

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esmya 5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg ulipristaalatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valge kuni valkjass ümmargune kaksikkumer 7 mm suurune tablett, mille ühel küljel on märgistus „ES5”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ulipristaalatsetaati on näidustatud viljakas eas täiskasvanud naistel emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite korral üheks ravikuuriks operatsioonieelses ravis.

Ulipristaalatsetaati on näidustatud emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite vahelduvas raviks viljakas eas täiskasvanud naistel, kellele kirurgiline ravi ei sobi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Esmyaga peab alustama ja jälgima emakafibroidide diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine

Ravi seisneb ühe 5 mg tableti manustamises igapäevaselt iga kuni kolme kuu pikkuse ravikuuri jooksul. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Ravi tohib alustada alles siis, kui menstruatsioon on ilmnenu:

- Esimest ravikuuri tuleb alustada menstruatsiooni esimesel nädalal.
- Korduvaid ravikuure tohib kõige varem alustada teise menstruaaltsükli esimesel nädalal pärast eelmise ravikuuri lõppu.

Raviarst peab patsiendile selgitama ravivabade intervallide vajadust.

Korduvat vahelduvat ravi on uuritud kuni nelja vahelduva ravikuuri kohta.

Kui patsient unustab annuse võtmata, peab patsient ulipristaalatsetaati võtma nii kiiresti kui võimalik. Kui annus jäi võtmata enam kui 12 tundi tagasi, ei pea patsient võtma vahelejäänud annust, vaid lihtsalt naasma tavapärase annustamisgraafiku juurde.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Spetsiifiliste uuringute puudumise tõttu ei ole ulipristaalatsetaadi kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav, välja arvatud juhul, kui patsienti pidevalt jälgitakse (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub ulipristaalatsetaadi asjakohane kasutus lastel. Ulipristaalatsetaadi ohutus ja efektiivsus on tõestatud vaid 18-aastastel ja vanematel naistel.

Manustamisviis

Suukaudne. Tablette tuleb neelata koos veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Rasedus ja imetamine.

Tundmatu etioloogiaga või muust kui emakafibroididest põhjustatud suguelundite veritsus.

Emaka-, emakakaela-, munasarja- või rinnanäärmevähk.

Kaasuv maksahaigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ulipristaalatsetaati tohib määrata vaid pärast hoolikat diagnoosi kinnitamist. Enne ravi tuleb välistada patsiendil rasedus. Kui enne uue ravikuuri algust tekib kahtlus, et patsient võib olla rase, tuleb teha rasedustest.

Kontratseptsioon

Samaaegne kasutamine koos vaid progestageeni sisaldavate tablettide, progestageeni vabastava emakasisese vahendiga või kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kuigi enamikul ulipristaalatsetaadi terapeutilist annust manustavatel naistel esineb anovulatsioon, on ravi ajal soovitatav kasutada mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit.

Endomeetriumi muutused

Ulipristaalatsetaadil on endomeetriumi spetsiifiline farmakodünaamiline mõju:

ulipristaalatsetaadiga ravitavatel patsientidel võib täheldada endomeetriumi histoloogia muutusi. Need muutused on pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Neid histoloogilisi muutusi nimetatakse progesterooni retseptori modulaatoriga seotud endometriaalseteks muutusteks (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*, PAEC) ja neid ei tohi segi ajada endomeetriumi hüperplaasiaga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Lisaks võib ravi ajal tekkida tagasipöörduv endomeetriumi paksenemine.

Korduva vahelduva ravi korral tuleb endomeetriumi perioodiliselt kontrollida (nt iga-aastane ultraheliuuring pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel ajal).

Kui täheldatakse endomeetriumi paksenemist, mis püsib pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel ajal või üle 3 kuu pärast ravikuuride lõppu, ja/või muutunud veritsusmuutrit (vt lõiku „Veritsus” allpool), siis tuleb kaasuvate haiguste, sealhulgas endomeetriumi pahaloomulise haiguse välistamiseks teha endomeetriumi biopsiat sisaldavaid uuringuid.

Atüüpia hüperplaasia puhul soovitatakse tavapärase kliinilise praktika kohast kontrolli (nt järelkontroll 3 kuu pärast). Atüüpilise hüperplaasia korral tuleb seda uurida ja käsitleda tavapärase kliinilise praktika kohaselt.

Ükski ravikuur ei tohi ületada 3 kuud, sest ravi katkestusteta jätkamisel on endomeetriumi kõrvaltoimete tekkerisk teadmata.

Veritsus

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ulipristaalatsetaadiga viib ravi esimese kümne päeva jooksul tavaliselt menstruaalvere olulise languse või amenorröani. Ülemäärase veritsuse püsimisel peavad patsiendid informeerima sellest oma arsti. Menstruaaltsükli taastuvad üldjuhul nelja nädala jooksul pärast iga ravikuuri lõppu.

Kui korduva vahelduva ravi ajal esineb pärast veritsuse esialgset vähenemist või amenorröad muutunud püsivat või ootamatut veritsust (nt menstruatsioonidevaheline veritsus), tuleb kaasuvate haiguste, sealhulgas endomeetriumi pahaloomulise haiguse välistamiseks teha endomeetriumi biopsiat sisaldavaid uuringuid.

Korduvat vahelduvat ravi on uuritud kuni nelja vahelduva ravikuuri kohta.

Neerukahjustus

Neerukahjustusel ei ole eeldatavalt ulipristaalatsetaadi elimineerimisele olulist mõju. Spetsiifiliste uuringute puudumise tõttu ei ole ulipristaalatsetaadi kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav, välja arvatud juhul, kui patsienti pidevalt jälgitakse (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Turuletulekujärgselt on teatatud maksakahjustuse ja maksapuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist peab tegema maksafunktsiooni analüüsid. Ravi ei tohi alustada, kui transaminaaside [alaniini transaminaas (ALAT) või aspartaadi aminotransferaas (ASAT)] sisaldus on rohkem kui 2 x üle normi ülemise piirväärtuse (kas eraldi või kombinatsioonis bilirubiiniga > 2 x üle normi ülemise piirväärtuse).

Esimese kahe ravikuuri jooksul peab ravi ajal maksafunktsiooni analüüse tegema kord kuus. Järgmiste ravikuuride korral peab maksafunktsiooni kontrollima iga kord enne uut ravikuuri ja kliinilisel näidustusel.

Kui patsiendil tekivad ravi ajal maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid (väsimus, asteenia, iiveldus, oksendamine, valu paremal ülakõhus, isutus, ikterus jne), tuleb ravi lõpetada, patsienti kohe uurida ja teha maksafunktsiooni analüüsid.

Patsientidel, kellel ravi ajal suureneb transaminaaside (ALAT või ASAT) sisaldus > 3 korda üle normivahemiku ülempiiri, tuleb ravi lõpetada ja neid hoolikalt jälgida.

