

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esmya 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa rotonda biconvessa di 7 mm di colore bianco-biancastro, con la scritta "ES5" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ulipristal acetato è indicato per un ciclo di trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva.

Ulipristal acetato è indicato nel trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva non eleggibili all'intervento chirurgico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Esmya deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di fibromi uterini.

Posologia

Il trattamento consiste in una compressa da 5 mg da assumere una volta al giorno per cicli di trattamento pari a un periodo massimo di 3 mesi ciascuno. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

I trattamenti devono iniziare solo quando si è verificata la mestruazione:

- Il primo ciclo di trattamento deve iniziare durante la prima settimana della mestruazione.
- I cicli successivi devono iniziare il prima possibile durante la prima settimana della seconda mestruazione successiva al completamento del precedente ciclo di trattamento.

Il medico curante deve spiegare alla paziente che è necessario rispettare gli intervalli di sospensione del trattamento.

Il trattamento ripetuto intermittente è stato studiato fino ad un massimo di 4 cicli di trattamento intermittenti.

Se una paziente dimentica di assumere una dose, deve assumere ulipristal acetato non appena possibile. Se sono passate più di 12 ore dal momento in cui la dose è stata saltata, la paziente non deve più assumere la dose dimenticata, bensì deve semplicemente riprendere lo schema posologico abituale.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. In assenza di studi specifici, ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave a meno di attuare un monitoraggio rigoroso della paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ulipristal acetato nella popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di ulipristal acetato sono state determinate esclusivamente in donne di almeno 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere inghiottite con acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento.

Sanguinamento vaginale di eziologia ignota o per motivi diversi dal fibroma uterino.

Carcinoma uterino, della cervice, ovarico o mammario.

Patologia epatica sottostante.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ulipristal acetato deve essere prescritto solo dopo attenta diagnosi. Prima del trattamento è necessario escludere la gravidanza. Eseguire un test di gravidanza qualora si sospetti una gravidanza prima dell'inizio di un nuovo ciclo di trattamento.

Contracezione

L'uso concomitante di pillola progestinica, di dispositivo intrauterino a rilascio di progestinico o di pillola anticoncezionale orale combinata non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). Sebbene la maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentino anovulazione, durante il trattamento si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale.

Alterazioni endometriali

Ulipristal acetato esercita un'azione farmacodinamica specifica sull'endometrio:

In pazienti trattate con ulipristal acetato possono essere osservate alterazioni dell'istologia dell'endometrio. Queste alterazioni sono reversibili dopo la cessazione del trattamento.

Tali alterazioni istologiche sono definite "Alterazioni endometriali associate a modulatori dei recettori del progesterone" (PAEC) e non vanno considerate erroneamente iperplasia endometriale (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Nel corso del trattamento può inoltre verificarsi un aumento reversibile dello spessore dell'endometrio.

In caso di trattamento ripetuto intermittente, si raccomanda il monitoraggio periodico dell'endometrio. Ciò prevede un'ecografia annuale, da eseguire dopo la ripresa delle mestruazioni durante il periodo di sospensione del trattamento.

Se si osserva un ispessimento dell'endometrio che persiste dopo la ripresa delle mestruazioni durante i periodi di sospensione del trattamento o per oltre 3 mesi dopo il termine dei cicli di trattamento e/o si osserva un profilo di sanguinamento alterato (vedere paragrafo "Profilo di sanguinamento" di seguito), si devono eseguire indagini comprendenti la biopsia endometriale per escludere altre patologie sottostanti, compresa la neoplasia maligna endometriale.

In caso di iperplasia (senza atipia), si raccomanda il monitoraggio secondo la pratica clinica abituale (ad esempio controllo di follow-up dopo 3 mesi). In casi di iperplasia atipica vanno eseguite le indagini e le procedure previste dalla pratica clinica abituale.

I cicli di trattamento non devono superare i 3 mesi ciascuno, poiché il rischio di effetti avversi sull'endometrio in caso di prosecuzione senza interruzione del trattamento è sconosciuto.

Profilo del sanguinamento

Le pazienti devono essere informate che il trattamento con ulipristal acetato provoca generalmente una riduzione significativa della perdita di sangue mestruale o amenorrea entro i primi 10 giorni di trattamento. Se il sanguinamento eccessivo dovesse persistere, la paziente deve informare il proprio medico. Le mestruazioni si ripresenteranno generalmente entro 4 settimane dalla fine di ogni ciclo di trattamento.

Se, durante il trattamento ripetuto intermittente, dopo la riduzione iniziale del sanguinamento o l'amenorrea, si rileva un profilo di sanguinamento alterato persistente o inatteso, come il sanguinamento intermestruale, devono essere eseguite ulteriori indagini dell'endometrio, comprendenti la biopsia endometriale, per escludere altre patologie sottostanti, compresa la neoplasia maligna endometriale.

Il trattamento ripetuto intermittente è stato studiato fino ad un massimo di 4 cicli di trattamento intermittenti.

Insufficienza renale

Non si prevede che l'insufficienza renale alteri in maniera significativa l'eliminazione di ulipristal acetato. In assenza di studi specifici, ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave a meno di attuare un monitoraggio rigoroso della paziente (vedere paragrafo 4.2).

Danno epatico

Durante l'esperienza di post-commercializzazione, sono stati segnalati casi di danno epatico e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

I test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento. Il trattamento non deve essere iniziato se le transaminasi (alanina transaminasi (ALT) o l'aspartato aminotransferasi (AST)) superano 2 x ULN (isolate o in combinazione con bilirubina > 2 x ULN).

Durante il trattamento, i tests di funzionalità epatica devono essere effettuati una volta al mese durante i primi 2 cicli di trattamento. Per i cicli di trattamento successivi, la funzionalità epatica deve essere testata una volta prima di ogni nuovo ciclo di trattamento e quando clinicamente indicato. Qualora durante il trattamento una paziente mostri segni o sintomi compatibili con danno epatico (affaticamento, astenia, nausea, vomito, dolore dell'ipocondrio destro, anoressia, ittero), il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere sottoposta immediatamente ad analisi e i tests di funzionalità epatica effettuati.

Le pazienti che sviluppano livelli di transaminasi (ALT o AST) > 3 volte il limite superiore di normalità durante il trattamento devono interrompere il trattamento ed essere sottoposte a monitoraggio approfondito.

