

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esmya 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ulipristali acetat 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, tableta o průměru 7 mm, na jedné straně vyraženo "ES5".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulipristal-acetát je indikován k jednomu léčebnému cyklu v rámci předoperační léčby středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku.

Ulipristal-acetát je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku, u kterých není vhodnější chirurgický zákrok.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Esmya má být zahájena a monitorována lékaři se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou děložních myomů.

Dávkování

Léčba probíhá v cyklech. V každém cyklu, který trvá až 3 měsíce, se užívá jedna 5mg tableta jedenkrát denně. Tablety je možné užít společně s jídlem nebo bez jídla.

Léčba má být zahájena pouze s nástupem menstruace:

- První léčebný cyklus má začít během prvního týdne menstruace.
- Opakované léčebné cykly mají začít nejdříve během prvního týdne druhého menstruačního krvácení po dokončení předchozího léčebného cyklu.

Ošetřující lékař pacientce vysvětlí nutnost dodržení přestávky mezi léčebnými cykly.

Opakovaná intermitentní léčba byla studována až ve 4 oddělených léčebných cyklech.

Pokud pacientka vynechá dávku, má užít ulipristal-acetát co nejdříve. Pokud by byla doba vynechání delší než 12 hodin, nemá pacientka vynechanou dávku užívat a dále má jednoduše pokračovat podle obvyklého plánu užívání následující dávkou.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje úprava dávkování. Vzhledem k absenci specifických studií se nedoporučuje podávat ulipristal-acetát pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití ulipristal-acetátu u pediatrické populace. Bezpečnost a účinnost ulipristal-acetátu byla stanovena jen u žen starších 18 let.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety je nutné zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

Genitální krvácení neznámého původu nebo z jiného důvodu, než jsou děložní myomy.

Rakovina dělohy, děložního hrdla, vaječníků nebo prsů.

Již existující porucha jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ulipristal-acetát má být předepsán pouze po pečlivém stanovení diagnózy. Před zahájením léčby je třeba vyloučit těhotenství. Pokud existuje podezření na těhotenství, je před zahájením nového léčebného cyklu zapotřebí provést těhotenský test.

Antikoncepce

Současné užívání tablet obsahujících pouze progestagen, použití nitroděložního tělíska s uvolňováním progestagenu nebo kombinované perorální antikoncepce se nedoporučuje (viz bod 4.5). I když většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, doporučuje se používat v průběhu léčby nehormonální antikoncepční metodu.

Změny endometria

Ulipristal-acetát má specifické farmakodynamické účinky na endometrium:

U pacientek léčených ulipristal-acetátem mohou být pozorovány histologické změny endometria. Tyto změny jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Tyto histologické změny jsou označovány jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC) a neměly by být zaměněny za hyperplazii endometria (viz body 4.8 a 5.1).

Navíc může během léčby dojít k reverzibilnímu ztlustění endometria.

V případě opakované intermitentní léčby se doporučuje pravidelné monitorování endometria. To zahrnuje každoroční vyšetření ultrazvukem po obnovení menstruace během období bez léčby.

Pokud je zaznamenáno ztlustění endometria, které po obnovení menstruačního cyklu během období bez léčby nebo 3 měsíce po ukončení léčebných cyklů přetrvává, anebo je zaznamenána změna charakteru krvácení (viz odstavec „Charakter krvácení“ níže), je třeba provést vyšetření zahrnující biopsii endometria, aby se vyloučily jiné příčiny tohoto stavu včetně malignity endometria.

Případnou hyperplazii (bez atypických znaků) se doporučuje monitorovat v souladu s obvyklou klinickou praxí (např. následná kontrola po 3 měsících). V případě atypické hyperplazie se provede vyšetření a ošetření dle obvyklé klinické praxe.

Žádný z léčebných cyklů nesmí být delší než 3 měsíce, protože není známo riziko nežádoucího vlivu na endometrium při pokračování v léčbě bez přerušování.

Charakter krvácení

Pacientky mají být informovány, že při léčbě ulipristal-acetátem obvykle dochází během prvních 10 dní k významně nižší ztrátě krve při menstruaci nebo k amenoree. Pokud by přetrvávalo nadměrné krvácení, mají pacientky informovat svého lékaře. Menstruační krvácení se obvykle obnoví do 4 týdnů od ukončení každého léčebného cyklu.

Pokud během opakované intermitentní léčby dojde po počátečním zeslabení krvácení nebo amenoree ke změně charakteru krvácení (přetrvávající změněné nebo neočekávané krvácení, jako je intermenstruační krvácení), mají být vyloučeny vyšetřením endometria (včetně biopsie endometria) jiné příčiny tohoto stavu, včetně malignity endometria.

Opakovaná intermitentní léčba byla studována až ve 4 oddělených léčebných cyklech.

Porucha funkce ledvin

Neočekává se, že by při poruše funkce ledvin došlo k významné změně vylučování ulipristal-acetátu. Vzhledem k absenci specifických studií se nedoporučuje podávat ulipristal-acetát pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz bod 4.2).

Poškození jater

Během sledování po uvedení na trh byly hlášeny případy poškození a selhání jater (viz bod 4.3). Před zahájením léčby je třeba provést funkční jaterní testy. Pokud hladiny aminotransferáz (alaninaminotransaminázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST)) přesáhnou 2x ULN (samostatný výskyt nebo v kombinaci s hladinou bilirubinu > 2x ULN), není možné zahájit léčbu. V průběhu léčby se po dobu prvních 2 léčebných cyklů jaterní testy provádějí jednou měsíčně. V dalších léčebných cyklech se funkce jater kontroluje znovu před každým novým léčebným cyklem a také tehdy, je-li to klinicky indikováno.

Pokud pacientka během léčby vykazuje známky nebo příznaky odpovídající jaternímu poškození (únava, astenie, nauzea, zvracení, bolest v pravém hypochondriu, anorexie, ikterus), má být léčba zastavena, pacientka má být okamžitě vyšetřena a mají být provedeny funkční jaterní testy. Pacientky, u kterých dojde během léčby ke zvýšení hodnot aminotransferáz (ALT nebo AST) na více než trojnásobek horní hranice normy, mají ukončit léčbu a mají být pečlivě sledovány. Jaterní testy se také provádějí po 2–4 týdnech od ukončení léčby.