Lisaks tuleb 2...4 nädalat pärast ravi lõpetamist maksafunktsiooni uuesti kontrollida.

Samaaegselt manustatavad ravimid

Mõõdukate (nt erütromütsiin, greipfruudimahl, verapamiil) või tugevate (nt ketokonasool, ritonaviir, nefasodoon, itrakonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin) CYP3A4 inhibiitorite ja ulipristaalatsetaadi koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Ulipristaalatsetaadi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, naistepuna, efavirens, nevirapiin, ritonaviiri pikaajaline tarvitamine) koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Astmaga patsiendid

Kasutamine raske astmaga naistel, kelle haigus ei allu piisavalt ravile suukaudsete glükokortikoididega, ei ole soovitatav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimipreparaatide mõju ulipristaalatsetaadi toimele:

Hormonaalsed kontratseptiivid

Ulipristaalatsetaadil on steroidne struktuur ja see toimib selektiivse progesterooni retseptori modulaatorina, millel on progesterooni retseptorile ülekaalukalt inhibeerivad omadused. Seega vähendavad hormonaalsed kontratseptiivid ja progestageenid tõenäoliselt ulipristaalatsetaadi efektiivsust, avaldades progesteroonireseptorile konkureerivat toimet. Seetõttu ei ole progestageeni sisaldavate ravimite samaaegne manustamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

CYP3A4 inhibiitorid

Pärast mõõduka CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini (500 mg kaks korda päevas 9 päeva jooksul) manustamist tervetele naissoost vabatahtlikele suurenesid ulipristaalatsetaadi C_{max} ja AUC vastavalt 1,2 ja 2,9 korda; ulipristaalatsetaadi aktiivse metaboliidi AUC tõusis 1,5 korda, samas kui aktiivse metaboliidi C_{max} langes (0,52 korda).

Pärast tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (400 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) manustamist tervetele naissoost vabatahtlikele suurenesid ulipristaalatsetaadi C_{max} ja AUC vastavalt 2

ja 5,9 korda; ulipristaalatsetaadi aktiivse metaboliidi AUC tõusis 2,4 korda, samas kui aktiivse metaboliidi C_{\max} langes (0,53 korda).

Samaaegselt nõrgatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid saavatele patsientidele ulipristaalatsetaadi manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja ulipristaalatsetaadi koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A4 indutseerijad

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (300 mg kaks korda ööpäevas 9 päeva jooksul) manustamine tervetele naissoost vabatahtlikele vähendas märkimisväärselt (90% või enam) ulipristaalatsetaadi ning selle aktiivse metaboliidi C_{\max} ja AUC ja vähendas ulipristaalatsetaadi poolväärtusaega 2,2 korda, vastates ulipristaalatsetaadi kontsentratsiooni ligikaudu 10-kordsele vähenemisele. Ulipristaalatsetaadi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, naistepuna, efavirens, nevirapiin, ritonaviiri pikaajaline tarvitamine) koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Mao pH-d mõjutavad ravimid

Ulipristaalatsetaadi (10 mg tablett) manustamine koos prootonpumba inhibiitoriga esomeprasool (20 mg ööpäevas 6 päeva jooksul) andis tulemuseks ligikaudu 65% madalama keskmise C_{\max} -i, hilinevad t_{\max} -i (mediaaniga 0,75 tundi kuni 1,0 tundi) ja 13% kõrgema keskmise AUC. See mao pH-d tõstvate ravimite toime ei ole arvatavasti ulipristaalatsetaadi tablettide igapäevase manustamise puhul kliiniliselt oluline.

Ulipristaalatsetaadi mõju teiste ravimite toimele:

Hormonaalsed kontratseptiivid

Ulipristaalatsetaati võib häirida hormonaalsete rasestumisvastaste ravimpreparaatide (ainult progestageeni sisaldavad ravimid, progestageeni vabastavad vahendid või kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased tabletid) ja muudel eesmärkidel manustatud progestageeni toimet. Seetõttu ei ole soovitatav progestageeni sisaldavate ravimite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Progestageeni sisaldavaid ravimeid ei tohi manustada 12 päeva jooksul pärast ulipristaalatsetaati-ravi lõpetamist.

P-gp substraadid

In vitro andmed viitavad, et ulipristaalatsetaati võib olla imendumise ajal seedetrakti seinas kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides P-gp inhibiitor. Ulipristaalatsetaadi ja P-gp substraadi samaaegset manustamist ei ole uuritud ja koostoimeid ei saa välistada. *In vivo* tulemused näitavad, et ulipristaalatsetaadi (manustatud üks 10 mg tablett) manustamisel 1,5 tundi enne P-gp substraadi feksofenadiini (60 mg) manustamist, ei ole feksofenadiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist toimet. Seetõttu on soovitatav, et ulipristaalatsetaadi ja P-gp substraatide (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin, feksofenadiin) koosmanustamise vahe oleks vähemalt 1,5 tundi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon naistel

Ulipristaalatsetaati mõjutab tõenäoliselt negatiivselt ainult progestageeni sisaldavate tablettide, progestageeni vabastavate vahendite ja kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide toimet, mistõttu ei ole nende koosmanustamine soovitatav. Kuigi enamikul ulipristaalatsetaadi terapeutilist annust manustavatel naistel esineb anovulatsioon, on ravi ajal soovitatav kasutada mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Ulipristaalatsetaati on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Ulipristaalatsetaadi kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad või on piiratud.

Kuigi teratogeenset potentsiaali ei täheldatud, ei ole loomadel tehtud uuringutest saadud andmed reproduktiivtoksilisuse kohta piisavad (vt lõik 5.3).

Imetamine

Saadavalolevad toksikoloogiaandmed loomade kohta näitavad ulipristaalatsetaadi eritumist rinnapiima (täpsemat teavet vt lõik 5.3). Ulipristaalatsetaati eritub inimese rinnapiima. Toimet vastsündinule/imikutele ei ole uuritud. Seetõttu ei saa ohtu vastsündinule/imikule välistada. Ulipristaalatsetaati on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Fertiilsus

Enamikul ulipristaalatsetaadi terapeutilist annust manustavatel naistel esineb anovulatsioon, kuid fertiilsust pärast ulipristaalatsetaadi mitme annuse manustamist ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ulipristaalatsetaadil võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuna pärast ulipristaalatsetaadi manustamist on täheldatud kerge pearingluse teket.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ulipristaalatsetaadi ohutust on hinnatud III faasi uuringutes 1053 emakafibroididega naisel, keda raviti 5 mg või 10 mg ulipristaalatsetaadiga. Levinuim leid kliinilistes uuringutes oli amenorröa (79,2%), mida peetakse nende patsientide puhul soovitud tulemuseks (vt lõik 4.4). Levinuim kõrvaltoime oli kuumahood. Suur osa kõrvaltoimetest olid kerged ja möödukad (95,0%), ei viinud ravimi manustamise lõpetamiseni (98,0%) ja möödusid iseenesest. Nimetatud 1053 naise seast hinnati korduvate vahelduvate ravikuuride (millest igaüks kestis 3 kuud) ohutust kahes III faasi uuringus 551-l emakafibroididega naisel, keda raviti 5 või 10 mg ulipristaalatsetaadiga (sh 446 naist, kes läbisid neli vahelduvat ravikuuri ja kellest 53 läbisid kaheksa vahelduvat ravikuuri); ohutusprofiil sarnanes ühe ravikuuri korral täheldatuga.