Inoltre, i tests epatici devono essere eseguiti 2 - 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Trattamenti concomitanti

La somministrazione concomitante di inibitori moderati (ad es. eritromicina, succo di pompelmo, verapamil) o potenti (ad es. chetoconazolo, ritonavir, nefazodone, itraconazolo, telitromicina, claritromicina) di CYP3A4 e ulipristal acetato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ulipristal acetato e induttori potenti di CYP3A4 (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital, primidone, erba di San Giovanni, efavirenz, nevirapina, uso a lungo termine di ritonavir) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti asmatiche

L'uso in donne con asma grave non adeguatamente controllata da glucocorticoidi per via orale non è raccomandato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale capacità da parte di altri farmaci di interferire con ulipristal acetato:

Contraccettivi ormonali

Ulipristal acetato ha una struttura steroidea e agisce come modulatore selettivo del recettore del progesterone, con effetti prevalentemente inibitori sul recettore del progesterone. È dunque probabile che contraccettivi ormonali e progestinici riducano l'efficacia di ulipristal acetato a causa di un'azione competitiva sul recettore del progesterone. La somministrazione concomitante di prodotti medicinali contenenti progestinici non è quindi raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Inibitori di CYP3A4

In seguito alla somministrazione dell'inibitore moderato di CYP3A4 eritromicina propionato (500 mg due volte al dì per 9 giorni) a volontarie sane, C_{max} e AUC di ulipristal acetato sono aumentate di 1,2 e 2,9 volte, rispettivamente; l'AUC del metabolita attivo di ulipristal acetato è aumentata di 1,5 volte, mentre la C_{max} del metabolita attivo è diminuita (variazione di 0,52 volte).

In seguito alla somministrazione dell'inibitore potente di CYP3A4 chetoconazolo (400 mg una volta al dì per 7 giorni) a volontarie sane, C_{max} e AUC di ulipristal acetato sono aumentate di 2 e 5,9 volte, rispettivamente; l'AUC del metabolita attivo di ulipristal acetato è aumentata di 2,4 volte mentre la C_{max} del metabolita attivo è diminuita (variazione di 0,53 volte).

Nessun aggiustamento della dose è necessario quando ulipristal acetato è somministrato a pazienti che ricevono in concomitanza inibitori lievi di CYP3A4. La somministrazione concomitante di inibitori moderati o potenti di CYP3A4 e ulipristal acetato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Induttori di CYP3A4

La somministrazione dell'induttore potente di CYP3A4 rifampicina (300 mg due volte al giorno per 9 giorni) a volontarie sane ha ridotto notevolmente C_{max} e AUC di ulipristal acetato e del suo metabolita attivo del 90% od oltre e ha ridotto l'emivita di ulipristal acetato di 2,2 volte, corrispondente ad un calo dell'esposizione a ulipristal acetato di circa 10 volte. L'uso concomitante di ulipristal acetato e induttori potenti di CYP3A4 (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital, primidone, erba di San Giovanni, efavirenz, nevirapina, uso a lungo termine di ritonavir) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti medicinali che influiscono sul pH gastrico

La somministrazione di ulipristal acetato (compresse da 10 mg) in associazione all'inibitore della pompa protonica esomeprazolo (20 mg al giorno per 6 giorni) ha prodotto una riduzione di circa il 65% del valore medio di C_{max} , un ritardo di t_{max} (da un valore mediano di 0,75 ore a 1,0 ore) e un aumento del 13% del valore medio di AUC. Non si prevede che questo effetto dei prodotti medicinali che aumentano il pH gastrico sia rilevante a livello clinico nella somministrazione giornaliera di ulipristal acetato in compresse.

Potenziale capacità da parte di ulipristal acetato di interferire con altri medicinali:

Contraccettivi ormonali

Ulipristal acetato può interferire con l'azione di prodotti medicinali contraccettivi ormonali (solo progestinici, dispositivi a rilascio di progestinici o pillole anticoncezionali orali combinate) e progestinici somministrati per altre ragioni. La somministrazione concomitante di prodotti medicinali contenenti progestinici non è quindi raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). I prodotti medicinali contenenti progestinici non devono essere assunti per 12 giorni dopo la cessazione del trattamento con ulipristal acetato.

Substrati di P-gp

Dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato può essere un inibitore di P-gp a concentrazioni clinicamente rilevanti sulla parete gastrointestinale durante l'assorbimento. La somministrazione simultanea di ulipristal acetato e un substrato di P-gp non è stata studiata e non è possibile escludere un'interazione. I risultati *in vivo* mostrano che ulipristal acetato (somministrato sotto forma di singola

compressa da 10 mg) 1,5 ore prima della somministrazione del substrato di P-gp fexofenadina (60 mg) non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica della fexofenadina. Si raccomanda quindi che la co-somministrazione di ulipristal acetato e substrati di P-gp (ad es. dabigatran etesilato, digossina, fexofenadina) sia distanziata nel tempo di almeno 1,5 ore.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione femminile

È probabile che ulipristal acetato interagisca negativamente con pillole a base di soli progestinici, dispositivi a rilascio di progestinico o pillole anticoncezionali orali combinate; l'uso concomitante non è quindi raccomandato. Sebbene la maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentino anovulazione, durante il trattamento si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza

Ulipristal acetato è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati sull'uso di ulipristal acetato in donne in gravidanza sono assenti o limitati.

Anche se non si è riscontrato alcun potenziale teratogeno, i dati su specie animali sono insufficienti per una valutazione della tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

I dati tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato che ulipristal acetato è escreto nel latte (per i dettagli vedere paragrafo 5.3). Ulipristal acetato è escreto nel latte umano. Gli effetti sui neonati non sono stati studiati. Non può essere esclusa la presenza di rischi per il neonato. Ulipristal acetato è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Fertilità

La maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentano anovulazione, tuttavia, il livello di fertilità durante l'assunzione di dosi multiple di ulipristal acetato non è stato studiato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ulipristal acetato può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, dal momento che dopo l'assunzione di ulipristal acetato sono stati osservati capogiri lievi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ulipristal acetato è stata valutata in 1.053 donne con fibromi uterini trattate con 5 mg o 10 mg di ulipristal acetato durante gli studi di Fase III. L'effetto più comune nelle sperimentazioni cliniche è stato l'amenorrea (79, 2%), considerata un esito desiderabile per le pazienti (vedere paragrafo 4.4).