Souběžná léčba

Současné podávání středně silných (např. erythromycin, grapefruitová šťáva, verapamil) nebo silných (např. ketokonazol, ritonavir, nefazodon, itrakonazol, telithromycin, klarithromycin) inhibitorů CYP3A4 a ulipristal-acetátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Nedoporučuje se současné užívání ulipristal-acetátu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, třezalka tečkovaná, efavirenz, nevirapin, dlouhodobé užívání ritonaviru) (viz bod 4.5).

Pacientky s astmatem

Nedoporučuje se použití u pacientek se silným astmatem nedostatečně kontrolovaným perorálními glukokortikoidy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na ulipristal-acetát:

Hormonální antikoncepce

Ulipristal-acetát má steroidní strukturu a působí jako selektivní modulátor progesteronového receptoru s převážně inhibičními účinky na progesteronový receptor. V důsledku toho mohou hormonální antikoncepce a progestageny snížit účinek ulipristal-acetátu kompetitivním působením na progesteronový receptor. Nedoporučuje se proto současné podávání léčivých přípravků s obsahem progestagenu (viz body 4.4 a 4.6).

Inhibitory CYP3A4

Po podání středně silného inhibitoru cytochromu CYP3A4 erythromycin-propionátu (500 mg dvakrát denně po dobu 9 dní) zdravým dobrovolnicím se hodnota C_{max} ulipristal-acetátu zvýšila 1,2krát a hodnota AUC 2,9krát. Hodnota AUC aktivního metabolitu ulipristal-acetátu se zvýšila 1,5krát a hodnota C_{max} aktivního metabolitu se snížila (0,52krát).

Po podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu (400 mg jednou denně po dobu 7 dní) zdravým dobrovolnicím došlo ke dvojnásobnému zvýšení hodnoty C_{max} a 5,9násobnému zvýšení hodnoty AUC ulipristal-acetátu; hodnota AUC aktivního metabolitu ulipristal-acetátu se zvýšila 2,4krát, zatímco hodnota C_{max} aktivního metabolitu se snížila (0,53krát).

U pacientek, kterým jsou podávány současně s ulipristal-acetátem slabé inhibitory CYP3A4, není nutná žádná úprava dávkování. Současné podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 a ulipristal-acetátu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Induktory CYP3A4

Podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (300 mg dvakrát denně po dobu 9 dní) zdravým dobrovolnicím významně snížilo hodnoty C_{max} a AUC ulipristal-acetátu a jeho aktivního metabolitu o 90 % nebo více a 2,2krát snížilo poločas ulipristal-acetátu, což odpovídá přibližně 10násobnému snížení expozice ulipristal-acetátu. Současné užívání ulipristal-acetátu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, třezalka tečkovaná, efavirenz, nevirapin, dlouhodobé užívání ritonaviru) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivňující hodnotu pH v žaludku

Podávání ulipristal-acetátu (10mg tablety) společně s inhibitorem protonové pumpy esomeprazole (20 mg denně po dobu 6 dní) mělo za následek přibližně o 65 % nižší střední hodnotu C_{max} , zpoždění hodnoty t_{max} (ze střední hodnoty 0,75 h na 1,0 h) a o 13 % vyšší střední hodnotu AUC. Tento účinek léčivých přípravků, které zvyšují hodnotu pH v žaludku, by neměl mít klinický význam pro denní podávání tablet s obsahem ulipristal-acetátu.

Možné účinky ulipristal-acetátu na jiné léčivé přípravky:

Hormonální antikoncepce

Ulipristal-acetát může zasahovat do působení hormonálních antikoncepčních přípravků (obsahujících jen progestagen, tělísek uvolňujících progestagen nebo kombinovaných perorálních antikoncepčních tablet) a progestagenu podávaného z jiných důvodů. Proto se nedoporučuje současné podávání léčivých přípravků s obsahem progestagenu (viz body 4.4 a 4.6). Léčivé přípravky obsahující progestagen nemají být užívány po dobu 12 dní po ukončení léčby ulipristal-acetátem.

Substráty P-gp

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát může být inhibitorem P-gp při klinicky významných koncentracích ve stěně GIT během absorpce. Současné podávání ulipristal-acetátu a substrátu P-gp nebylo studováno a nelze vyloučit případné interakce. Výsledky *in vivo* prokázaly, že ulipristal-acetát (podávaný jako jedna 10mg tableta) hodinu a půl před podáním substrátu P-gp fexofenadinu (60 mg) nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku fexofenadinu. Proto se doporučuje podávat ulipristal-acetát a substráty P-gp (např. dabigatran-etexilát, digoxin, fexofenadin) s minimálním rozestupem 1,5 hodiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen

Je pravděpodobné, že ulipristal-acetát bude nežádoucím způsobem interagovat s tabletami obsahujícími pouze progestagen, tělískem uvolňujícím progestagen nebo s kombinovanými perorálními antikoncepčními tabletami. Proto se současné užívání nedoporučuje. I když většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, doporučuje se používat v průběhu léčby nehormonální antikoncepční metodu (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Podávání ulipristal-acetátu je během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

K dispozici nejsou žádné nebo jen omezené údaje týkající se užívání ulipristal-acetátu v těhotenství.

I když nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál, nejsou k dispozici dostatečné údaje ze studií na zvířatech týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Kojení

Dostupné toxikologické údaje ze studií na zvířatech ukazují na vylučování ulipristal-acetátu do mléka (podrobnosti jsou uvedeny v bodě 5.3). Ulipristal-acetát se vylučuje do mateřského mléka. Účinek na novorozence/kojence nebyl studován. Riziko u novorozenců/kojenců nelze vyloučit. Ulipristal-acetát je kontraindikován v období kojení (viz body 4.3 a 5.2).

Fertilita

Většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, úroveň fertility při opakovaném podávání ulipristal-acetátu však nebyla zjišťována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ulipristal-acetát může mít nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože po užití ulipristal-acetátu byly pozorovány lehké závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost ulipristal-acetátu byla hodnocena u 1053 žen s děložními myomy léčenými 5 mg nebo 10 mg ulipristal-acetátu ve studii fáze III. Nejčastěji byla při klinických zkouškách zjištěna amenorea (79, 2 %), což bylo u pacientek považováno za žádoucí výsledek (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byly návaly horka. Velká většina nežádoucích účinků měla mírný nebo středně těžký průběh (95,0 %), nevedla k přerušení užívání léčivého přípravku (98,0 %) a odezněla spontánně.