Kõrvaltoimete tabel

Nelja III faasi uuringu andmete põhjal teatati kolm kuud ravitud emakafibroididega patsientidel järgmistest kõrvaltoimetest. Alljärgnevalt loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras. Sagedused on jaotatud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed 1. ravikuuri ajal | | | | |
|--|---|---|---|---|------------------|
| | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harva | Sagedus teadmata |
| Immuunsüsteemi häired | | | Ülitundlikkus ravimi suhtes* | | |
| Psühhiaatrilised häired | | | Ärevus Emotsionaalsed häired | | |
| Närvisüsteemi häired | | Peavalu* | Pearinglus | | |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | Vertiigo | | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | | | Ninaverejooks | |
| Seedetrakti häired | | Kõhuvalu Iiveldus | Suukuivus Kõhukinnisus | Düspepsia Kõhupuhitus | |
| Maksa ja sapiteede häired | | | | | Maksapuudulikkus |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Akne | Alopeetsia** Kuiv nahk Liigne higistamine | | Angioödeem |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | | Lihaskoe kahjustused | Seljavalu | | |
| Neerude ja kuseteede häired | | | Uriinipidamatus | | |
| Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired | Amenorröa Endomeetriumi paksenemine* | Kuumahood* Vaagnavalud Munasarjatsüst* Rindade tundlikkus/valu | Emakasisene verejooks* Metrorraagia Suguelundite eritis Ebamugavustunde rindades | Lõhkenud munasarjatsüst* Rindade turse | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Väsimus | Ödeem Asteenia | | |
| Analüüsid | | Kehakaalu tõus | Vere kolesteroolitaseme tõus Vere triglütseriidide taseme tõus | | |

* vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”

**sõnasõnalise termini „juuksekaotuse vormi“ puhul kasutatakse terminit „alopeetsia”

Korduvaid ravikuure võrreldes oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus järgnevate ravikuuride ajal väiksem kui esimese ravikuuri ajal ja kõrvaltoimeid esines vähem või sama sagedusega (v.a düspepsia, mis klassifitseeriti ühel patsiendil aeg-ajalt esinevaks kõrvaltoimeks 3. ravikuuri jooksul).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Endomeetriumi paksenemine

10...15% patsientidest täheldati ulipristaalatsetaadi manustamisel esimese kolmekuulise ravikuuri lõpul endomeetriumi paksenemist (> 16 mm mõõdetuna ultraheli või MRT abil ravi lõpul). Järgnevate ravikuuride jooksul täheldati endomeetriumi paksenemist harvemini, (teise ja neljanda ravikuuri lõpul vastavalt 4,9% ja 3,5%-l patsientidest). Endomeetriumi paksenemine on pöörduv ravi lõpetamisel ja menstruaaltsükli taastumisel.

Lisaks, endomeetriumi pöörduvaid muutusi nimetatakse PAEC-deks (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*) ja need erinevad endomeetriumi hüperplasiast. Hüsterectoomia või endomeetriumi biopsia proovimaterjalide saatmisel histoloogiliseks uuringuks peab patoloogi teavitama, et patsient on manustanud ulipristaalatsetaati (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kuumahood

Kuumahoogudest teatas 8,1% patsientidest, kuid esinemissagedused olid uuringuti erinevad. Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus olid esinemissagedused 24% (10,5% mõõduka kuni raske astmega) ulipristaalatsetaati manustanud patsientidel ja 60,4% (39,6% mõõduka kuni raske astmega) leuproreliiniga ravitud patsientidel. Platseebokontrolliga uuringus oli kuumahoogude esinemissagedus 1,0% ulipristaalatsetaadi puhul ja 0% platseebo puhul. Kahe pikaajalise III faasi kliinilise uuringu esimese kolmekuulise ravikuuri jooksul oli esinemissagedus ulipristaalatsetaadi puhul vastavalt 5,3% ja 5,8%.

Ülitundlikkus ravimi suhtes

Ravimi ülitundlikkuse sümptomitest nagu generaliseerunud ödeem, kihelus, lööve, näopaistetus või urtikaaria, teatati 0,4% III faasi uuringute patsientidest.

Peavalu

Kergest kuni mõõduka tugevusega peavalust teatati 5,8% patsientidest.

Munasarjatsüst

Funktsionaalseid munasarjatsüste täheldati ravi ajal ja pärast ravi 1,0% patsientidel ja enamikul juhtudel kadusid need iseenesest mõne nädala jooksul.

Emakasisene verejooks

Emakafibroididest tingitud tugeva menstruaalveritsusega patsientidel on ülemäärase verejooksu tekkeoht, mille puhul võib olla vajalik kirurgiline sekkumine. Teatatud on mõnest juhust ulipristaalatsetaati-ravi ajal või 2...3 kuu jooksul pärast ulipristaalatsetaati-ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused ulipristaalatsetaadi üleannustamisega on piiratud.

Väikesele hulgale uuringupatsientidele anti ühekordse annusena kuni 200 mg ravimit ja igapäevaste annustena 50 mg ravimit kümne järjestikuse päeva jooksul ning ühestki raskest ega ohtlikust kõrvaltoimetest ei teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, progesterooni retseptori modulaatorid. ATC-kood: G03XB02.

Ulipristaalatsetaat on suukaudne aktiivne sünteetiline selektiivne progesterooni retseptori modulaator, mida iseloomustab koospetsiifiline progesterooni osaline antagonistlik toime.

Toimemehhanism

Ulipristaalatsetaadil on endomeetriumi otsene mõju.

Ulipristaalatsetaat avaldab fibroididele otsest toimet, vähendades nende suurust rakkude proliferatsiooni inhibeerimise ja apoptoosi indutseerimise teel.

Farmakodünaamilised toimed

Endomeetriumi

Kui igapäevase 5 mg annuse manustamist alustatakse menstruatsioonitsükli ajal, lõpetavad enamik patsiente (sh müoomiga patsiendid) esimese menstruatsiooni, kuid edasi enam menstruatsiooni kuni ravi lõpetamiseni ei toimu. Ulipristaalatsetaat-ravi lõpetamisel taastuvad menstruaaltsüklid üldiselt 4 nädala jooksul.

