетат, което води до увеличена експозиция. Естмуа е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и 4.4).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Повечето находки в проучванията за обща токсичност са свързани с действието му върху прогестероновите рецептори (и върху глюкокортикоидните рецептори при по-високи концентрации), с антипрогестеронова активност, наблюдавана при експозиции, подобни на

терапевтичните нива. В 39-седмично проучване при дългоопашати макаци при ниски дози се забелязват хистологични изменения, подобни на РАЕС.

Поради механизма си на действие улипристалов ацетат има ембриолетален ефект при плъхове, зайци (при многократни дози над 1 mg/kg), морски свинчета и маймуни. Безопасността за човешкия ембрион не е известна. При дози, които са достатъчно ниски, за да поддържат бременността при животинските видове, не се наблюдава тератогенен потенциал.

Репродуктивните проучвания при плъхове с дози, водещи до експозиции в същия диапазон като човешката доза, не дават доказателство за нарушен фертилитет вследствие на улипристалов ацетат при третираните животни или поколението на третираните женски.

Проучванията за канцерогенност (при плъхове и мишки) показват, че улипристалов ацетат не е канцерогенен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза  
Манитол  
Кроскармелоза натрий  
Талк  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Блистерите да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Al/PVC/PE/PVDC или Al/PVC/PVDC блистер.  
Опаковка от 28, 30 и 84 таблетки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 Февруари 2012 г.

Дата на последно подновяване: 14 ноември 2016 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ДД/ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Cenexi  
17, Rue de Pontoise  
FR-95520 Osny  
Франция

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум);

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на лекарствения продукт на пазара във всяка от държавите членки притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува съдържанието и формата на учебния материал с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че при пускането на пазара и след това на всички предписващи Esmya и всички патолози, които преглеждат проби от лекувани с Esmya пациенти, както и пациентите, лекувани с Esmya, е предоставен обучителен материал.

Обучителният материал трябва да се състои от следното:

- обучителен материал за предписващите (гинеколози), съдържащ:
  - придружително писмо;
  - КХП;
  - ръководство за лекаря относно предписването на Esmya;
- обучителен материал за патолозите, съдържащ:
  - ръководство за патолога;
  - USB памет или CD ROM с цифрови изображения на проби (цифрова библиотека с изображения с висока резолюция);
  - КХП.
- обучителен материал за пациентите, съдържащ:
  - Карта на пациента.

Обучителният материал трябва да съдържа следните важни елементи:

#### Ръководство за лекаря относно предписването

- подробни препоръки за лечение на удебеляването на ендометриума;
- напомняне за ефекта на улипристалов ацетат върху ендометриума;
- необходимостта патолозите да бъдат информирани, че пациентките са лекувани с Esmya, ако се изпращат биопсични/хирургични проби за анализ;
- показания;
- дозировката: 5 mg таблетка веднъж дневно в курсове на лечение с продължителност на отделния курс не повече от 3 месеца. Курсовете на лечение трябва да започват само при възникване на менструация: първият курс на лечение трябва да започне през първата седмица от менструацията, а курсовете на повтарящо се лечение трябва да започват най-рано по време на първата седмица от втората менструация след завършването на предшестващия курс на лечение. Лекуващият лекар трябва да информира пациента за необходимостта от интервали без лечение;
- противопоказанията бременност и кърмене, генитално кървене с неизвестна етиология или по причини, различни от маточни фиброзни тумори, и карцином на матката, цервикса, яйчниците или гърдата, както и подлежащо чернодробно заболяване;
- липсата на данни за безопасност по отношение на ендометриума при непрекъснато лечение с продължителност повече от 3 месеца;
- необходимостта да се проучи според обичайната клинична практика персистирането на удебеляването на ендометриума след прекратяване на лечението и възстановяване на менструацията, за да се изключат други основни заболявания;
- препоръки за периодично проследяване на ендометриума в случай на повтарящо се интермитентно лечение. Това включва ултразвуково изследване, което се прави всяка година след възобновяване на менструацията по време на периода без лечение. Ако бъде забелязано удебеляване на ендометриума, което персистира след възобновяване на менструацията по време на периодите без лечение или повече от 3 месеца след края на курсовете на лечение, и/или ако характеристиката на кръвотечението се промени, трябва да се направят изследвания, включително биопсия на ендометриума, с цел да се изключат други обуславящи състояния, включително ендометриален рак.
- преди започване на лечението и при всеки нов курс на лечение се изисква изследване на чернодробните функционални показатели на изходно ниво.
- не трябва да се лекуват пациенти с нива на аланин трансферазата (АЛАТ) или на аспартат аминотрансферазата (АСАТ)  $>2$  x горната граница на нормата (ГГН) самостоятелно или в комбинация с билирубин  $>2$  x ГГН).
- чернодробната функция трябва да се проследява веднъж месечно през първите 2 курса на лечение, а след това – когато е клинично показано.