La reazione avversa più frequente è stata la vampata di calore. La stragrande maggioranza delle reazioni avverse sono state lievi e moderate (95,0%), non hanno causato la sospensione del prodotto medicinale (98,0%) e si sono risolte spontaneamente.

In questo gruppo di 1.053 donne la sicurezza dei cicli di trattamento ripetuti intermittenti (ciascuno limitato a 3 mesi) è stata valutata in 551 donne con fibromi uterini trattate con 5 o 10 mg di ulipristal acetato in due studi di fase III (comprendenti 446 donne esposte a quattro cicli di trattamento intermittente, 53 delle quali esposte a otto cicli di trattamento intermittente), in cui il farmaco ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello osservato con un solo ciclo di trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

In base ai dati combinati di quattro studi di Fase III su pazienti con fibromi uterini trattate per 3 mesi, sono state riferite le seguenti reazioni avverse. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate per frequenza e per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le

reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse durante il ciclo di trattamento 1				Frequenza non nota
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco*		
Disturbi psichiatrici			Ansia Disturbo dello stato emotivo		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea*	Capogiro		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Epistassi	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Nausea	Bocca secca Costipazione	Dispepsia Flatulenza	
Patologie epatobiliari					Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	Alopecia** Cute secca Iperidrosi		Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico	Dolore alla schiena		
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea Ispessimento dell'endometrio*	Vampata di calore* Dolore pelvico Cisti ovarica* Dolorabilità/dolore mammario	Emorragia uterina* Metrorragia Secrezione genitale Fastidio mammario	Rottura di cisti ovarica* Gonfiore mammario	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Edema Astenia		
Esami diagnostici		Aumento di peso	Aumento del colesterolo ematico Trigliceridi ematici aumentati		

* vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse"

** il termine letterale "perdita di capelli lieve" è stato codificato con il termine "alopecia"

Confrontando i cicli di trattamento ripetuti, la frequenza delle reazioni avverse è risultata complessivamente inferiore nei cicli di trattamento successivi rispetto al primo ciclo e ogni reazione avversa è stata meno frequente o è rimasta nella stessa categoria di frequenza (ad eccezione della dispepsia che era stata classificata come non comune nel ciclo di trattamento 3 poiché verificatasi in una paziente).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ispessimento dell'endometrio

Nel 10-15% delle pazienti, con ulipristal acetato è stato osservato ispessimento dell'endometrio (> 16 mm mediante ecografia o RM alla fine del trattamento) alla fine del primo ciclo di trattamento di 3 mesi. Nei cicli di trattamento successivi l'ispessimento dell'endometrio è risultato meno frequente (pari al 4,9% e al 3,5% delle pazienti, rispettivamente alla fine del secondo e del quarto ciclo di trattamento). L'ispessimento dell'endometrio scompare quando il trattamento viene interrotto e i cicli mestruali riprendono.

Inoltre, le alterazioni reversibili dell'endometrio sono definite PAEC e si differenziano dall'iperplasia endometriale. In caso di invio di campioni da isterectomia o biopsia endometriale per l'esame istologico, il patologo deve essere informato che la paziente ha assunto ulipristal acetato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Vampata di calore

Le vampate di calore sono state riferite dall'8,1% delle pazienti, ma la frequenza è stata diversa a seconda della sperimentazione. Nello studio controllato verso un agente di confronto attivo, i tassi sono stati del 24% (10,5% moderato o severo) con ulipristal acetato e del 60,4% (39,6% moderato o severo) per le pazienti trattate con leuprorelina. Nello studio controllato verso placebo, il tasso di vampate di calore è stato dell'1,0% per ulipristal acetato e dello 0% per il placebo. Nel primo ciclo di trattamento di 3 mesi delle due sperimentazioni a lungo termine di Fase III, la frequenza è stata rispettivamente del 5,3% e del 5,8% con ulipristal acetato.

Ipersensibilità al farmaco

Sintomi di ipersensibilità al farmaco come: edema generalizzato, prurito, rash cutanei, gonfiore al volto o orticaria, sono stati riscontrati nello 0,4 % dei pazienti nelle sperimentazioni di Fase III.

Cefalea

La cefalea di gravità lieve o moderata è stata riferita dal 5,8% delle pazienti.

Cisti ovarica

Sono state osservate cisti ovariche funzionali durante e dopo il trattamento nell'1,0% delle pazienti; nella maggior parte dei casi le cisti sono scomparse spontaneamente nel giro di qualche settimana.

Emorragia uterina

Le pazienti con sanguinamento mestruale abbondante a causa di fibromi uterini sono a rischio di sanguinamento eccessivo, che può richiedere l'intervento chirurgico. Ne sono stati segnalati alcuni casi durante il trattamento con ulipristal acetato ed entro 2-3 mesi dall'interruzione del trattamento con ulipristal acetato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con ulipristal acetato è scarsa.

Ad un numero limitato di soggetti sono state somministrate singole dosi del farmaco fino a 200 mg e dosi giornaliere da 50 mg per 10 giorni consecutivi senza osservare reazioni avverse severe o gravi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, modulatori del recettore del progesterone. Codice ATC: G03XB02.

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone.

Meccanismo d'azione

Ulipristal acetato esercita un effetto diretto sull'endometrio.

Ulipristal acetato esercita un'azione diretta sui fibromi riducendone le dimensioni mediante inibizione della proliferazione cellulare e induzione di apoptosi.

Effetti farmacodinamici

Endometrio

Se la somministrazione giornaliera di una dose da 5 mg ha inizio durante un ciclo mestruale, la maggior parte dei soggetti (comprese le pazienti con mioma) completerà la prima mestruazione ma non avrà la mestruazione successiva fino al termine del trattamento. Una volta interrotto il trattamento con ulipristal acetato, i cicli mestruali riprendono generalmente entro 4 settimane.