Otsene mõju endomeetriumi põhjustab klassispetsiifilisi muutusi histoloogias (nimetatakse PAEC). Tüüpiliseks histoloogiliseks leiuks on mitteaktiivne ja nõrgalt prolifereruv epiteel koos stromaalse ja epiteliaalse kasvu asümmeetriaga, mis viib prominentsete tsüstiliselt laienenud näärmete tekkeni, millel on nii östrogeeni (mitootilised) kui ka progestiini (sekretoorsed) sarnased toimed epiteelile. Sellist mustrit on täheldatud ligikaudu 60% ulipristaalatsetaadiga kolm kuud ravitud patsientidel. Need muutused on pärast ravi lõpetamist pöörduvad. Neid muutusi ei tohi segi ajada endomeetriumi hüperplaasiaga.

Ligikaudu 5% viljakas eas patsientidest, kellel esineb tugev menstruaalne veritsus, on endomeetriumi paksus üle 16 mm. Ligikaudu 10...15% ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientidest võib endomeetriumi esimese kolmekuulise ravikuuri ajal pakseneda (> 16 mm). Korduvate ravikuuride puhul täheldati endomeetriumi paksenemist harvemini (4,9%-l patsientidest pärast teist ravikuuri ja 3,5%-l patsientidest pärast neljandat ravikuuri). See paksenemine kaob ravi lõpetamisel ja menstruatsiooni esinemisel. Kui endomeetriumi paksenemine püsib pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel perioodil või üle kolme kuu pärast ravikuuride lõpetamist, tuleb muude kaasuvate haiguste välistamiseks patsienti uurida vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale.

Hüpofüüsi

Igapäevane ulipristaalatsetaadi 5 mg annus inhibeerib ovulatsiooni enamikul patsientidest, mida näitavad ligikaudu 0,3 ng/ml juures püsivad progesteroonitasemed.

Igapäevane ulipristaalatsetaadi 5 mg annus pärsib osaliselt FSH tasemeid, kuid seerumi östradioli tasemed püsivad enamiku patsientide puhul keskfollikulaarses vahemikus ja sarnanevad platseebot saavate patsientide tasemetega.

Ulipristaalatsetaat ei mõjuta TSH, ACTH ega prolaktiini seerumitasemeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Operatsioonieelne kasutamine:

Ulipristaalatsetaadi 5 mg ja 10 mg fikseeritud ühekordsete igapäevaste annuste efektiivsust hinnati kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas 13-nädalases uuringus, milles osalesid väga tugeva emakafibroididega seotud menstruaalveritsusega patsiendid. 1. uuring oli topeltpime ja platseebokontrollitud. Sellest uuringust osa võtvad patsiendid pidid olema uuringu alustamisel aneemilised (Hb < 10,2 g/dl) ja kõik patsiendid said lisaks uuringuravimile suukaudseid rauatablette 80 mg Fe⁺⁺. 2. uuring hõlmas aktiivset võrdlusravimit leuproreliini annuses 3,75 mg manustatuna üks kord kuus intramuskulaarse süstena. 2. uuringus kasutati uuringu pimeduse säilitamiseks *double-*

dummy meetodit. Mõlemas uuringus hinnati menstruaalvere kadu illustreeritud veritsuse hindamise graafiku (*Pictorial Bleeding Assessment Chart – PBAC*) abil. $PBAC > 100$ menstruatsiooni esimese 8 päeva jooksul peetakse ülemääraseks menstruaalvere kaoks.

1. uuringus täheldati statistiliselt olulist erinevust menstruaalvere kao vähenemises ulipristaalatsetaadiga ja platseeboga ravitud patsientide vahel (vt allolev tabel 1) ulipristaalatsetaadi kasuks, mis viis kiirema ja efektiivsema aneemia kõrvaldamiseni, võrreldes ainult rauatablettide kasutamisega. Samamoodi esines ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientide hulgas müoomi suuruse suurem vähenemine, mida hinnati MRT-ga.

2. uuringus oli menstruaalvere kao vähenemine ulipristaalatsetaadiga ja gonadotropiini vabastava hormooni agonistiga (leuproreliin) ravitavate patsientide hulgas samaväärne. Enamikul ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientide veritsus lõppes ravi esimese nädala jooksul (amenorröa). Kolme suurima müoomi suurust hinnati ultraheliga ravi lõpul (13. nädalal) ja täiendavalt veel 25 nädala jooksul pärast ravi patsientidel, kellele ei teostatud hüsterektoomiat ega müomektoomiat. Müoomi suuruse vähenemine üldjuhul säilis selle järelperioodi jooksul algselt ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientide puhul, kuid leuproreliiniga ravitud patsientidel esines mõningane tagasikasv.

Tabel 1: Esmased ja valitud teised tulemusnäitajad III faasi uuringutes

| Parameeter | 1. uuring | | | 2. uuring | | |
|--|-------------------|--|---|--------------------------------------|--|---|
| | Platseebo N=48 | Ulipristaalatsetaat 5 mg/päev N=95 | Ulipristaalatsetaat 10 mg/päev N=94 | Leuproreliin 3,75 mg/ kuu N=93 | Ulipristaalatsetaat 5 mg/päev N=93 | Ulipristaalatsetaat 10 mg/päev N=95 |
| Menstruaalveritsus | | | | | | |
| Keskmine PBAC algselt | 376 | 386 | 330 | 297 | 286 | 271 |
| Keskmine muutus 13. nädalal | -59 | -329 | -326 | -274 | -268 | -268 |
| Amenorröaga patsiendid 13. nädalal | 3 (6,3%) | 69 (73,4%)¹ | 76 (81,7%)² | 74 (80,4%) | 70 (75,3%) | 85 (89,5%) |
| Patsiendid, kelle menstruaalveritsus normaliseerus (PBAC < 75) 13. nädalal | 9 (18,8%) | 86 (91,5%)¹ | 86 (92,5%)¹ | 82 (89,1%) | 84 (90,3%) | 93 (97,9%) |
| Keskmine müoomi mahu muutus algsest kuni 13. nädalani^a | +3,0% | -21,2%³ | -12,3%⁴ | -53,5% | -35,6% | -42,1% |

^a 1. uuringus mõõdeti müoomi kogumahu muutust võrreldes baasväärtusega MRT abil. 2. uuringus mõõdeti kolme suurima müoomi mahtu ultraheli abil. Paksus kirjas olevad väärtused varjutatud ruutudel tähistavad, et ulipristaalatsetaadi ja kontrolli võrdluste vahel oli statistiliselt oluline erinevus. Erinevused olid alati ulipristaalatsetaadi kasuks. P väärtused: ¹ = < 0,001, ² = 0,037, ³ = < 0,002, ⁴ = < 0,006.

Korduv vahelduv kasutamine:

Kahes III faasi uuringus hinnati ulipristaalatsetaadi 5 mg ja 10 mg fikseeritud ühekordsete igapäevaste annustega tehtud korduvate ravikuuride efektiivsust kuni 4 vahelduva kolmekuulise ravikuuri jooksul emakafibroididega seotud tugeva menstruaalveritsusega patsientidel. 3. uuring oli avatud 10 mg ulipristaalatsetaadi annust hindav uuring, milles igale kolmekuulisele ravikuurile järgnes 10 päeva

topeltpimedat ravi progestiini või platseeboga. 4. uuring oli randomiseeritud, topeltpime kliiniline uuring, mis hindas ulipristaalatsetaadi 5 või 10 mg annuseid.