- лечението трябва да се спре, ако пациентката развие нива на АЛАТ или на АСАТ >3 x горната граница на нормата.
- ако по време на лечението пациентката показва признаци или симптоми, показателни за чернодробно увреждане, лечението трябва да се спре, тя трябва да бъде прегледана незабавно и трябва да се изследват чернодробните функционални показатели.
- в допълнение, в рамките на 2 до 4 седмици след спиране на лечението трябва да се проверят чернодробните функционални показатели.

#### Обучителен материал за патолозите

- основни ефекти на Esmya върху ендометриалните изменения, свързани с модулятора на прогестероновите рецептори (РАЕС), и как те се различават от тези на естроген без противодействие от прогестагени;  
диференциалната диагноза между РАЕС, естроген без противодействие от прогестагени и ендометриална хиперплазия.

#### Карта на пациента

- информира пациентите относно потенциалните нежелани реакции, свързани с черния дроб, които може да са причинени от Esmya.
- информира пациентите относно необходимостта да предупреждават лекаря си за всякакви чернодробни проблеми, които биха могли да развият.
- информира пациентите да не приемат Esmya в случай на проблеми с черния дроб.
- информира пациентите относно необходимостта от наблюдаване на чернодробната функция преди започване на всеки курс на лечение, всеки месец по време на лечение и до няколко седмици след спиране на лечението.
- информира пациентите относно симптомите и признаците на възможно чернодробно увреждане, за да са запознати със ситуацията, в която трябва да преустановят лечението и да се свържат своевременно с лекар.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Есмуа 5 mg таблетки  
Улипристалов ацетат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 5 mg улипристалов ацетат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 таблетки  
30 таблетки  
84 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Блистерите да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Esmya

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Есмуа 5 mg таблетки  
Улипристалов ацетат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

## ESMYA 5 mg ТАБЛЕТКИ

### КАРТА НА ПАЦИЕНТА

#### КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ЛЕКАРСТВОТО?

Esmya може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Една от възможните нежелани реакции е сериозно увреждане на черния Ви дроб. Тази карта дава информация относно кръвните изследвания, които са Ви необходими в хода на лечението и какво да правите в случай на поява на такива нежелани реакции от страна на черния дроб.

Не приемайте Esmya, ако имате проблеми с черния дроб. Кажете на Вашия лекар, ако Ви е известно, че имате проблеми с черния дроб или ако се съмнявате за състоянието на черния си дроб.

#### КАКВО ДА ПРАВИТЕ ПРЕДИ ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО, ПО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО И СЛЕД СПИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО?

##### Правете си редовни изследвания на кръвта

Необходимо е да Ви бъдат направени изследвания на кръвта преди започването на всеки курс на лечение, за да се установи дали черният Ви дроб функционира добре. В зависимост от резултатите от тези изследвания, лекарят ще реши дали лечението с Esmya е подходящо за Вас.

По време на лечението с Esmya Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта, за да провери функциите на черния Ви дроб. Тези изследвания трябва да се правят всеки месец, както и няколко седмици след като завършите курса на лечение (вж. графика по-долу). Изследванията на кръвта ще дадат на лекаря информация относно функционирането на Вашия черен дроб и са жизнено важни за проследяване на лечението Ви.

#### С ПОМОЩТА НА СЛЕДНАТА ТАБЛИЦА МОЖЕТЕ ДА ПРОСЛЕДИТЕ СВОИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА КРЪВТА:

|  | ДАТА |
|--|------|
| <b>1-во ИЗСЛЕДВАНЕ (преди започване на лечението)</b>                    |      |
| <b>Начало на лечението</b>   |      |
| <b>2-ро ИЗСЛЕДВАНЕ (4 седмици след започване на лечението)</b>           |      |
| <b>3-то ИЗСЛЕДВАНЕ (8 седмици след започване на лечението)</b>           |      |
| <b>4-то ИЗСЛЕДВАНЕ (12 седмици след започване на лечението)</b>          |      |
| <b>5-то ИЗСЛЕДВАНЕ (2 – 4 седмици след спиране на лечението с Esmya)</b> |      |

## **ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ НА ВЪЗМОЖНИ ПРОБЛЕМИ С ЧЕРНИЯ ДРОБ**

Спрете лечението и се свържете незабавно с лекар, ако забележите някои от следните признаци или симптоми:

- умора, тежка отпадналост
- жълта кожа/очи
- тъмна урина
- болка в горната част на стомаха
- сърбеж
- гадене (чувство, че Ви се повръща)
- повръщане

Лекарят веднага ще прегледа черния Ви дроб и ще реши дали може да продължите лечението.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Esmya 5 mg таблетки

Улипристалов ацетат (Ulipristal acetate)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Esmya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Esmya
3. Как да приемате Esmya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Esmya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Esmya и за какво се използва

Esmya съдържа активното вещество улипристалов ацетат. Прилага се за лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори (известни като миоми), които представляват неракови тумори на матката.