Z počtu 1053 žen byla bezpečnost opakovaných oddělených léčebných cyklů (každý maximálně 3 měsíce) hodnocena u 551 žen s děložními myomy (fibroidy) léčenými 5 nebo 10 mg ulipristal-acetátu ve dvou studiích III. fáze (zahrnujících 446 žen podstupujících čtyři oddělené léčebné cykly, z čehož 53 podstoupilo osm cyklů s intermitentní léčbou) a prokázala stejný bezpečnostní profil, jaký byl pozorován u jednoho léčebného cyklu.

Seznam nežádoucích účinků

Na základě sloučených dat ze čtyř studií fáze III u pacientek s děložními myomy léčených po dobu 3 měsíců byly pozorovány následující nežádoucí účinky. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence výskytu a třídy orgánových systémů. V každé skupině frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí se snižující se závažností. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky během léčebného cyklu 1				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita na lék*		
Psychiatrické poruchy			Úzkost Emoční poruchy		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy*	Závrať		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Epistaxe	
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Nauzea	Sucho v ústech Obstipace	Dyspepsie Flatulence	
Poruchy jater a žlučových cest					Jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné	Alopecie** Suchá kůže Nadměrné pocení		Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest svalové a kosterní soustavy	Bolest zad		
Poruchy ledvin a močových cest			Inkontinence		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea Ztluštění endometria*	Návaly horka* Bolest v oblasti pánve Ovariální cysty* Citlivost/bolestivost prsů	Děložní krvácení* Metroragie Výtok z genitálu Diskomfort prsů	Ruptura ovariální cysty* Otok prsů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Edém Astenie		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina triacylglycerolů v krvi		

* viz část Popis vybraných nežádoucích účinků

** Doslovný termín mírného vypadávání vlasů byl zahrnut pod termín „alopecie“.

Při srovnání opakovaných léčebných cyklů byla celková frekvence nežádoucích účinků nižší v následných léčebných cyklech než v prvním cyklu a každý nežádoucí účinek se vyskytoval méně často nebo stejně často (s výjimkou dyspepsie, která byla na základě výskytu u jedné pacientky v léčebném cyklu 3 klasifikována jako méně častá).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ztluštění endometria

U 10-15 % pacientek bylo při užívání ulipristal-acetátu na konci prvního 3měsíčního léčebného cyklu pozorováno ztlustění endometria (na konci léčby > 16 mm pomocí ultrazvuku nebo magnetické rezonance). V následných léčebných cyklech bylo ztlustění endometria pozorováno méně často (4,9 % a 3,5 % pacientek na konci druhého, resp. čtvrtého léčebného cyklu). Po ukončení léčby a obnovení menstruačního krvácení dochází k ústupu ztlustění endometria.

Reverzibilní změny endometria jsou označovány jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC) a liší se od hyperplazie endometria. Při odesílání vzorků po hysterektomii nebo biopsii endometria k histologickému vyšetření by měl být patolog informován, že pacientka užívala ulipristal-acetát (viz bod 4.4 a 5.1).

Návaly horka

Návaly horka byly pozorovány u 8,1 % pacientek, ale hodnoty u různých klinických hodnocení se lišily. Ve studii kontrolované aktivním komparátorem se vyskytovaly u 24 % pacientek (středně závažné nebo závažné projevy v 10,5 %) léčených ulipristal-acetátem a u 60,4 % (středně závažné nebo závažné projevy ve 39,6 %) u pacientek léčených leuprorelinem. V placebem kontrolované studii byl výskyt návalů horka 1,0 % u ulipristal-acetátu a 0 % u placeba. Při prvním 3měsíčním léčebném cyklu ve dvou dlouhodobých studiích fáze III byla frekvence návalů horka u ulipristal-acetátu 5,3 % a 5,8 %.

Hypersenzitivita na lék

Symptomy hypersenzitivity na lék jako například generalizovaný edém, pruritus, vyrážka, otok obličeje nebo kopřivka byly pozorovány u 0,4 % pacientů ve studiích fáze III.

Bolest hlavy

Mírná nebo středně silná bolest hlavy byla pozorována u 5,8 % pacientek.

Ovariální cysty

Funkční ovariální cysty byly pozorovány během léčby a po léčbě u 1,0 % pacientek a ve většině případů spontánně odezněly po několika týdnech.

Děložní krvácení

Pacientky se silným menstruačním krvácením v důsledku děložních myomů jsou ohroženy nadměrným krvácením, které může vyžadovat chirurgický zásah. Bylo pozorováno několik takových případů v průběhu léčby ulipristal-acetátem nebo 2-3 měsíce po ukončení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním ulipristal-acetátem jsou omezené.

Omezenému počtu subjektů byly podány jednotlivé dávky až do 200 mg a denní dávky 50 mg po 10 po sobě následujících dní a nebyly hlášeny žádné těžké ani závažné nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, modulátory progesteronového receptoru. ATC kód: G03XB02.

Ulipristal-acetát je perorálně aktivní syntetický selektivní modulátor progesteronového receptoru charakterizovaný tkáňově specifickým částečným antagonistickým progesteronovým účinkem.

Mechanismus účinku

Ulipristal-acetát má přímý účinek na endometrium.

Ulipristal acetát působí přímo na myomy a zmenšuje jejich velikost inhibicí buněčné proliferace a indukci apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Endometrium

Při zahájení denního podávání dávky 5 mg v průběhu menstruačního cyklu proběhne u většiny subjektů (včetně pacientek s myomem) první menstruace, ale znovu menstruovat budou až po ukončení léčby. Po ukončení léčby ulipristal-acetátem se menstruační cykly obvykle obnoví v průběhu 4 týdnů.

Výsledkem přímého účinku na endometrium jsou skupinově specifické histologické změny označované jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC). Obvykle jsou histologicky zjištěny neaktivní a slabě proliferující epitelové buňky spojené s asymetrií růstu stromální a epitelové složky, vedoucí k vyčnívajícím cysticky dilatovaným žlázkám s kombinací estrogenových (mitotických) a progestinových (sekrečních) epiteliálních účinků. Takový obraz byl pozorován přibližně u 60 % pacientek léčených ulipristal-acetátem po dobu 3 měsíců. Tyto změny jsou po ukončení léčby vratné. Tyto změny by neměly být zaměňovány za hyperplazii endometria.