3. ja 4. uuringus täheldati emakafibroididega kaasuvate sümptomite (nt emakasisese verejooksu) vähenemist ja fibroidide suuruse vähenemist pärast 2. ja 4. ravikuuri.

3. uuringus täheldati ravi efektiivsust pärast üle > 18-kuulist korduvat vahelduvat ravi (4 ravikuuri 10 mg annusega üks kord päevas), 89,7%-l patsientidest lõppes veritsus 4. ravikuuri lõpul.

4. uuringus lõppes veritsus 61,9%-l ja 72,7%-l patsientidest nii 1. kui ka 2. ravikuuri lõpul kombineerituna (vastavalt 5 mg annus ja 10 mg annus, $p = 0,032$); 48,7%-l ja 60,5%-l patsientidest lõppes veritsus kõigi nelja ravikuuri lõpul kombineerituna (vastavalt 5 mg ja 10 mg annus, $p = 0,027$).

4. ravikuuri lõpul täheldati veritsuse lõppemist 158-l (69,6%) ja 164-l (74,5%) patsiendil vastavalt 5 mg ja 10 mg annuse korral ($p = 0,290$).

Tabel 2. Esmased ja valitud teised tulemusnäitajad III faasi pikaajalistes uuringutes

| Parameeter | Pärast 2. ravikuuri (vastab kahele kolmekuulisele ravikuurile) | | | Pärast 4. ravikuuri (vastab neljale kolmekuulisele ravikuurile) | | |
|---|---|----------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|-----------------------------|
| | 3. uuring ^a | 4. uuring | | 3. uuring | 4. uuring | |
| 2. või 4. ravikuuriga alustavad patsiendid | 10 mg/ ööpäevas N=132 | 5 mg/ ööpäevas N=213 | 10 mg/ ööpäevas N=207 | 10 mg/ ööpäevas N=107 | 5 mg/ ööpäevas N=178 | 10 mg/ ööpäevas N=176 |
| Amenorröaga patsiendid ^{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%) |
| Patsiendid, kelle menstruaalveritsus normaliseerus ^{b,c,d} | NA | N=199 | N=191 | NA | N=202 | N=192 |
| | | 175 (87,9%) | 168 (88,0%) | | 148 (73,3%) | 144 (75,0%) |
| Keskmine müoomi mahu muutus algsest | -63,2% | -54,1% | -58,0% | -72,1% | -71,8% | -72,7% |

^a 2. ravikuuri hinnang vastab 2. ravikuurile ja ühele menstruaalveritsusele.

^b Puuduvate väärtustega patsiente selles analüüsis ei arvestatud.

^c N ja % hõlmavad ravi lõpetanud patsiente.

^d Normaliseerunud menstruaalveritsus tähendab seda, et kahekuulise ravikuuri jooksul ei esinenud tugevat veritsust ning veritsus kestis maksimaalselt 8 päeva (v.a määrimine).

Kõigis III faasi uuringutes, sealhulgas korduva vahelduva ravi uuringutes, täheldati 789 patsiendist, kellele tehti nõuetekohane biopsia, hüperplasiat kokku 7 juhul (0,89%). Ülekaalukal enamikul taastus tavapärane endomeetriumi spontaanselt pärast menstruaatsiooni jätkumist ravikuuride vahelisel perioodil. Hüperplasia levimus korduvate ravikuuride ajal korral ei suurenenud, sh arvestades 340 naise andmeid, kes said kuni 4 kuuri 5 mg ja 10 mg ulipristaalatsetaati, ja 43 naise piiratud andmeid, kes said kuni 8 kuuri 10 mg ulipristaalatsetaati. Täheldatud sagedus vastab kontrollrühmadele ja kirjanduses teatatud levimusele antud vanuserühma (keskmiselt 40 aastat) kuuluvate sümptomaatiliste premenopausaalsete naiste kohta.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Esmya'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta emaka leiomüoomide ravi puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse 5 mg või 10 mg annuse suukaudset manustamist imendub ulipristaalatsetaat kiiresti, kusjuures C_{max} 23,5 ± 14,2 ng/ml ja 50,0 ± 34,4 ng/ml saabub ligikaudu tunni jooksul pärast ravimi võtmist ja $AUC_{0-\infty}$ on vastavalt 61,3 ± 31,7 ng.h/ml ja 134,0 ± 83,8 ng.h/ml. Ulipristaalatsetaat metaboliseeritakse kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks, mille C_{max} 9,0 ± 4,4 ng/ml ja 20,6 ± 10,9 ng/ml saavad samuti ligikaudu tunni jooksul pärast ravimi võtmist ja mille $AUC_{0-\infty}$ on vastavalt 26,0 ± 12,0 ng.h/ml ja 63,6 ± 30,1 ng.h/ml.

Ulipristaalatsetaadi (30 mg tablett) manustamisel koos rasvarohke hommikusöögiga oli tulemuseks ligikaudu 45% madalam keskmine C_{max} , t_{max} hilinemine (keskmiselt 0,75 tundi kuni 3 tunnini) ja 25% suurem keskmine $AUC_{0-\infty}$ kui tühja kõhuga manustamisel. Aktiivse mono-N-demetüülitud metaboliidiga saadi sarnased tulemused. See toidu mõju ei ole ulipristaalatsetaadi tablettide igapäevasel manustamisel arvatavalt kliiniliselt oluline.

Jaotumine

Ulipristaalatsetaat on suures ulatuses (> 98%) seotud plasmavalkudega, sealhulgas albumiini, alfa-1-happe glükoproteiini, kõrge tihedusega lipoproteiini ja madala tihedusega lipoproteiiniga.

Ulipristaalatsetaat ja selle aktiivne mono-N-demetüülitud metaboliit eritatakse rinnapiima keskmise AUCt piim/plasma suhtega, mis ulipristaalatsetaadi puhul on 0,74 ± 0,32.

Biotransformatsioon/Eritumine

Ulipristaalatsetaat konverteeritakse kiiresti mono-N-demetüülitud ja edasi di-N-demetüülitud metaboliitideks. *In vitro* andmed osutavad sellele, et see toimub peamiselt tsütokroom P450 3A4 isovormi (CYP3A4) kaudu. Peamine eritumistee on roojaga ja alla 10% eritub uriiniga. Pärast ühekordse 5 mg või 10 mg annuse manustamist on ulipristaalatsetaadi lõplik poolväärtusaeg plasmas hinnanguliselt ligikaudu 38 tundi, keskmine kliirens (CL/F) ligikaudu 100 l/h.