L'azione diretta sull'endometrio provoca alterazioni dell'istologia specifiche di questa categoria di farmaci e definite PAEC. Tipicamente, l'aspetto istologico è un epitelio inattivo e debolmente proliferante associato ad asimmetria della crescita stromale ed epiteliale che produce ghiandole prominenti con dilatazione cistica ed effetti epiteliali combinati estrogenici (mitotici) e progestinici (secretivi). Questo modello è stato osservato nel 60% circa delle pazienti trattate con ulipristal acetato per 3 mesi. Tali alterazioni sono reversibili dopo la cessazione del trattamento. Tali alterazioni non devono essere confuse con iperplasia endometriale.

Circa il 5% delle pazienti in età riproduttiva con mestruazioni abbondanti presentano uno spessore endometriale superiore a 16 mm. In circa il 10-15% delle pazienti trattate con ulipristal acetato, l'endometrio può ispessirsi (> 16 mm) durante il primo ciclo di trattamento di 3 mesi. In caso di cicli di trattamento ripetuti, la frequenza dell'ispessimento endometriale è risultata minore (il 4,9% delle pazienti dopo il secondo ciclo di trattamento e il 3,5% dopo il quarto ciclo di trattamento). L'ispessimento scompare dopo l'interruzione del trattamento e la ripresa delle mestruazioni. Nel caso in cui l'ispessimento endometriale persista dopo la ripresa delle mestruazioni durante il periodo di sospensione del trattamento oppure oltre i 3 mesi che seguono la fine dei cicli di trattamento, può essere necessario eseguire ulteriori indagini secondo la pratica clinica abituale per escludere altre patologie sottostanti.

Ghiandola pituitaria

Una dose giornaliera di ulipristal acetato 5 mg inibisce l'ovulazione nella maggioranza delle pazienti, come indicato da livelli di progesterone costanti intorno a 0,3 ng/mL.

Una dose giornaliera di ulipristal acetato 5 mg sopprime parzialmente i livelli di FSH, ma i livelli di estradiolo nel siero sono mantenuti nell'intervallo medio-follicolare nella maggioranza delle pazienti e sono simili ai livelli riscontrati nelle pazienti che ricevevano placebo.

Ulipristal acetato non influisce sui livelli di TSH, ACTH o prolattina nel siero.

Efficacia clinica e sicurezza

Impiego pre-operatorio:

L'efficacia di dosi fisse di ulipristal acetato 5 mg e 10 mg una volta al giorno è stata valutata in due studi di Fase 3 randomizzati e in doppio cieco di 13 settimane su pazienti con mestruazioni molto abbondanti associate a fibromi uterini. Lo Studio 1 era in doppio cieco e controllato verso placebo. Le pazienti di questa sperimentazione dovevano essere anemiche all'ingresso nello studio (Hb < 10,2 g/dl) e tutte le pazienti dovevano ricevere ferro per bocca, 80 mg Fe⁺⁺, oltre al prodotto medicinale sperimentale. Lo Studio 2 prevedeva un comparatore attivo, leuprorelina 3,75 mg somministrata una volta al mese con un'iniezione intramuscolare. Per mantenere lo Studio 2 in cieco è stato utilizzato un doppio placebo. In entrambi gli studi, la perdita di sangue mestruale è stata valutata mediante la Tavola di valutazione del sanguinamento (Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC). Un valore PBAC >100 nei primi 8 giorni della mestruazione è stato ritenuto indicativo di perdita eccessiva di sangue mestruale.

Nello Studio 1 è stata osservata una differenza statisticamente significativa della riduzione della perdita di sangue mestruale a favore delle pazienti trattate con ulipristal acetato rispetto al placebo (si veda la Tabella 1 sottostante), che ha portato a una correzione più rapida ed efficiente dell'anemia rispetto alla sola somministrazione di ferro. Analogamente, le pazienti trattate con ulipristal acetato hanno mostrato una maggiore riduzione delle dimensioni dei miomi alla Risonanza Magnetica.

Nello Studio 2, la riduzione della perdita di sangue mestruale è stata simile nelle pazienti trattate con ulipristal acetato e l'agonista dell'ormone di rilascio della gonadotropina (leuprorelina). La maggior parte delle pazienti trattate con ulipristal acetato ha smesso di perdere sangue entro la prima settimana di trattamento (amenorrea).

Le dimensioni dei tre miomi più grandi sono state valutate con l'ecografia alla fine del trattamento (Settimana 13) e per altre 25 settimane senza trattamento in pazienti non sottoposte a isterectomia o miomectomia. La riduzione delle dimensioni dei miomi si è generalmente mantenuta durante questo periodo di follow-up nelle pazienti trattate con ulipristal acetato, mentre nelle pazienti trattate con leuprorelina si è verificata una certa ricrescita.

Tabella 1: Risultati delle valutazioni di efficacia primarie e di alcune valutazioni di efficacia secondarie negli studi di Fase III

Parametro	Studio 1			Studio 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetato 5 mg/die N=95	Ulipristal acetato 10 mg/die N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ mese N=93	Ulipristal acetato 5 mg/die N=93	Ulipristal acetato 10 mg/die N=95
Sanguinamento mestruale						
Valore PBAC mediano basale	376	386	330	297	286	271
Variazione mediana alla Settimana 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pazienti con amenorrea alla Settimana 13	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Pazienti con sanguinamento mestruale divenuto normale (PBAC < 75) alla	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)

Parametro	Studio 1			Studio 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetato 5 mg/die N=95	Ulipristal acetato 10 mg/die N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ mese N=93	Ulipristal acetato 5 mg/die N=93	Ulipristal acetato 10 mg/die N=95
Settimana 13						
Variazione mediana del volume dei miomi dal basale alla Settimana 13 ^a	+3,0%	-21,2% ³	-12,3% ⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a Nello Studio 1, la variazione dal basale del volume totale dei miomi è stata misurata con la RM. Nello Studio 2 è stata misurata la variazione del volume dei tre miomi più grandi mediante ecografia. I valori in grassetto nelle caselle ombreggiate indicano una differenza significativa nei confronti tra ulipristal acetato e il controllo. Tali differenze erano sempre a favore di ulipristal acetato.

Valori p: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Impiego ripetuto intermittente:

L'efficacia di cicli di trattamento ripetuti con dosi fisse di ulipristal acetato 5 mg o 10 mg una volta al giorno è stata valutata in due studi di Fase 3 analizzando fino a 4 cicli di trattamento intermittente di 3 mesi in pazienti con mestruazioni molto abbondanti associate a fibromi uterini. Lo studio 3 era uno studio in aperto che ha valutato ulipristal acetato 10 mg, nel quale ogni trattamento di 3 mesi è stato seguito da 10 giorni di trattamento in doppio cieco con progestinico o placebo. Lo studio 4 era uno studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha valutato ulipristal acetato 5 o 10 mg.