Přibližně 5 % pacientek v reprodukčním věku, u kterých dochází k silnému menstruačnímu krvácení, má endometrium vyšší než 16 mm. Přibližně u 10-15 % pacientek léčených přípravkem ulipristal-acetátem může dojít během prvního 3měsíčního léčebného cyklu k růstu děložní sliznice (> 16 mm). Při opakovaných léčebných cyklech bylo ztlustění endometria pozorováno méně často (u 4,9 % pacientek po druhém léčebném cyklu a u 3,5 % po čtvrtém léčebném cyklu). Toto ztlustění vymizí po ukončení léčby a návratu menstruace. Pokud ztlustění endometria přetrvává i po obnovení menstruace během období bez léčby nebo po 3 měsících od ukončení léčebných cyklů, může být nutné tento problém vyšetřit v souladu s obvyklou klinickou praxí pro vyloučení jiných příčin tohoto stavu.

Hypofýza

Denní dávka ulipristal-acetátu 5 mg způsobuje u většiny pacientek inhibici ovulace, jak ukazují hladiny progesteronu, které se drží na úrovni přibližně 0,3 ng/ml.

Denní dávka ulipristal-acetátu 5 mg částečně potlačuje hladinu FSH (folikuly stimulující hormon), ale hladiny estradiolu v séru zůstávají u většiny pacientek zachovány ve středním folikulárním rozmezí a jsou podobné hladinám u pacientek užívajících placebo.

Ulipristal-acetát nemá vliv na hladiny TSH, ACTH nebo prolaktinu v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Předoperační použití:

Účinnost fixních dávek ulipristal-acetátu 5 mg a 10 mg podávaných jednou denně byla vyhodnocena ve dvou dvojitě zaslepených randomizovaných 13týdenních studiích fáze 3 u pacientek s velmi silným menstruačním krvácením souvisejícím s děložními myomy. Studie 1 byla dvojitě zaslepená, kontrolovaná placebem. Do studie léčivého přípravku byly zařazeny pacientky, které byly při zahájení studie anemické (Hb < 10,2 g/dl) a bylo jim kromě hodnoceného léku podáváno perorálně železo (Fe++) v dávce 80 mg. Studie 2 obsahovala aktivní komparátor, leuprorelin 3,75 mg, podávaný jednou za měsíc intramuskulární injekcí. Studie 2 byla dvojitě zaslepená. V obou těchto studiích byla ztráta krve menstruační vyhodnocena pomocí obrazového grafu hodnocení krvácení (PBAC, Pictorial Bleeding Assessment Chart). Hodnota PBAC >100 během prvních 8 dní menstruace je považována za nadměrnou ztrátu menstruační krve.

Ve studii 1 byl pozorován statisticky významný rozdíl ve snížení ztráty menstruační krve ve prospěch pacientek léčených ulipristal-acetátem ve srovnání s placebem (viz tabulka 1 níže) a výsledkem toho byla rychlejší a účinnější úprava anemie, než v případě použití samotného železa. Podobně došlo u pacientek léčených ulipristal-acetátem k významnější redukci velikosti myomů, při hodnocení MRI (magnetická rezonance).

Ve studii 2 byla redukce ztráty menstruační krve u pacientek léčených ulipristal-acetátem a agonistou gonadotropiny uvolňujícího hormonu (leuprorelin) srovnatelné. Většina pacientek léčených ulipristal-acetátem přestala během prvního týdne léčby krvácet (amenorea). Velikost tří největších myomů byla vyhodnocována pomocí ultrazvuku na konci léčby (13. týden) a po dobu dalších 25 týdnů bez léčby u pacientek, u kterých nebyla provedena hysterektomie ani myomektomie. Zmenšení velikosti myomů bylo obecně u pacientek původně léčených ulipristal-acetátem během období sledování zachováno, ale došlo k určitému opakovanému růstu u pacientek léčených leuprorelinem.

Tabulka 1: Výsledky primárního a výběrového druhotného hodnocení účinnosti ve studiích fáze III

Parametr	Studie 1			Studie 2		
	Placebo N=48	Ulipristal- acetát 5 mg/den N=95	Ulipristal- acetát 10 mg/den N=94	Leuprorelin 3,75 m/měsíc N=93	Ulipristal- acetát 5 mg/den N=93	Ulipristal- acetát 10 mg/den N=95
Menstruační krvácení						
Střední hodnota PBAC na začátku	376	386	330	297	286	271
Změna střední hodnoty ve 13. týdnu	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pacientky s amenoreou ve 13. týdnu	3 (6,3 %)	69 (73,4 %)¹	76 (81,7 %)²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Pacientky, jejichž menstruace se vrátila do normálu (PBAC < 75) ve 13. týdnu	9 (18,8 %)	86 (91,5 %)¹	86 (92,5 %)¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Změna střední hodnoty objemu myomu od začátku do 13. týdne ^a	+3,0 %	-21,2 %³	-12,3 %⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a Ve studii 1 byla měřena změna celkového objemu myomů od počátku pomocí magnetické rezonance (MRI). Ve studii 2 byla změna objemu tří největších myomů měřena pomocí ultrazvuku. Tučným písmem napsané hodnoty ve vystínovaných polích naznačují významný rozdíl v porovnání mezi ulipristal-acetátem a kontrolou. Vždy byly ve prospěch ulipristal-acetátu. Hodnoty P: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Opakované intermitentní podávání:

Účinnost opakovaných léčebných cyklů fixních dávek ulipristal-acetátu 5 mg nebo 10 mg podávaných jednou denně byla vyhodnocena ve dvou studiích fáze 3 hodnotících až 4 oddělené 3měsíční léčebné cykly u pacientek se silným menstruačním krvácením souvisejícím s děložními myomy. Studie 3 byla otevřená studie hodnotící 10 mg ulipristal-acetátu, ve které byla každá 3měsíční léčba následována 10 dny dvojitě zaslepené léčby progestinem nebo placebem. Studie 4 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie hodnotící ulipristal-acetát 5 nebo 10 mg.

Studie 3 a 4 prokázaly účinek na symptomy děložního myomu (např. děložní krvácení) a snížení velikosti myomu po 2 a 4 cyklech.