In vitro andmed viitavad, et ulipristaalatsetaat ja selle aktiivne metaboliit ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ega 3A4 ning ei indutseeri CYP1A2. Seetõttu ei mõjuta ulipristaalatsetaadi manustamine tõenäoliselt nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite kliirensit.

In vitro andmed viitavad, et ulipristaalatsetaat ja selle aktiivne metaboliit pole P-gp (ABCB1) substraadid.

Patsientide erirühmad

Puuduliku neeru- või maksafunktsiooniga naistel ei ole tehtud farmakokineetilisi uuringuid ulipristaalatsetaadiga. CYP-vahendatud metabolismi tõttu mõjutab maksakahjustus arvatavalt ulipristaalatsetaadi elimineerimist oluliselt, põhjustades plasmataseme suurenemist. Maksahaigusega patsientidele on Esmya vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Enamik üldise toksilisuse uuringute tulemusi olid seotud ravimi toimega progesterooni retseptoritele (ja kõrgemates kontsentratsioonides glükokortikoidretseptoritele) koos progesteroonivastase toimega, mida täheldati terapeutilise tasemega sarnaste annuste manustamisel. Makaakidel teostatud 39-nädalases uuringus täheldati madalate annuste puhul PAEC-le sarnaseid histoloogilisi muutusi.

Oma toimemehhanismi tõttu on ulipristaalatsetaadi embrüoletaalne toime rottidel, küülikutel (korduvates annustes üle 1 mg/kg), merisigadel ja ahvidel. Ohutus inimese embrüole on teadmata.

Annuste korral, mis olid piisavalt väikesed, et loomadel säilis tiinus, ei täheldatud teratogeenset toimet.

Rottidel teostatud reproduktsiooni uuringud, mille puhul manustati annuseid, mis andsid sarnase plasmataseme nagu inimestele manustatavad annused, ei ole näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele ulipristaalatsetaadiga ravitud loomadel ega ravitud emasloomade järglastel.

Kartsinogeensuse uuringuid (rottidel ja hiirtel) näitasid, et ulipristaalatsetaat ei ole kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Naatriumkroskarmelloos
Talk
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida blisterid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVC/PE/PVDC või Al/PVC/PVDC blister.
Pakendis on 28, 30 või 84 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23 veebruar 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP.KK.AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Prantsusmaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Igas liikmesriigis peab enne ravimpreparaadi müüki müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusmaterjali sisu ning vormi riikliku pädeva asutuse juures.

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügi alustamisel ja sellele järgnevalt on kõik Esmya väljakirjutajad ning Esmyaga ravitud patsientide analüüsi üle vaatavad patoloogid, samuti Esmyaga ravitavad patsiendid, infomaterjaliga varustatud.

Infomaterjal peab sisaldama järgmist.

- Infomaterjal ravimi väljakirjutajatele (günekoloogidele), milles sisaldub:
 - kaaskiri
 - ravimi omaduste kokkuvõte
 - juhised Esmyat väljakirjutavatele arstidele
- Infomaterjal patoloogidele, milles sisaldub:
 - juhised patoloogidele
 - mälupulk või CD ROM digitaalsete näidiste piltidega (digitaalne raamatukogu kõrglahutusega piltidega)
 - ravimi omaduste kokkuvõte
- Infomaterjal patsientidele, milles sisaldub
 - patsiendikaart

Infomaterjal peab sisaldama järgmiseid peamiseid elemente.

Juhised väljakirjutavatele arstidele

- Täpsed soovitusendomeetriumi paksenemise käsitlemiseks.
- Meeldetuletus ulipristaalatsetaadi toime kohta endomeetriumi suhtes.
- Vajadus patoloogide teavitamiseks patsientide Esmyaga ravimisest – juhul kui biopsia/kirurgilised proovid saadetakse analüüsiks.
- Näidustused.
- Annustamine: 5 mg tablett üks kord ööpäevas iga kuni kolmekuulise ravikuuri jooksul. Ravi tohib alustada alles siis, kui menstruatsioon on ilmnenud: esimene ravikuur peab algama menstruaaltsükli esimesel nädalal, korduvaid ravikuure tohib kõige varem alustada teise menstruaaltsükli esimesel nädalal pärast eelmise ravikuuri lõppu. Raviarst peab patsiendile selgitama ravivabade intervallide vajadust.
- Vastunäidustused: rasedus ja imetamine, ebaselge etioloogiaga suguelundite veritsus või muud põhjused peale emakafibroidide ja emaka-, emakakaela-, munasarja- või rinnavähi, samuti kaasuv maksahaigus.
- Ohutusandmete puudumine endomeetriumi osas üle 3 kuu kestval pideval ravil.
- Vajadus uurida vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale endomeetriumi püsivat paksenemist pärast ravi lõpetamist ja menstruaaltsükli taasalgamisel, et välistada muud kaasuvad haigused.
- Korduva vahelduva ravi korral soovitatakse perioodilisi uuringuid endomeetriumi kontrollimiseks (nt iga-aastane ultraheliuuring pärast menstruaaltsükli taastumist ravikuuride vahelisel perioodil). Kui täheldatakse endomeetriumi paksenemist, mis püsib pärast menstruaaltsükli taastumist ravikuuride vahelisel ajal või üle 3 kuu pärast ravikuuride lõppu, ja/või muutunud veritsusmustrit, siis tuleb kaasuvate haiguste, sealhulgas endomeetriumi pahaloomulise haiguse välistamiseks teha endomeetriumi biopsiat sisaldavaid uuringuid.
- Enne ravi alustamist ja enne iga uut ravikuuri on nõutavad ravieelsed maksafunktsiooni analüüsid.
- Ravida ei tohi patsiente, kellelalaniini transaminaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisaldus on > 2 x üle normivahemiku ülemise piiri (kas isoleeritult või kombinatsioonis > 2 x üle normivahemiku ülemise piiri ulatuva bilirubiini sisaldusega).
- Esimese kahe ravikuuri jooksul peab maksafunktsiooni kontrollima kord kuus, seejärel kliinilisel näidustusel.
- Kui patsiendil on ALAT või ASAT > 3 x üle normivahemiku ülemise piiri, peab ravi lõpetama.
- Kui patsiendil tekivad ravi ajal maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb ravi lõpetada, patsienti kohe uurida ja teha maksafunktsiooni analüüsid.
- Lisaks tuleb 2...4 nädalat pärast ravi lõpetamist maksatalitlust uuesti kontrollida.

Infomaterjal patoloogidele

- Esmya peamised toimed progesterooni retseptori modulaatoriga seostatavatele endomeetriumi muutustele (PAEC) ning kuidas nad erinevad ilma progesteroonita manustatud östrogeenide toimetest.
- PAEC, ilma progesteroonita manustatud östrogeenide toime ja endomeetriumi hüperplaasia diferentsiaaldiagnoosimine.