Gli studi 3 e 4 hanno dimostrato l'efficacia nel controllare i sintomi dei fibromi uterini (ad es. sanguinamento uterino) e nel ridurre le dimensioni del fibroma, dopo 2 e 4 cicli di trattamento. Nello studio 3, l'efficacia del trattamento è stata dimostrata per un periodo superiore ai 18 mesi di trattamento ripetuto intermittente (4 cicli di 10 mg una volta al giorno); l'89,7% delle pazienti presentava amenorrea alla fine del ciclo di trattamento 4.

Nello studio 4, il 61,9% e il 72,7% delle pazienti presentavano amenorrea alla fine dei cicli di trattamento 1 e 2 combinati (rispettivamente dosi di 5 mg e dosi di 10 mg, p=0,032); il 48,7 % e il 60,5% delle pazienti presentavano amenorrea alla fine di tutti e quattro i cicli di trattamento (dosi da 5 mg e dosi da 10 mg, rispettivamente, p=0,027). Alla fine del ciclo di trattamento 4, 158 soggetti (69,6%) e 164 soggetti (74,5%) presentavano amenorrea con la dose da 5 mg e 10 mg, rispettivamente (p=0,290).

Tabella 2: Risultati delle valutazioni di efficacia primarie e di alcune valutazioni di efficacia secondarie negli studi a lungo termine di Fase III

Parametro	Dopo il ciclo di trattamento 2 (3 mesi di trattamento per due volte)			Dopo il ciclo di trattamento 4 (3 mesi di trattamento per quattro volte)		
	Studio 3 ^a	Studio 4		Studio 3	Studio 4	
Pazienti che iniziavano il ciclo di trattamento 2 o 4	10 mg/die N=132	5 mg/die N=213	10 mg/die N=207	10 mg/die N=107	5 mg/die N=178	10 mg/die N=176
Pazienti con amenorrea ^{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%)
Pazienti con sanguinamento controllato ^{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%)
Variazione mediana del volume dei miomi dal basale	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a La valutazione del ciclo di trattamento 2 corrisponde al ciclo di trattamento 2 più un sanguinamento mestruale.

^b Le pazienti per cui mancavano i dati sono state escluse dall'analisi.

^c N e % comprendono le pazienti ritirate

^d Il sanguinamento controllato è stato definito come l'assenza di episodi di sanguinamento abbondante e un massimo di 8 giorni di sanguinamento (esclusi i giorni di spotting) durante gli ultimi due mesi di un ciclo di trattamento.

In tutti gli studi di Fase III, compresi gli studi sul trattamento ripetuto intermittente, sono stati osservati in totale 7 casi di iperplasia su 789 pazienti con biopsie adeguate (0,89%). Nella stragrande maggioranza dei casi l'endometrio è tornato spontaneamente nella norma dopo la ripresa della mestruazione durante il periodo di sospensione del trattamento. L'incidenza di iperplasia non è aumentata con cicli di trattamento ripetuti, inclusi i dati relativi a 340 donne che avevano ricevuto fino a 4 cicli di ulipristal acetato 5 mg o 10 mg e i dati limitati relativi a 43 donne che avevano ricevuto fino a 8 cicli di ulipristal acetato 10 mg. La frequenza osservata corrisponde a quella dei gruppi di controllo e alla prevalenza riportata in letteratura per le donne sintomatiche in premenopausa di questa fascia di età (media di 40 anni).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Esmya in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per i fibromi uterini (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di una dose singola da 5 o 10 mg, ulipristal acetato è assorbito rapidamente, con C_{max} di $23,5 \pm 14,2$ ng/mL e $50,0 \pm 34,4$ ng/mL circa 1 ora dopo l'ingestione, e con $AUC_{0-\infty}$ di $61,3 \pm 31,7$ ng.h/mL e $134,0 \pm 83,8$ ng.h/mL, rispettivamente. Ulipristal acetato è trasformato rapidamente in un metabolita farmacologicamente attivo con C_{max} di $9,0 \pm 4,4$ ng/mL e $20,6 \pm 10,9$ ng/mL, sempre circa 1 ora dopo l'ingestione, e $AUC_{0-\infty}$ di $26,0 \pm 12,0$ ng.h/mL e $63,6 \pm 30,1$ ng.h/mL, rispettivamente.

La somministrazione di ulipristal acetato (compresa 30 mg) accompagnata da una prima colazione ricca di grassi ha portato a una riduzione del valore medio di C_{max} di circa il 45%, un ritardo di t_{max} (mediana da 0,75 a 3 ore) e un aumento del valore medio di $AUC_{0-\infty}$ pari al 25%, in confronto alla somministrazione a digiuno. Risultati simili sono stati ottenuti per il metabolita attivo mono-N-demetilato. Non si prevede che questo effetto cinetico del cibo sia clinicamente rilevante nella somministrazione giornaliera di ulipristal acetato in compresse.

Distribuzione

Ulipristal acetato si lega fortemente (> 98%) alle proteine plasmatiche, incluse albumina, alfa-1-glicoproteina acida, lipoproteine ad alta densità e lipoproteine a bassa densità.

Ulipristal acetato e il suo metabolita attivo mono-N-demetilato sono escreti nel latte materno con un rapporto AUCt latte/plasma di $0,74 \pm 0,32$ per ulipristal acetato.

Biotrasformazione/Eliminazione

Ulipristal acetato è convertito rapidamente nel suo mono-N-demetilato e successivamente nei suoi metaboliti di-N-demetilati. I dati *in vitro* indicano che questa conversione è mediata prevalentemente dall'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). La via di eliminazione primaria è attraverso le feci e meno del 10% è escreto nelle urine. L'emivita terminale stimata di ulipristal acetato nel plasma dopo una singola dose da 5 o 10 mg è stimata in circa 38 ore, con una clearance orale media (CL/F) di circa 100 L/h.

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non inibiscono CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4, né inducono CYP1A2 a concentrazioni clinicamente rilevanti. È dunque improbabile che ulipristal acetato alteri la clearance di prodotti medicinali metabolizzati da questi enzimi.