Ve studii 3 byla účinnost léčby prokázána při > 18 měsících opakované intermitentní léčby (4 cykly s 10 mg jednou denně), u 89,7 % pacientek došlo na konci léčebného cyklu 4 k amenoree.

Ve studii 4 došlo u 61,9 % a 72,7 % pacientek k amenoree souhrnně na konci obou léčebných cyklů 1 a 2 (5mg dávka, resp. 10mg dávka, p = 0,032). U 48,7 % a 60,5 % pacientek došlo k amenoree souhrnně na konci všech čtyř léčebných cyklů (5mg dávka, resp. 10mg dávka, p = 0,027). Na konci léčebného cyklu 4 mělo dle zhodnocení amenoreu 158 (69,6 %) subjektů s dávkou 5 mg, respektive 164 (74,5 %) subjektů s dávkou 10 mg (p = 0,290).

Tabulka 2: Výsledky primárních a vybraných sekundárních parametrů hodnocení účinnosti v dlouhodobých studiích fáze III

Parametr	Po léčebném cyklu 2 (dva 3měsíční cykly léčby)			Po léčebném cyklu 4 (čtyři 3měsíční cykly léčby)		
	Studie 3 ^a	Studie 4		Studie 3	Studie 4	
	10 mg/ den N=132	5 mg/ den N=213	10 mg/ den N=207	10 mg/ den N=107	5 mg/ den N=178	10 mg/ den N=176
Pacientky začínající léčebný cyklus 2 nebo 4						
Pacientky s amenoreou ^{b,c}	N=131	N=205	N=197	N=107	N=227	N=220
	116 (88,5 %)	152 (74,1 %)	162 (82,2 %)	96 (89,7 %)	158 (69,6 %)	164 (74,5 %)
Pacientky se zvládnutým krvácením ^{b,c,d}	–	N=199	N=191	–	N=202	N=192
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)		148 (73,3 %)	144 (75,0 %)
Změna střední hodnoty objemu myomu od výchozího stavu	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

^a Hodnocení léčebného cyklu 2 odpovídá léčebnému cyklu 2 a jednomu menstruačnímu krvácení.

^b Pacientky s chybějícími hodnotami byly z analýzy vyřazeny.

^c N a % zahrnuje vyřazené pacientky.

^d Zvládnuté krvácení bylo definováno jako žádné případy silného krvácení a maximálně 8 dní krvácení (nepočítají se dny špinění) v průběhu posledních 2 měsíců léčebného cyklu.

Ve všech studiích fáze III včetně studií s opakovanou intermitentní léčbou bylo pozorováno celkem 7 případů hyperplazie u 789 pacientek s adekvátní biopsií (0,89 %). Velká většina se během období bez léčby po obnovení menstruačního cyklu spontánně změnila na normální endometrium. Incidence hyperplazie se s opakováním léčebných cyklů nezvýšila; tento závěr je podložen údaji získanými sledováním 340 žen, které podstoupily až 4 léčebné cykly s ulipristal-acetátem (5 nebo 10 mg), a omezenými údaji od 43 žen, které podstoupily až 8 cyklů s ulipristal-acetátem (10 mg). Pozorovaná četnost je v souladu s kontrolními skupinami a prevalencí uváděnou v literatuře u symptomatických premenopauzálních žen této věkové skupiny (průměr 40 let).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Esmya u všech podskupin pediatrické populace v souvislosti s leiomyem dělohy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové dávky 5 nebo 10 mg je ulipristal-acetát rychle absorbován s hodnotou C_{\max} $23,5 \pm 14,2$ ng/ml a $50,0 \pm 34,4$ ng/ml přibližně 1 hodinu po požití a s hodnotou $AUC_{0-\infty}$ $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml a $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Ulipristal-acetát se rychle transformuje na farmakologicky aktivní metabolit s hodnotou C_{\max} $9,0 \pm 4,4$ ng/ml a $20,6 \pm 10,9$ ng/ml také přibližně 1 h po požití a s hodnotou $AUC_{0-\infty}$ $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml a $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Podání ulipristal-acetátu (tableta 30 mg) se snídání s vysokým obsahem tuků mělo za následek přibližně o 45 % nižší střední hodnotu C_{\max} , zpožděnou hodnotu t_{\max} (od mediánu 0,75 hodin až na 3 hodiny) a o 25 % vyšší střední hodnotu $AUC_{0-\infty}$ ve srovnání s podáním na lačno. Podobné výsledky byly pozorovány u aktivních mono-N-demetylovaných metabolitů. Neočekává se, že by měl tento kinetický účinek potravy klinický význam při denním podávání tablet s obsahem ulipristal-acetátu.

Distribuce

Ulipristal-acetát se silně váže na plasmatické bílkoviny (>98 %), včetně albuminu, alfa-1-kyselého glykoproteinu a lipoproteinu s vysokou a nízkou hustotou.

Ulipristal-acetát a jeho aktivní mono-N-demetylovaný metabolit se vylučují do mateřského mléka se středním poměrem AUCt mléko/plasma pro ulipristal-acetát $0,74 \pm 0,32$.

Biotransformace/Eliminace

Ulipristal-acetát se snadno mění na své mono-N-demetylované a následně na své di-N-demetylované metabolity. Údaje *in vitro* naznačují, že tento metabolismus je zprostředkován převážně isoformou cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Hlavní cestu eliminace představuje stolice a méně než 10 % je vyloučeno močí. Terminální poločas ulipristal-acetátu v plasmě po podání jednotlivé dávky 5 nebo 10 mg je odhadován na 38 hodin se střední perorální clearance (CL/F) přibližně 100 l/hod.

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát a jeho aktivní metabolit při klinicky relevantních koncentracích neinhibují CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ani neindukují CYP1A2. Podávání ulipristal-acetátu tak pravděpodobně nezmění clearance léčivých přípravků, které jsou těmito enzymy metabolizovány.