Patsiendikaart

- Teave patsientidele Esmya kasutamisel tekkida võivate maksaga seotud kõrvaltoimete kohta.
- Teave patsientidele vajaduse kohta teavitada arste kõigist maksaga seotud probleemidest, mis neil võivad olla.
- Teave patsientidele, et maksaprobleemide korral ei tohi Esmyat võtta.
- Teave patsientidele vajaduse kohta kontrollida maksatalitlust enne iga ravikuuri alustamist, ravi ajal kord kuus ja mõni nädal pärast ravi lõppu.
- Teave patsientidele võimaliku maksakahjustuse sümptomite ja nähtude kohta, et nad oleksid teadlikud olukordadest, mil ravi tuleb lõpetada ja õigeaegselt arsti poole pöörduda.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esmya 5 mg tabletid
Ulipristaalatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 5 mg ulipristaalatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
30 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Esmya

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esmya 5 mg tabletid
Ulipristaalatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

ESMYA 5 mg TABLETID

PATSIENDIKAART

MIDA ON VAJA TEADA ENNE RAVIMI KASUTAMIST?

Esmya võib põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Üks võimalik kõrvaltoime on raske maksakahjustus.

Sellel kaardil on teave raviga seotud vajalike vereanalüüside kohta ning selle kohta, mida teil tuleb teha siis, kui tekivad maksaga seotud kõrvaltoimed.

Ärge võtke Esmya't, kui teil on probleeme maksaga. Kui te teate, et teil on probleeme maksaga või kui te pole kindel, kas teie maks on korras, pidage nõu oma arstiga.

MIDA TULEB TEHA ENNE RAVI, RAVI AJAL JA PÄRAST RAVI?

Laske regulaarselt vereanalüüse teha

Enne iga ravikuuri alustamist on vaja teha vereanalüüsid, et saada teada, kuidas teie maks töötab. Arst otsustab analüüside tulemuste järgi, kas ravi Esmya'ga sobib teile.

Ravi ajal Esmyaga teeb arst teile maksatalitluse kontrollimiseks regulaarselt vereanalüüse. Neid analüüse tuleb teha iga kuu ja ka mõni nädal pärast ravikuuri lõppu (vt ajakava allpool). Nende vereanalüüside järgi on arstil võimalik hinnata teie maksatalitlust, seepärast on need teie ravi jälgimise juures väga tähtsad.

ALLOLEV TABEL AITAB TEIL VEREANALÜÜSIDE AEGU MEELES PIDADA:

| | KUUPÄEV |
|---|---------|
| 1. ANALÜÜS (enne ravi algust) | |
| Ravi algus | |
| 2. ANALÜÜS (4 nädalat pärast ravi algust) | |
| 3. ANALÜÜS (8 nädalat pärast ravi algust) | |
| 4. ANALÜÜS (12 nädalat pärast ravi algust) | |
| 5. ANALÜÜS (2...4 nädalat pärast Esmya'ga ravimise lõpetamist) | |

VÕIMALIKE MAKSAPROBLEEMIDE NÄHUD JA SÜMPTOMID

Lõpetage ravi ja võtke kohe ühendust arstiga, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest või sümptomitest:

- tugev väsimus
- naha/silmade kollasus
- tumenenud uriin
- valu paremal ülakõhus

- sügelus
- iiveldus (süda on paha)
- oksendamine

Arst peab kohe teie maksa kontrollima, et otsustada, kas te võite ravi jätkata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Esmya 5 mg tabletid

Ulipristaalatsetaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Esmya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Esmya võtmist
3. Kuidas Esmya't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Esmya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Esmya ja milleks seda kasutatakse

Esmya sisaldab toimeainet ulipristaalatsetaati. Seda kasutatakse emakafibroidide (tavaliselt tuntud kui müoomid), mis on mittekantseroossed kasvaja emakas, mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks. Esmya't kasutatakse täiskasvanud (vähemalt 18-aastastel) naistel, kes ei ole veel jõudnud menopausini.

Mõnedel naistel võivad emakafibroidid põhjustada tugevat menstruaalset veritsust (nn päevad), vaagnapiirkonna valusid (ebamugavustunne kõhus) ja avaldada survet muudele elunditele.

See ravim toimib kehas looduslikult esineva hormooni progesterooni aktiivsuse modifitseerimise teel. Seda kasutatakse kas enne fibroidide opereerimist või fibroidide pikaajaliseks raviks, et vähendada nende suurust, peatada või vähendada veritsust ning suurendada teie punaste vereliblede arvu.

2. Mida on vaja teada enne Esmya võtmist

Peaksite teadma, et enamikul naistest ei esine ravi ajal ja mõni nädal pärast ravi menstruaalverejooksu (päevasid).

Ärge võtke Esmya't

- kui olete ulipristaalatsetaadi või Esmya mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kaasuv maksahaigus;
- kui te olete rase või toidate last rinnaga;
- kui teil esineb fibroididest mitte tingitud vaginaalne verejooks;
- kui teil on emaka-, emakakaela-, munasarja- või rinnanäärmevähk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Enne, kui alustate ravi Esmya'ga, tehakse teile vereanalüüsid, mis näitavad, kui hästi teie maks töötab. Nende analüüsitude tulemuste järgi otsustab arst, kas ravi Esmya'ga on teile sobiv. Esimese kahe ravikuuri ajal korraldatakse analüüsi kord kuus. Järgmiste ravikuuride korral kontrollitakse teie maksa üks kord enne iga uue ravikuuri algust ja siis, kui teil tekivad allpool

kirjeldatud sümptomid. Lisaks tuleb maksa kontrollida 2...4 nädalat pärast ravi lõppu.

Kui teil tekivad ravi ajal mis tahes maksaga seotud sümptomid, näiteks haiglane enesetunne (iiveldus või oksendamine), tugev väsimus, ikterus (silmade või naha kollasus), tume uriin, sügelus või valu ülakõhus, peate ravi lõpetama ja kohe võtma ühendust oma arstiga, kes kontrollib teie maksatalitlust ja otsustab, kas te võite ravi jätkata.

- Kui võtate praegu hormonaalset rasestumisvastast preparaati (näiteks rasestumisvastaseid tablette) (vt lõiku „Muud ravimid ja Esmya”), peaksite Esmya võtmise ajal kasutama alternatiivset usaldusväärset rasestumisvastast barjäärimeetodit (nagu kondoom).
- Kui teil on maksa- või neeruhaigus, siis rääkige sellest enne Esmya võtmist oma arstile või apteekrile.
- Kui teil on raskekujuline astma, ei pruugi ravi Esmya’ga teile sobida. Peaksite seda arutama oma arstiga.

Ravi Esmya’ga viib ravi esimese kümne päeva jooksul tavaliselt menstruaalverejooksu (nn päevade) olulise vähenemise või isegi peatumiseni. Kui teil siiski jätkub ülemäärane veritsus, rääkige sellest oma arstile.

Teie menstruatsioon peaks taastuma üldjuhul nelja nädala jooksul pärast ravi lõpetamist Esmya’ga. Esmya võtmise tulemusena võib emaka limaskest pakseneda või muutuda. Need muutused normaliseeruvad pärast ravi lõpetamist ja teie menstruatsiooni taastumist.