Esmya се използва при възрастни жени (над 18 години) преди достигане на менопауза.

При някои жени маточните миоми може да причинят тежко менструално кървене (менструация), болки в таза (неприятно усещане в корема) и да оказват натиск върху други органи.

Това лекарство действа чрез изменение на активността на прогестерона – хормон, естествено срещащ се в организма. Използва се или преди операция на миомите (фиброзни тумори), или за дългосрочно лечение на миомите (фиброзни тумори) за намаляване на размера им, спиране или намаляване на кървенето и повишаване на общия брой червени кръвни клетки.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Esmya

Трябва да знаете, че по време на лечението и в продължение на няколко седмици след него повечето жени нямат менструално кървене (менструация).

#### Не приемайте Esmya

- ако сте алергични към улипристалов ацетат или към някоя от останалите съставки на Esmya (изброени в точка 6);
- ако имате чернодробно заболяване;
- ако сте бременна или кърмите;
- ако имате вагинално кървене, което не се дължи на маточни миоми;
- ако имате рак на матката, цервикса (маточната шийка), яйчниците или гърдите;

## Предупреждения и предпазни мерки

- Преди започване на лечението с Esmua ще Ви направят кръвни изследвания, за да се разбере дали черният Ви дроб работи добре. В зависимост от резултатите от тези изследвания, Вашият лекар ще реши дали лечението с Esmua е подходящо за Вас. Изследванията ще се повтарят всеки месец за първите 2 курса на лечение. При следващите курсове на лечение Вашият черен дроб ще бъде изследван еднократно преди всеки нов курс на лечение, и в случай че получите някои от оплакванията, описани по-долу. Освен това ще се направи допълнителен преглед на черния Ви дроб в рамките на 2 до 4 седмици след спиране на лечението. Ако по време на лечението получите някакви симптоми, свързани с черния дроб, като например гадене или повръщане, тежка умора, жълтеница (пожълтяване на очите или кожата), тъмна урина, сърбеж или болка в горната част на стомаха, трябва да спрете лечението и незабавно да се свържете с Вашия лекар, който ще провери функцията на черния Ви дроб и ще реши дали може да продължите лечението.
- Ако понастоящем приемате хормонални противозачатъчни (например хапчета против забременяване) (вижте „Други лекарства и Esmua”), трябва да използвате алтернативен, надежден бариерен метод за предпазване от бременност (като например презерватив), докато приемате Esmua.
- Ако имате чернодробно или бъбречно заболяване, уведомете Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Esmua.
- Ако страдате от тежка астма, лечението с Esmua може да не е подходящо за Вас. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Лечението с Esmua обикновено води до значително намаляване или даже спиране на менструалното кървене (менструацията) през първите 10 дни от лечението. Ако обаче продължавате да имате твърде обилно кървене, уведомете Вашия лекар.

Като цяло менструацията би трябвало да се възобнови до 4 седмици след спирането на лечението с Esmua. Вследствие на приема на Esmua вътрешната обвивка на матката може да се удебели или да се измени. Тези изменения се нормализират след спирането на лечението и възобновяване на менструацията.

## Деца и юноши

Esmua не трябва да се приема от деца на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността на улипристалиевия ацетат не са установени в тази възрастова група.

## Други лекарства и Esmua

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от лекарствата, посочени по-долу, тъй като може да повлияят на Esmua или да се повлият от него:

- някои лекарства, използвани за лечение на сърцето (например дигоксин).
- някои лекарства, използвани за профилактика на мозъчен удар и образуване на кръвни съсиреци (например дабигатран етексилат).
- някои лекарства, използвани за лечение на епилепсия (например фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, примидон).
- някои лекарства, използвани за лечение на инфекция с ХИВ (например ритонавир, ефавиренц, невирапин).
- лекарства, използвани за лечение на някои бактериални инфекции (например рифампицин, телитромицин, кларитромицин, еритромицин, рифабутин).
- някои лекарства за лечение на гъбични инфекции (например кетоконазол (с изключение на шампоан), итраконазол).
- билкови лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и използвани за депресия или тревожност.
- някои лекарства, използвани за лечение на депресия (например нефазодон).

- някои лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане (например, верапамил).

Възможно е Esmya да намали ефективността на някои хормонални противозачатъчни. Освен това е вероятно и хормоналните противозачатъчни и прогестагените (например норетиндрон или левоноргестрел) да намалят ефективността на Esmya. Затова по време на лечението с Esmya не се препоръчват хормонални противозачатъчни и трябва да използвате алтернативен, надежден бариерен метод за предпазване от бременност, като например презерватив.