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát a jeho aktivní metabolit nejsou substráty P-gp (ABCB1)

Zvláštní populace

Nebyly provedeny farmakokinetické studie s ulipristal-acetátem u žen s poruchou funkce ledvin nebo jater. Vzhledem k metabolismu zprostředkovanému cytochromem CYP lze předpokládat, že porucha funkce jater změní eliminaci ulipristal-acetátu a to povede ke zvýšení expozice. Přípravek Esmya je kontraindikován u pacientek s poruchou jater (viz body 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nejvíce nálezů ve studiích obecné toxicity se týkalo působení na progesteronové receptory (a ve vyšších koncentracích na glukokortikoidové receptory) s antiprogesteronovou aktivitou pozorovanou v expozicích podobných terapeutickým hladinám. V 39týdenní studii u makaků jávských nebyly při nízkém dávkování zjištěny histologické změny podobné změnám endometria souvisejícím s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC).

Ulipristal-acetát má vzhledem ke svému mechanismu působení embryoletní účinek u potkanů, králíků (v opakovaných dávkách nad 1 mg/kg), morčat a opic. Bezpečnost pro lidský plod není známa.

V dávkách dostatečně nízkých k udržení březosti u zvířecích druhů, nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál.

Reprodukční studie provedené u potkanů při dávkování s účinkem ve stejném rozsahu jako u dávkování u člověka nepřinesly žádné důkazy o snížení plodnosti v důsledku použití ulipristal-acetátu u léčených zvířat ani u potomků léčených samic.

Studie kancerogenity (u myší a potkanů) prokázaly, že ulipristal-acetát není kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Mannitol
Sodná sůl kroskarmelosy
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PE/PVDC nebo Al/PVC/PVDC blistr.
Balení po 28, 30 a 84 tabletách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

EU/1/12/750/004
EU/1/12/750/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 14. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením léčivého přípravku na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit schválení obsahu a formátu edukačních materiálů, jejichž obsah a formát musí být schválen kompetentním státním úřadem.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby při uvedení přípravku na trh a po uvedení přípravku na trh obdrželi edukační materiály všichni lékaři předepisující přípravek Esmya a patologové vyšetřující vzorky pacientek léčených přípravkem Esmya a také pacientky léčené přípravkem Esmya.

Edukační materiály musí obsahovat následující položky:

- Edukační materiály pro lékaře předepisující přípravek (gynekologové), které obsahují:
 - průvodní dopis,
 - souhrn údajů o přípravku
 - pokyny pro lékaře předepisující přípravek Esmya.
- Edukační materiály pro patology, které obsahují:
 - pokyny pro patologa,
 - USB paměťový nosič nebo CD ROM se snímky digitálních vzorků (digitální knihovna se snímky s vysokým rozlišením),
 - Souhrn údajů o přípravku.
- Edukační materiály pro pacientky, které obsahují:
 - kartu pacientky.

Edukační materiály mají obsahovat následující klíčové položky:

Pokyny pro předepisující lékaře

- podrobná doporučení pro léčbu růstu děložní sliznice,
- připomínka účinku ulipristal acetate na děložní sliznici,
- v případě odeslání vzorků z biopsie nebo chirurgického výkonu na vyšetření nutnost informovat patologa, že pacientky byly léčeny přípravkem Esmya,
- indikace,
- dávkování: 5 mg tableta jedenkrát denně v léčebném cyklu po dobu až 3 měsíců. Léčba má být zahájena pouze s nástupem menstruace: první léčebný cyklus se zahajuje během prvního týdne menstruace, opakované léčebné cykly se zahajují nejdříve během prvního týdne druhé menstruace po dokončení předchozího cyklu léčby. Ošetřující lékař pacientce vysvětlí nutnost dodržovat přestávky mezi léčebnými cykly.
- kontraindikace v případě těhotenství nebo kojení, genitálního krvácení neznámého původu nebo z důvodu jiného, než jsou děložní myomy, nebo rakoviny dělohy, děložního čípku, vaječníků nebo prsu, a také již existující jaterní poruchy,
- absence údajů ohledně bezpečnosti pro endometrium při kontinuální léčbě delší než 3 měsíce,
- nutnost vyšetření persistence růstu děložní sliznice dle obvyklé lékařské praxe po přerušení léčby a návratu menstruace z důvodu vyloučení jiných příčin tohoto stavu,
- doporučení pravidelné kontroly endometria (např. každoroční vyšetření ultrazvukem po obnovení menstruačního cyklu během období bez léčby) v případě opakované intermitentní léčby. Pokud je zaznamenáno ztlustění endometria, které po obnovení menstruačního cyklu během období bez léčby nebo 3 měsíce po ukončení léčebných cyklů přetrvává, anebo je zaznamenána změna charakteru krvácení, je třeba provést vyšetření zahrnující biopsii endometria, aby se vyloučily jiné příčiny tohoto stavu, včetně malignity endometria.
- před zahájením léčby a každého nového léčebného cyklu jsou vyžadovány funkční jaterní testy,
- pacientky s hladinami alaninaminotransaminázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) $> 2x$ ULN (samostatný výskyt nebo v kombinaci s hladinou bilirubinu $> 2x$ ULN) nemohou léčbu podstoupit,
- funkce jater musí být monitorována každý měsíc po dobu prvních 2 léčebných cyklů a poté kdykoli, je-li to klinicky indikováno,
- léčbu je nutné zastavit, pokud u pacientky dosáhne hodnota ALT nebo AST $> 3x$ ULN,
- pokud pacientka během léčby vykazuje známky nebo příznaky svědčící pro poškození jater, léčbu je nutno ukončit a pacientku ihned vyšetřit včetně provedení funkčních jaterních testů, další jaterní testy se provádějí do 2–4 týdnů od ukončení léčby.

Edukační materiály pro patology

- klíčové účinky přípravku Esmya na změny děložní sliznice související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC) a popisy, jak se liší od účinků estrogenu bez léčby,

- rozdíly v diagnóze mezi PAEC, estrogenem bez léčby a hyperplazií děložní sliznice.

Karta pacientky

- informuje pacientky o potenciálních nežádoucích účincích souvisejících s játry, které by mohly být způsobeny užíváním přípravku Esmya,
- informuje pacientky o nutnosti upozornit jejich lékaře na jakékoli případné problémy s játry,
- informuje pacientky, aby v případě, že mají problémy s játry, přípravek Esmya nežívaly,
- informuje pacientky o nutnosti sledovat jaterní funkce před zahájením každého léčebného cyklu, jednou měsíčně během léčby a několik týdnů po ukončení léčby.
- informuje pacientky o příznacích a známkách možného poškození jater, aby dokázaly rozpoznat situace, kdy je nutno léčbu ukončit a včas kontaktovat lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Esmya 5 mg tablety
ulipristali acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ulipristali acetat 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet
30 tablet
84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Esmya

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čarový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Esmya 5 mg tablety
ulipristali acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže

5. JINÉ

ESMYA 5 mg TABLETY

KARTA PACIENTKY

ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK UŽÍVAT?