Lapsed ja noorukid

Esmya’t ei tohi võtta alla 18-aastased lapsed, kuna ulipristaalatsetaadi ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Esmya

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Informeerige oma arsti või apteekrit, kui võtate ükskõik millist allpool nimetatud ravimitest, sest need ravimid võivad mõjutada Esmya toimet ja Esmya võib mõjutada nende toimet:

- Teatud ravimid, mida kasutatakse südame raviks (nt digoksiin).
- Teatud ravimid insultide ja trombide tekke ennetamiseks (nt dabigatraaneteksilaat).
- Teatud epilepsiaravimid (nt fenütoin, fosfenütoin, fenobarbitaal, karbamasepiin, okskarbasepiin, primidoon).
- Teatud HIV-nakkuse ravimid (ritonaviir, efavirens, nevirapiin).
- Ravimid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt rifampitsiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, rifabutiin).
- Teatud seennakkuste ravimid [nt ketokonasool (välja arvatud šampoon), itrakonasool].
- Taimsed depressiooni- või ärevuseravimid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- Teatud depressiooniravimid (nt nefasodoon).
- Teatud hüpertensiooniravimid (nt verapamiil).

Esmya vähendab tõenäoliselt mõnede hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsust.

Lisaks vähendavad hormonaalsed rasestumisvastased ravimid ja progestageenid (nt noretindroon või levonogestrel) ka tõenäoliselt Esmya efektiivsust. Seetõttu ei ole soovitatav hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine ja te peaksite Esmya-ravi ajal kasutama alternatiivset usaldusväärset rasestumisvastast barjäärimeetodit, nagu kondoom.

Esmya koos toidu ja joogiga

Ravi ajal Esmya’ga peaksite vältima greipfruudimahla joomist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke Esmya't, kui olete rase. Ravi raseduse ajal võib teie rasedust mõjutada (ei ole teada, kas Esmya võib kahjustada last või viia nurisünnituseni). Kui jääte rasedaks Esmya-ravi ajal, peate viivitamata lõpetama Esmya võtmise ja pöörduma oma arsti või apteekri poole.

Esmya vähendab tõenäoliselt mõnede hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsust (vt „Muud ravimid ja Esmya”).

Esmya kandub rinnapiima. Seetõttu ärge toitke last rinnaga Esmya võtmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Esmya võib põhjustada kerget pearinglust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”). Kui teil esineb selliseid sümptomeid, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Esmya't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 5 mg tablett üks kord ööpäevas iga kuni kolmekuulise ravikuuri jooksul. Kui teile on määratud mitu Esmya kolmekuulist ravikuuri, peate igat kuuri alustama kõige varem teise menstruaaltsükli ajal pärast eelmise ravikuuri lõppu.

Te peate Esmya võtmist alustama alati oma menstruaaltsükli esimesel nädalal.

Tablett tuleb alla neelata koos veega ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Esmya't rohkem kui ette nähtud

Andmed Esmya mitme annuse korruga manustamise kohta on piiratud. Puuduvad teated rasketest kahjulikest toimetest, kui seda ravimit võeti ühel korral liiga palju. Kui võtate Esmya't rohkem kui ette nähtud, pidage siiski nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Esmya't võtta

Kui te unustate annuse võtta ja möödunud on alla 12 tunni, võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui annuse võtmata jätmisest on möödunud üle 12 tunni, jätke võtmata jäänud tablett vahele ja võtke korruga vaid üks tablett nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Esmya võtmise

Esmya't tuleb võtta pidevalt iga päev kuni kolmekuulise ravikuuri jooksul. Ärge lõpetage ühegi ravikuuri jooksul tablettide võtmist ilma oma arsti soovituseta isegi siis, kui tunnete end paremini, kuna sümptomid võivad hiljem korduda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Esmya kasutamine ja võtke otsekohe ühendust arstiga, kui teil tekib mistahes järgmistest sümptomitest:

- näo-, keele- või kõriturse; neelamisraskused; lööve ja hingamisraskused. Need on angioödeemi (sagedus teadmata) võimalikud sümptomid.
- iiveldus või oksendamine, tugev väsimus, ikterus (silmade või naha kollasus), tume uriin, sügelus või valu ülakõhus. Need sümptomid võivad viidata maksakahjustusele (sagedus teadmata). Vt ka lõik 2. Hoiatused ja ettevaatusabinõud.

Väga sagedased (võivad mõjutada enam kui 1 inimest 10-st) kõrvaltoimed:

- menstruaalveritsuse vähenemine või puudumine (amenorröa)

- emaka limaskestast paksenemine (endomeetriumi paksenemine).

Sagedased (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st) kõrvaltoimed:

- peavalu
- peapööritus (vertiigo)
- kõhuvalu, halb enesetunne (iiveldus)
- akne
- lihaste ja luude (lihas-skeleti-) valu
- vedelikupaun munasarjades (munasarjatsüst), rindade tundlikkus/valu, alakõhu (vaagnapiirkonna) valu,
- kuumahood
- väsimus (kurnatus)
- kehakaalu tõus

Aeg-ajalt (võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st) esinevad kõrvaltoimed:

- ravimiallergia
- ärevus
- meeleolu kõikumine
- pearinglus
- suukuivus, kõhukinnisus
- juuksekadu, kuiv nahk, suurenenud higieritus
- seljavalu
- uriinipidamatus
- veritsus emakast (emakasisene verejooks), eritis tupest, ebatavaline verejooks tupest
- ebamugavustunne rindades
- turse vedelikupeetuse tõttu (ödeem)
- ekstreemne väsimus (asteenia)
- vereproovidega määratud vere kolesteroolitaseme tõus, vereproovidega määratud vereraskvade (triglütseriidid) taseme tõus.

Harvaesinevad (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st) kõrvaltoimed:

- ninaverejooks
- seedehäired, kõhupuhitus
- vedelikupauna rebenemine munasarjades (munasarjatsüsti ruptuur)
- rindade turse.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Esmya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril fraasi „Kõlblik kuni:” järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Esmya sisaldab

- Toimeaine on ulipristaalatsetaat. Üks tablett sisaldab 5 mg ulipristaalatsetaati.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, mannitool, naatriumkroskarmelloos, talk ja magneesiumstearaat.

Kuidas Esmya välja näeb ja pakendi sisu

Esmya on valge kuni valkjast ümmargune kumer 7 mm suurune tablett, mille ühel küljel on graveering koodina „ES5”.

Ravim on saadaval Al/PVC/PE/PVDC blistrites, 28, 30 või 84 tabletti sisaldavates karpides või Al/PVC/PVDC blistrites, 28 või 84 tabletti sisaldavates karpides.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

Tootja

Cenexi

17 rue de Pontoise

F-95520 Osny

Prantsusmaa

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>