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non sono substrati di P-gp (ABCB1).

Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi farmacocinetici su ulipristal acetato in donne con funzionalità renale o epatica compromessa. A causa del metabolismo mediato da CYP, si prevede che l'insufficienza epatica alteri l'eliminazione di ulipristal acetato, provocando un aumento dell'esposizione. Esmya è controindicato in pazienti con patologia epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

La maggior parte dei risultati ottenuti in studi di tossicità generale si riferivano all'azione sui recettori del progesterone (e a concentrazioni maggiori sui recettori dei glucocorticoidi) e hanno mostrato attività antiprogesterone ad esposizioni simili ai livelli terapeutici. In uno studio di 39 settimane su scimmie cynomolgus sono state notate a basse dosi alterazioni istologiche somiglianti a PAEC.

Dato il suo meccanismo d'azione, ulipristal acetato ha un effetto embriotale in ratti, conigli (a dosi ripetute superiori a 1 mg/kg), cavie e scimmie. Non si hanno dati sulla sicurezza dell'embrione umano. A dosi sufficientemente basse da mantenere in atto una gestazione in specie animali non si è osservato potenziale teratogenico.

Studi sulla riproduzione condotti nei ratti a dosi tali da produrre un'esposizione simile a quella della dose usata nell'uomo non hanno mostrato evidenze di danni alla fertilità causati da ulipristal acetato negli animali trattati o nella prole delle femmine trattate.

Gli studi di carcinogenicità (nel ratto e nel topo) hanno mostrato che ulipristal acetato non è cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Mannitolo
Croscarmellosa sodica
Talco
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/PVC/PE/PVDC o Al/PVC/PVDC.
Confezione da 28, 30 e 84 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2012

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG/MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTO**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTO

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Cenexi
17, Rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio del medicinale in ciascuno degli Stati Membri, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del materiale informativo con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'AIC deve assicurare che, al momento del lancio e successivamente, tutti i medici che prescrivono Esmya e i patologi che analizzano campioni provenienti da pazienti trattate con Esmya, nonché le pazienti trattate con Esmya, ricevano il materiale informativo.

Il materiale informativo consisterà di quanto segue:

- Materiale informativo per i prescrittori (ginecologi) contenente:
 - Lettera di presentazione
 - RCP
 - Guida alla prescrizione di Esmya per i medici
- Materiale informativo per i patologi contenente:
 - Guida per i patologi
 - Chiave USB o CD-ROM con immagini digitali di campioni (libreria digitale con immagini ad alta risoluzione).
 - RCP
- Materiale informativo per le pazienti contenente:
 - Scheda paziente

Il materiale informativo dovrà comprendere i seguenti elementi essenziali:

Guida alla prescrizione per i medici

- Raccomandazioni dettagliate sulla gestione dell'ispessimento endometriale.
- Avvertenza sugli effetti di ulipristal acetato sull'endometrio.
- La necessità di informare il patologo che le pazienti sono state trattate con Esmya in caso di invio di campioni biotici/chirurgici per l'analisi.
- Le indicazioni.
- La posologia: una compressa da 5 mg una volta al giorno per cicli di trattamento di massimo 3 mesi ciascuno. I trattamenti devono iniziare solo quando si è verificata la mestruazione: il primo ciclo di trattamento deve iniziare durante la prima settimana della mestruazione e i cicli successivi devono iniziare il prima possibile durante la prima settimana della seconda mestruazione successiva al completamento del precedente ciclo di trattamento. Il medico curante deve spiegare alla paziente che è necessario rispettare gli intervalli di sospensione del trattamento.
- Le controindicazioni relative a gravidanza e allattamento, sanguinamento genitale di eziologia sconosciuta o per ragioni diverse dai fibromi uterini, e carcinoma uterino, della cervice, ovarico o mammario, nonché patologia epatica sottostante.
- L'assenza di dati sulla sicurezza per l'endometrio del trattamento continuo superiore ai 3 mesi.
- La necessità di sottoporre a indagine secondo la pratica clinica abituale la persistenza di ispessimento endometriale in seguito all'interruzione del trattamento e alla ripresa delle mestruazioni, al fine di escludere altre patologie sottostanti.
- La raccomandazione di controlli periodici per monitorare l'endometrio in caso di trattamento ripetuto intermittente, comprendente un'ecografia annuale da eseguire dopo la ripresa delle mestruazioni durante il periodo di sospensione del trattamento. Se si osserva un ispessimento dell'endometrio che persiste dopo la ripresa delle mestruazioni durante i periodi di sospensione del trattamento o per oltre 3 mesi dopo il termine dei cicli di trattamento e/o si osserva un profilo di sanguinamento alterato, si devono eseguire indagini comprendenti la biopsia endometriale per escludere altre patologie sottostanti, compresa la neoplasia maligna endometriale.
- Test della funzionalità epatica al basale sono richiesti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni nuovo ciclo di trattamento.

- Le pazienti con alanina transaminasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 2 x ULN (isolate o in combinazione con bilirubina > 2 x ULN) non devono essere trattate.
- La funzionalità epatica deve essere monitorata mensilmente durante i primi 2 cicli di trattamento, e in seguito quando clinicamente indicato.
- Il trattamento deve essere interrotto se la paziente sviluppa ALT o AST > 3 x ULN.
- Qualora durante il trattamento una paziente mostri segni o sintomi compatibili con danno epatico, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere sottoposta immediatamente ad analisi e i tests di funzionalità epatica effettuati.
- Inoltre, i tests epatici devono essere eseguiti entro 2 - 4 settimane dall'interruzione del trattamento.

Materiale informativo per i patologi

- Principali effetti di Esmya sulle alterazioni associate a modulatori del recettore del progesterone (PAEC) e differenze rispetto agli effetti degli estrogeni senza opposizione.
- La diagnosi differenziale tra PAEC, estrogeni senza opposizione e iperplasia endometriale.