### **Esmya с храна и напитки**

Трябва да избягвате да пиете сок от грейпфрут, докато трае лечението с Esmya.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, не приемайте Esmya. Лечението при бременни може да се отрази на бременността (не е известно дали Esmya може да увреди бебето Ви или да предизвика спонтанен аборт). Ако забременеете по време на лечението с Esmya, трябва незабавно да спрете да го приемате и да се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Възможно е Esmya да намали ефективността на някои хормонални противозачатъчни (вижте „Други лекарства и Esmya“).

Esmya преминава в кърмата. Затова не кърмете бебето си, докато приемате Esmya.

### **Шофиране и работа с машини**

Esmya може да причини леко замаяване (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте и не работете с машини, ако имате такива симптоми.

## **3. Как да приемате Esmya**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка от 5 mg на ден в курсове на лечение с продължителност на всеки курс от най-много 3 месеца. Ако са Ви предписани няколко 3-месечни курса на лечение с Esmya, трябва да започнете да прилагате всеки от курсовете най-рано през втората менструация, настъпила след завършването на предшестващия курс на лечение.

Винаги трябва да започвате да приемате Esmya през първата седмица от менструацията.

Таблетката трябва да се поглъща с вода и може да се приема със или без храна.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Esmya**

Опитът с приема на няколко дози Esmya наведнъж е ограничен. Няма съобщения за сериозни вредни ефекти от приема на няколко дози от това лекарство наведнъж. Независимо от това, трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт, ако сте приели повече от необходимата доза Esmya.

### **Ако сте пропуснали да приемете Esmya**

Ако сте пропуснали доза и са минали по-малко от 12 часа, приемете я веднага, щом си спомните. Ако обаче сте пропуснали доза и са минали повече от 12 часа, не вземайте пропуснатата таблетка, а приемете само една, както обичайно. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

### **Ако сте спрели приема на Esmya**

Esmya трябва да се приема ежедневно в курсове на лечение с продължителност от най-много 3 месеца без прекъсване. По време на всеки от курсовете на лечение не спирайте да приемате

таблетките, без да се посъветвате с Вашия лекар, дори да се чувствате по-добре, тъй като симптомите може да се появят отново на по-късен етап.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете да приемате Esmya и незабавно се свържете с лекар, ако почувствате някои от следните симптоми:

- подуване на лицето, езика или гърлото; затруднено преглъщане; обрив и затруднено дишане. Това са възможни симптоми на ангиоедем (с неизвестна честота).
- гадене, повръщане, силна умора, жълтеница (пожълтяване на очите или кожата), потъмняване на урината, сърбеж или болка в горната част на стомаха. Възможно е тези симптоми да са признаци на чернодробно увреждане (с неизвестна честота). Вижте също и точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“.

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции:

- намаляване или липса на менструално кървене (аменорея);
- удебеляване на вътрешната обвивка на матката (удебеляване на ендометриума).

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции:

- главоболие;
- световъртеж;
- стомашна болка, гадене;
- акне;
- мускулни и костни болки;
- торбичка с течност в яйчниците (яйчникова киста), напрегнатост/болка в гърдите, болка в долната част на корема (таза); горещи вълни;
- умора;
- повишаване на тегло.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции:

- лекарствена алергия;
- тревожност;
- колебания в настроението;
- замайване;
- сухота в устата, запек;
- косопад, суха кожа, засилено потене;
- болки в гърба;
- незадържане на урина;
- маточно кървене; течение от влагалището, неестествено кървене от влагалището;
- неприятно усещане в гърдите;
- подуване вследствие на задържане на течности (оток);
- изключителна отпадналост (астения);
- повишение на холестерола в кръвта, установено при кръвни изследвания; повишение на мазнините (триглицеридите) в кръвта, установено при кръвни изследвания.

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1000 души) нежелани реакции:

- кървене от носа;
- лошо храносмилане, раздуване на корема;
- спукване на торбичка с течност в яйчниците (яйчникова киста);



- подуване на гърдите.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V** Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Esmya**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистерът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Esmya**

- Активното вещество е улипристалов ацетат. Една таблетка съдържа 5 mg улипристалов ацетат.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, манитол, кроскармелоза натрий, талк и магнезиев стеарат.

### **Как изглежда Esmya и какво съдържа опаковката**

Esmya представлява бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка по 7 mm, гравирана с код „ES5“ от едната страна.

Предлага се в блистери от Al/PVC/PE/PVDC в картонени опаковки, съдържащи 28, 30 и 84 таблетки или блистери от Al/PVC/PVDC в картонени опаковки, съдържащи 28 и 84 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

Cenexi  
17 rue de Pontoise  
F-95520 Osny  
Франция

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката:**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.