Přípravek Esmya může způsobit nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Jedním z možných nežádoucích účinků je závažné poškození jater.

V této kartě najdete informace o krevních testech, které budete v průběhu léčby podstupovat, a o tom, jak postupovat, jestliže se u Vás objeví nežádoucí účinky související s játry.

Neužívejte přípravek Esmya, jestliže máte problémy s játry.

Pokud víte, že máte problémy s játry, nebo pokud máte jakékoli pochybnosti o stavu svých jater, informujte svého lékaře.

CO JE PŘED LÉČBOU, BĚHEM LÉČBY A PO LÉČBĚ POTŘEBA?

Pravidelně prováděné krevní testy

Před zahájením každého léčebného cyklu musíte podstoupit krevní testy, aby se zjistilo, jak Vaše játra fungují. V závislosti na výsledku těchto testů lékař rozhodne, zda je pro Vás léčba přípravkem Esmya vhodná.

Během léčby přípravkem Esmya Vám bude lékař pravidelně provádět krevní testy, aby tak zkontroloval funkci Vašich jater. Tyto testy se musí provádět každý měsíc a také několik týdnů poté, co dokončíte léčebný cyklus (viz rozpis níže). Z těchto krevních testů lékař zjistí informaci o funkci Vašich jater a testy jsou také naprosto nezbytnou součástí sledování Vaší léčby.

TABULKA NÍŽE VÁM POMŮŽE SLEDOVAT PROVÁDĚNÍ KREVNÍCH TESTŮ:

	DATUM
1. TEST (před zahájením léčby)	
Zahájení léčby	
2. TEST (4 týdny po zahájení léčby)	
3. TEST (8 týdnů po zahájení léčby)	
4. TEST (12 týdnů po zahájení léčby)	
5. TEST (2–4 týdny po ukončení léčby přípravkem Esmya)	

ZNÁMKY A PŘÍZNAKY MOŽNÝCH PROBLÉMŮ S JÁTRY

Pokud zaznamenáte kteroukoli z následujících známek nebo kterýkoli z následujících příznaků, ihned léčbu přerušte a kontaktujte lékaře:

- únava, slabost
- zežloutnutí kůže/bělma očí
- ztmavnutí moči

- bolest v pravé horní části břicha
- svědění
- nauzea (pocit na zvracení)
- zvracení

Lékař ihned provede vyšetření jater a rozhodne, zda můžete v léčbě pokračovat.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Esmya 5 mg tablety ulipristali acetat

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Esmya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Esmya užívat
3. Jak se přípravek Esmya užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Esmya uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Esmya a k čemu se používá

Přípravek Esmya obsahuje léčivou látku ulipristal-acetát. Je určen k léčbě středně závažných a závažných příznaků děložních fibroidů (běžně označovaných jako myomy), což jsou nezhoubné nádory v děloze.

Přípravek Esmya se používá u dospělých žen (starších 18 let) před dosažením menopauzy.

U některých žen může v důsledku děložních myomů docházet k silnému menstruačnímu krvácení, pánevním bolestem (břišní potíže) a vzniku tlaku na další orgány.

Tento lék účinkuje na základě změny aktivity progesteronu, což je hormon, který se přirozeně vyskytuje v těle. Užívá se buď před operací myomů, nebo k dlouhodobé léčbě myomů ke zmenšení jejich velikosti, zastavení nebo zmenšení intenzity krvácení a zvýšení počtu červených krvinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Esmya užívat

Měli byste vědět, že většina žen během léčby a několik týdnů po jejím ukončení nemenstruuje.

Neužívejte přípravek Esmya

- jestliže jste alergická na ulipristal-acetát nebo na kteroukoli další složku přípravku Esmya (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte poruchu jater.
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.
- pokud máte vaginální krvácení, jehož příčinou nejsou děložní myomy.
- pokud máte rakovinu dělohy, děložního čípku, vaječníku nebo prsu.

Upozornění a opatření

- Před zahájením léčby přípravkem Esmya, provede lékař krevní testy, pomocí kterých zjistí, jak dobře fungují Vaše játra. Podle výsledků těchto testů lékař rozhodne, zda je pro Vás léčba přípravkem Esmya vhodná. Tyto testy se budou opakovat po dobu prvních 2 léčebných cyklů

každý měsíc. V dalších léčebných cyklech se kontrola jaterních funkcí provádí pokaždé před zahájením nového léčebného cyklu, a také pokud se u Vás objeví některé z příznaků popsaných níže. Navíc bude provedena další kontrola stavu jater 2–4 týdny po ukončení léčby.

Pokud během léčby zaznamenáte známky související s játry, jako je například pocit na zvracení nebo zvracení, únava, slabost, žloutenka (zežloutnutí bělma očí nebo kůže), tmavá moč, svědění nebo bolest v horní části břicha, léčbu ukončete a kontaktujte neprodleně svého lékaře, který zkontroluje funkci Vašich jater a rozhodne, zda můžete v léčbě pokračovat.

- Jestliže v současné době užíváte hormonální antikoncepci (například antikoncepční tablety) (viz “Další léčivé přípravky a Esmya”), v průběhu užívání přípravku Esmya máte používat alternativní spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (například kondom).
- Pokud trpíte onemocněním jater nebo ledvin, máte na to před užíváním přípravku Esmya upozornit svého lékaře nebo lékárníka.
- V případě, že trpíte těžkým astmatem, nemusí být pro Vás léčba přípravkem Esmya vhodná. Tuto skutečnost byste měla konzultovat se svým lékařem.

Při léčbě přípravkem Esmya obvykle dochází během prvních 10 dní léčby k významnému snížení intenzity nebo dokonce zastavení menstruačního krvácení. Pokud by však u vás i nadále docházelo k nadměrnému krvácení, sdělte to svému lékaři.

Menstruace by se obvykle měla objevit během 4 týdnů od ukončení léčby přípravkem Esmya. V důsledku užívání přípravku Esmya může dojít ke ztluštění děložní sliznice nebo změnám na děložní sliznici. Tyto změny se vrátí do normálu po ukončení léčby a návratu menstruace.