Scheda paziente

- Informare le pazienti delle potenziali reazioni avverse correlate al fegato che potrebbero essere causate dall'uso di Esmya.
- Informare le pazienti della necessità di avvertire il medico di eventuali problemi epatici che potrebbero avere.
- Informare le pazienti di non prendere Esmya in caso di problemi epatici.
- Informare le pazienti della necessità di monitorare la funzionalità epatica prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento, mensilmente durante il trattamento ed entro qualche settimana dall'interruzione del trattamento.
- Informare le pazienti dei sintomi e dei segni di possibile danno epatico, in modo che siano consapevoli delle situazioni in cui devono interrompere il trattamento e rivolgersi tempestivamente a un medico.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esmya 5 mg compresse
Ulipristal acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse
30 compresse
84 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARI(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Esmya

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esmya 5 mg compresse
Ulipristal acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

ESMYA COMPRESSE 5 mg

SCHEDA PAZIENTE

COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE IL MEDICINALE?

Esmya può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Un possibile effetto indesiderato è un danno grave al fegato.

Questa scheda contiene informazioni sulle analisi del sangue che dovrà effettuare durante il trattamento e su ciò che deve fare in caso di effetti indesiderati relativi al fegato.

Non prenda Esmya se ha problemi al fegato. Parli con il suo medico se sa di avere problemi al fegato o se ha dei dubbi sulle condizioni del fegato.

COSA DEVE FARE PRIMA, DURANTE E DOPO IL TRATTAMENTO?

Sottoporsi regolarmente ad analisi del sangue

E' necessario sottoporsi ad analisi del sangue prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento, per verificare le condizioni del fegato. Seconda Sulla base dei risultati di queste analisi, il medico deciderà se il trattamento con Esmya è adatto a lei.

Durante il trattamento con Esmya, il medico effettuerà regolarmente delle analisi del sangue per controllare la funzionalità del fegato. Questi test devono essere eseguiti ogni mese, nonché qualche settimana dopo aver terminato un ciclo di trattamento (vedere il programma seguente). Queste analisi del sangue consentiranno al medico di sapere come funziona il suo fegato e sono essenziali per il monitoraggio del trattamento.

LA TABELLA SEGUENTE ELENCA LE ANALISI DEL SANGUE CUI DEVE SOTTOPORSI:

	DATA
1° TEST (prima dell'inizio del trattamento)	
Inizio del trattamento	
2° TEST (4 settimane dopo l'inizio del trattamento)	
3° TEST (8 settimane dopo l'inizio del trattamento)	
4° TEST (12 settimane dopo l'inizio del trattamento)	
5° TEST (2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Esmya)	

SEGNI E SINTOMI DI POSSIBILI PROBLEMI AL FEGATO

Interrompa il trattamento e si rivolga subito a un medico se osserva uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi:

- stanchezza, forte affaticamento
- pelle/occhi gialli
- urine scure

- dolore alla parte superiore destra dell'addome
- prurito
- nausea (malessere)
- vomito

Il medico deve controllare immediatamente le condizioni del fegato e deciderà se lei può proseguire il trattamento.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Esmya 5 mg compresse

Ulipristal acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Esmya e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Esmya
3. Come prendere Esmya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Esmya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Esmya e a cosa serve

Esmya contiene la sostanza attiva ulipristal acetato. È usato per curare i sintomi, da moderati a gravi, dei fibromi uterini (chiamati anche miomi), ovvero tumori benigni dell'utero.

Esmya è usato in donne adulte (sopra i 18 anni di età) che non hanno raggiunto la menopausa.

In alcune donne, i fibromi uterini possono causare un sanguinamento mestruale ("mestruazioni") abbondante, dolore pelvico (fastidio al basso ventre) e premere sugli altri organi.

Questo medicinale agisce modificando l'attività del progesterone, un ormone presente naturalmente nell'organismo. È usato prima di un intervento di rimozione di fibromi oppure per il trattamento a lungo termine di fibromi per ridurre le loro dimensioni, bloccare o ridurre il sanguinamento e aumentare il livello di globuli rossi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Esmya

Deve sapere che la maggior parte delle donne non hanno sanguinamento mestruale (mestruazioni) durante il trattamento e in seguito per qualche settimana.

Non prenda Esmya

- se è allergica all'ulipristal acetato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Esmya (elencati nel paragrafo 6);
- se ha una patologia epatica sottostante;
- se è incinta o se sta allattando;
- se presenta sanguinamento vaginale non causato da fibromi uterini;
- se ha un tumore dell'utero, della cervice (il collo dell'utero), delle ovaie o del seno.

Avvertenze e precauzioni

- Prima di iniziare il trattamento con Esmya, sarà sottoposta ad analisi del sangue per verificare la funzionalità del fegato. Sulla base dei risultati di queste analisi, il medico deciderà se il trattamento con Esmya è adatto a lei. Questi test saranno ripetuti ogni mese per i primi 2 cicli di

trattamento. Per i cicli di trattamento successivi, le condizioni del fegato saranno controllate una volta prima di ogni nuovo ciclo di trattamento e se dovesse riscontrare i sintomi descritti di seguito. Inoltre, deve essere effettuato un ulteriore controllo del fegato 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Qualora durante il trattamento riscontri qualsiasi segno relativo al fegato, come sensazione di malessere (nausea o vomito), stanchezza, forte affaticamento, ittero (ingiallimento di occhi o pelle), urine scure, prurito o dolore alla parte alta dell'addome, interrompa il trattamento e si rivolga immediatamente a un medico, che controllerà la funzionalità del fegato e deciderà se può proseguire il trattamento.

- Se sta prendendo un contraccettivo ormonale (ad esempio la pillola anticoncezionale) (vedere "Altri medicinali ed Esmya"), deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo a barriera affidabile (come il preservativo) mentre prende Esmya.
- Se ha una malattia del fegato o dei reni, informi il medico o il farmacista prima di prendere Esmya.
- Se soffre di asma grave, Esmya può non essere adatto a lei. Ne discuta con il medico.

Il trattamento con Esmya provoca generalmente una riduzione significativa del sanguinamento mestruale (mestruazioni) o può addirittura bloccarlo entro i primi 10 giorni di trattamento. Se però continua ad avere un sanguinamento eccessivo, informi il medico.

Generalmente le mestruazioni riprenderanno entro 4 settimane dalla fine del trattamento con Esmya. Il rivestimento dell'utero può ispessirsi o modificarsi in conseguenza del trattamento con Esmya. Queste modifiche scompaiono dopo la fine del trattamento e la ripresa delle mestruazioni.