Děti a dospívající

Přípravek Esmya nemají užívat děti mladší 18 let, protože bezpečnost a účinnost ulipristal-acetátu nebyly v této věkové skupině stanoveny.

Další léčivé přípravky a Esmya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z níže uvedených léků, protože tyto léky mohou ovlivnit přípravek Esmya nebo mohou být přípravkem Esmya ovlivněny:

- Některé léky určené k léčbě problémů se srdcem (např. digoxin).
- Některé léky určené k prevenci cévní mozkové příhody a krevních sraženin (např. dabigatran-etexilát).
- Některé léky určené k léčbě epilepsie (např. fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, karbamazepin, oxkarbazepin, primidon).
- Některé léky určené k léčbě infekce HIV (např. ritonavir, efavirenz, nevirapin).
- Léky určené k léčbě některých bakteriálních infekcí (např. rifampicin, telithromycin, klarithromycin, erythromycin, rifabutin).
- Některé léky určené k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol (s výjimkou šamponu) itrakonazol).
- Bylinné léky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) používané k léčbě depresí nebo úzkosti.
- Některé léky používané k léčbě depresí (např. nefazodon).
- Některé léky používané k léčbě hypertenze (např. verapamil).

Přípravek Esmya může snížit účinnost některých hormonálních antikoncepčních přípravků. Navíc mohou hormonální antikoncepční přípravky a progestageny (např. norethisteron nebo levonorgestrel) snížit účinnost přípravku Esmya. Proto se během léčby přípravkem Esmya nedoporučuje užívat hormonální antikoncepci a máte používat alternativní spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce, například kondom.

Přípravek Esmya s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Esmya nepijte grapefruitovou šťávu.

Těhotenství a kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Esmya neužívejte v těhotenství. Léčba v průběhu těhotenství může mít na těhotenství vliv (není známo, zda přípravek Esmya nemůže uškodit Vašemu dítěti nebo zda nemůže dojít k potratu). Jestliže otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Esmya, přestaňte okamžitě užívat přípravek Esmya a kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Užívání přípravku Esmya může snížit účinnost některých hormonálních antikoncepčních přípravků (viz Další léčivé přípravky a Esmya).

Přípravek Esmya přechází do mateřského mléka. Během užívání přípravku Esmya proto nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Esmya může způsobit mírné závratě (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud se u Vás některý z těchto příznaků objeví, neřidte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Esmya užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba probíhá v cyklech. V každém cyklu, který trvá až 3 měsíce, se užívá jedna 5mg tableta podávaná ústy jedenkrát denně.

Pokud Vám bylo předepsáno několik 3měsíčních léčebných cyklů přípravkem Esmya, máte další cyklus zahájit nejdříve během druhého menstruačního krvácení po dokončení předchozího léčebného cyklu.

Přípravek Esmya máte vždy začít užívat v průběhu prvního týdne menstruačního krvácení.

Tabletu zapijte vodou, můžete ji užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užila více přípravku Esmya, než jste měla

Zkušenosti s užitím několika dávek přípravku Esmya najednou jsou omezené. Žádné závažné škodlivé účinky po užití několika dávek tohoto přípravku najednou nebyly hlášeny. Přesto, pokud jste užila větší množství přípravku Esmya, než jste měla, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o radu.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Esmya

Pokud uplynulo do doby, kdy jste měla dávku užít, méně než 12 hodin, užívejte dávku hned, jak si vzpomenete. Pokud uplynulo více než 12 hodin, vynechanou tabletu neužívejte a vezměte si jednu další tabletu jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Esmya

Přípravek Esmya se užívá nepřetržitě každý den v léčebných cyklech trvajících maximálně 3 měsíce. Během léčebného cyklu nepřestávejte užívat tablety bez konzultace se svým lékařem, a to ani tehdy, pokud se cítíte lépe, protože příznaky se mohou zase vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Esmya přestaňte užívat a neprodleně se obraťte na svého lékaře, pokud pociťujete některý z následujících příznaků:

- otok obličeje, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním; kopřivka a potíže s dýcháním. Může se jednat o příznaky angioedému (frekvence není známa).
- pocit na zvracení nebo zvracení, slabost, žloutenka (zežloutnutí bělma očí nebo kůže), tmavá moč, svědění nebo bolest v horní části břicha. Toto mohou být známky poškození jater (frekvence není známa). Viz také bod 2 „Upozornění a opatření“.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- snížení intenzity nebo absence (vynechání) menstruačního krvácení (amenorea)
- ztluštění děložní sliznice (endometria)

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- bolest hlavy
- pocit točení hlavy (vertigo)
- bolest žaludku, pocit na zvracení (nauzea)
- akné
- bolesti svalů a kostí (muskuloskeletální)
- váčky s tekutinou ve vaječnicích (ovariální cysty), citlivost/bolest prsů, bolesti v dolní části břicha (pánevní bolest)
- návaly horka
- únava
- zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

- léková alergie
- úzkost
- změny nálady
- závratě
- sucho v ústech, zácpa
- vypadávání vlasů, suchá kůže, zvýšené pocení
- bolest zad
- únik moči
- krvácení z dělohy (děložní krvácení), vaginální výtok, abnormální vaginální krvácení
- nepříjemný pocit v oblasti prsů
- otoky v důsledku zadržování tekutin (edém)
- extrémní únava (astenie)
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi prokázaná krevními testy, zvýšení hodnot krevních tuků (triacylglycerolů) prokázané krevními testy

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1000):

- krvácení z nosu
- trávicí obtíže, plynatost
- ruptura ovariální cysty (váček s tekutinou ve vaječnicích)
- otok prsů

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Esmya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Esmya obsahuje

- Léčivou látkou je ulipristali acetat. Jedna tableta obsahuje ulipristali acetat 5 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, mannitol, sodná sůl kroskarmelosy, mastek, magnesium-stearát.

Jak přípravek Esmya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Esmya je bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, tableta o průměru 7 mm, na jedné straně vyraženo „ES5“.

Přípravek se dodává v Al/PVC/PE/PVDC blistrech v krabičkách s obsahem 28, 30 a 84 tablet nebo Al/PVC/PVDC blistrech v krabičkách s obsahem 28 a 84 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Cenexi
17 rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francie

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.