Bambini e adolescenti

I bambini di età inferiore a 18 anni non devono prendere Esmya, poiché la sicurezza e l'efficacia di ulipristal acetato in questa fascia di età non sono state stabilite.

Altri medicinali e Esmya

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito, lo comunichi al medico o farmacista, perché questi medicinali possono interagire con Esmya:

- Alcuni medicinali usati nel trattamento di problemi al cuore (ad es. digossina).
- Alcuni medicinali usati per prevenire ictus e coaguli di sangue (ad es. dabigatran etesilato).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'epilessia (ad es. fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, primidone).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'infezione da HIV (ad es. ritonavir, efavirenz, nevirapina).
- Medicinali usati nel trattamento di alcune infezioni batteriche (ad es. rifampicina, telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifabutina).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento di infezioni fungine (ad es. chetoconazolo (a eccezione dello shampoo), itraconazolo).
- Rimedi a base di piante medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), usata nella cura della depressione o dell'ansia.
- Alcuni medicinali usati nel trattamento della depressione (ad es. nefazodone).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'ipertensione (ad es. verapamil).

È probabile che Esmya riduca l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali. È inoltre probabile che i contraccettivi ormonali e i progestinici (ad es. noretindrone o levonorgestrel) riducano l'efficacia di Esmya. Di conseguenza, i contraccettivi ormonali non sono raccomandati e lei deve usare un metodo contraccettivo alternativo a barriera affidabile, come il preservativo, durante il trattamento con Esmya.

Esmya con cibi e bevande

Deve evitare di bere succo di pompelmo durante il trattamento con Esmya.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non prenda Esmya se è in gravidanza. Il trattamento durante la gravidanza può influire sul suo andamento (non sappiamo se Esmya possa provocare danni al feto o causare un aborto). Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Esmya, deve smettere subito di prendere Esmya e contattare il suo medico o il farmacista.

È probabile che Esmya riduca l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali (vedere "Altri medicinali ed Esmya"). Esmya è escreto nel latte materno. Non deve quindi allattare mentre prende Esmya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Esmya può causare capogiri lievi (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"). Se avverte questi sintomi non guidi e non usi macchinari.

3. Come prendere Esmya

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 5 mg al giorno per cicli di trattamento di massimo 3 mesi ciascuno. Se le sono stati prescritti diversi cicli di trattamento di 3 mesi con Esmya, deve iniziare ciascun ciclo il prima possibile durante il secondo ciclo mestruale successivo al completamento del precedente trattamento.

Deve sempre iniziare a prendere Esmya nella prima settimana del ciclo mestruale.

La compressa deve essere inghiottita con acqua e può essere presa con o senza cibo.

Se prende più Esmya di quanto deve

L'esperienza sull'assunzione di diverse dosi di Esmya in una sola volta è limitata. Non sono stati segnalati gravi effetti dannosi in caso di assunzione concomitante di più dosi di questo medicinale. Tuttavia, se prende più Esmya di quanto deve, si raccomanda di consultare il medico o il farmacista al riguardo.

Se dimentica di prendere Esmya

Se dimentica una dose che doveva prendere meno di 12 ore prima, la prenda non appena se ne sarà accorta. Se sono trascorse più di 12 ore, salti la dose persa e prenda una sola compressa, come d'abitudine. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Esmya

Esmya deve essere assunto giornalmente durante cicli di trattamento di massimo 3 mesi. Durante ciascun ciclo di trattamento non smetta di prendere le compresse senza il consiglio del medico, anche se si sente meglio, poiché i sintomi possono ripresentarsi in seguito.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'uso di Esmya e si rivolga immediatamente a un medico se riscontra uno qualsiasi dei

seguenti sintomi:

- gonfiore del volto, della lingua o della gola; difficoltà a deglutire; orticaria e difficoltà respiratoria. Questi sono possibili sintomi di angioedema (frequenza non nota).
- nausea o vomito, forte affaticamento, ittero (ingiallimento di occhi o pelle), urine scure, prurito o dolore alla parte alta dell'addome. Questi sintomi possono essere segni di danno epatico (frequenza non nota). Vedere anche il paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni.

Effetti indesiderati molto comuni (che riguardano più di 1 persona su 10):

- riduzione o assenza di sanguinamento mestruale (amenorrea)
- ispessimento del rivestimento dell'utero (ispessimento dell'endometrio).

Effetti indesiderati comuni (che riguardano fino a 1 persona su 10):

- cefalea
- sensazione di capogiro (vertigine)
- mal di stomaco, malessere (nausea)
- acne
- dolore ai muscoli e alle ossa (muscoloscheletrico)
- sacca di liquido nelle ovaie (cisti ovarica), tensione/dolore al seno, dolore al basso ventre (pelvico)
- vampate di calore
- stanchezza (affaticamento)
- aumento di peso.

Effetti indesiderati non comuni (che riguardano fino a 1 persona su 100):

- allergia al farmaco
- ansia
- oscillazioni dell'umore
- capogiri
- secchezza della bocca, costipazione
- perdita di capelli, cute secca, aumento della sudorazione
- mal di schiena
- perdita di urine
- sanguinamento dell'utero (emorragia uterina), perdite vaginali, sanguinamento vaginale anomalo, fastidio al seno
- gonfiore dovuto a ritenzione idrica (edema)
- stanchezza estrema (astenia)
- aumento del colesterolo nel sangue rilevato con le analisi, aumento dei grassi nel sangue (trigliceridi) rilevato con le analisi.

Effetti indesiderati rari (che riguardano fino a 1 persona su 1.000):

- sangue dal naso
- indigestione, gonfiore
- rottura di sacca di liquido nelle ovaie (rottura di cisti ovarica)
- gonfiore del seno.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Esmya

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.” La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Tenere il blister nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Esmya

- Il principio attivo è ulipristal acetato. Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, mannitolo, croscarmellosio sodico, talco e magnesio stearato.

Descrizione dell’aspetto di Esmya e contenuto della confezione

Esmya è una compressa rotonda ricurva di 7 mm di colore bianco-biancastro, con la scritta “ES5” impressa su un lato.

È disponibile in blister Al/PVC/PE/PVDC in scatole di cartone contenenti 28, 30 e 84 compresse o in blister Al/PVC/PVDC in scatole di cartone contenenti 28 e 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

Produttore

Cenexi

17, rue de Pontoise

F-95520 Osny

Francia

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>