

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esmya 5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ulipristal acetat 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimat rotund biconvex de 7 mm, de culoare albă până la aproape albă, având imprimat „ES5” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ulipristal acetat este indicat pentru un ciclu de tratament preoperator al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte aflate la vârsta fertilă.

Ulipristal acetat este indicat pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte aflate la vârsta fertilă, care nu sunt eligibile pentru o intervenție chirurgicală.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Esmya trebuie inițiat și monitorizat de medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul fibroamelor uterine.

Doze

Tratamentul constă într-un singur comprimat de 5 mg care se administrează o dată pe zi în cicluri de tratament de până la 3 luni fiecare. Comprimatele se pot administra cu sau fără alimente.

Tratamentele trebuie inițiate doar în momentul apariției menstruației:

- Primul ciclu de tratament trebuie să înceapă în timpul primei săptămâni de menstruație.
- Ciclurile de repetare a tratamentului trebuie inițiate, cel mai devreme, în timpul primei săptămâni a celei de-a doua menstruații de după încheierea ciclului de tratament anterior.

Medicul curant trebuie să explice pacientei cerința privind intervalele fără tratament.

Tratamentul intermitent repetat a fost studiat timp de până la 4 cicluri de tratament intermitente.

Dacă o pacientă omite o doză, aceasta trebuie să ia ulipristal acetat cât mai curând posibil. Dacă doza a fost omisă mai mult de 12 ore, pacienta nu trebuie să mai ia doza omisă, ci trebuie să reia pur și simplu graficul de dozare obișnuit.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată. În absența unor studii specifice, ulipristal acetat nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală severă, cu excepția cazului în care pacienta este atent monitorizată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Ulipristal acetat nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea ulipristal acetat au fost stabilite doar la femei cu vârsta de 18 ani și peste.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea.

Hemoragie genitală de etiologie necunoscută sau din alte cauze decât fibroamele uterine.

Cancer uterin, cervical, ovarian sau mamar.

Tulburare hepatică preexistentă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ulipristal acetat trebuie prescris doar în urma unui diagnostic atent. Posibilitatea unei sarcini trebuie înlăturată înaintea tratamentului. Dacă se suspectează sarcina înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament, trebuie efectuat un test de sarcină.

Contracepție

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a contraceptivelor orale care conțin doar progestativ, a unui dispozitiv intrauterin cu eliberare de progestativ sau a unor contraceptive orale combinate (vezi pct. 4.5). Deși majoritatea femeilor care iau o doză terapeutică de ulipristal acetat prezintă anovulație, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive nehormonale în timpul tratamentului.

Modificări endometriale

Ulipristal acetat are o acțiune farmacodinamică specifică asupra endometrului:

Pot fi observate modificări ale histologiei endometrului la pacientele tratate cu ulipristal acetat.

Aceste modificări sunt reversibile după încetarea tratamentului.

Aceste modificări histologice poartă denumirea de „modificări endometriale asociate modulatorilor receptorilor de progesteron” (PAEC) și nu trebuie confundate cu hiperplazia endometrială (vezi pct. 4.8 și 5.1).

În plus, se poate produce creșterea reversibilă a grosimii endometrului în timpul tratamentului.

În cazul tratamentului intermitent repetat, se recomandă monitorizarea periodică a endometrului. Aceasta include efectuarea unei ecografii anuale după reluarea menstruației în perioada fără tratament.

Dacă se observă îngroșare endometrială care persistă după revenirea menstruației în perioadele fără tratament sau mai mult de 3 luni de la sfârșitul ciclurilor de tratament și/sau se observă un tipar modificat al hemoragiilor (vezi pct. „Tiparul hemoragiilor” de mai jos), trebuie efectuate investigații, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.

În caz de hiperplazie (fără atipie), se va recomanda monitorizarea conform practicilor clinice obișnuite (de exemplu, un control de monitorizare după 3 luni). În caz de hiperplazie atipică, trebuie efectuate investigațiile și abordarea terapeutică conform practicilor clinice obișnuite.

Ciclurile de tratament nu trebuie să depășească fiecare 3 luni, deoarece riscul unui impact negativ asupra endometrului este necunoscut dacă se continuă tratamentul fără întrerupere.

Tiparul hemoragiilor

Pacientele trebuie informate că tratamentul cu ulipristal acetat conduce, de obicei, la o reducere semnificativă a pierderilor de sânge menstrual sau la amenoree în primele 10 zile de tratament. În

cazul în care sângerarea excesivă persistă, pacientele trebuie să își anunțe medicul. Ciclurile menstruale revin, în general, în decurs de 4 săptămâni de la sfârșitul fiecărui ciclu de tratament. Dacă, în timpul tratamentului intermitent repetat, după reducerea inițială a sângerării sau amenoree, apare un tipar modificat persistent sau neașteptat al hemoragiilor, cum ar fi sângerări intermenstruale, trebuie efectuate investigații ale endometriului, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.

Tratamentul intermitent repetat a fost studiat timp de până la 4 cicluri de tratament intermitente.

Insuficiență renală

Nu se preconizează că insuficiența renală va modifica semnificativ eliminarea ulipristal acetat. În absența unor studii specifice, ulipristal acetat nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală severă, cu excepția cazului în care pacienta este atent monitorizată (vezi pct. 4.2).

Leziune hepatică

În cadrul experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de leziuni hepatice și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. Tratamentul nu trebuie inițiat în cazul în care valorile transaminazelor (alanin-transaminază (ALT) sau aspartat-aminotransferază (AST)) depășesc 2 x LSVN (izolat sau în combinație cu bilirubinemie >2 x LSVN). Pe parcursul tratamentului trebuie efectuate lunar teste ale funcției hepatice, în timpul primelor 2 cicluri de tratament. Pentru ciclurile suplimentare de tratament, funcția hepatică trebuie testată o dată înainte de fiecare ciclu nou de tratament și în cazul în care acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

În cazul în care o pacientă prezintă semne sau simptome asociate cu leziunile hepatice (oboseală, astenie, greață, vărsături, durere în hipocondrul drept, anorexie, icter) pe parcursul tratamentului, acesta trebuie oprit, iar pacienta trebuie supusă imediat unor investigații și trebuie efectuate teste ale funcției hepatice.

Pacientele care pe parcursul tratamentului prezintă valori ale transaminazelor (ALT sau AST) de > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, trebuie să înceteze tratamentul și să fie atent monitorizate.

De asemenea, se recomandă efectuarea unor analize hepatice la 2-4 săptămâni după încetarea tratamentului.

Tratamente concomitente

Administrarea concomitentă a inhibitorilor moderați (de exemplu, eritromicină, suc de grepfrut, verapamil) sau puternici (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, nefazodonă, itraconazol, telitromicină, claritromicină) ai CYP3A4 cu ulipristal acetat nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de ulipristal acetat și inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fosfenitoină, fenobarbital, primidonă, sunătoare, efavirenz, nevirapină, utilizarea pe termen lung a ritonavirului) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Paciente cu astm bronșic

Nu se recomandă utilizarea la femei cu astm bronșic sever, controlat insuficient prin tratament cu glucocorticoizi cu administrare orală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a influența acțiunea ulipristal acetat:

Contraceptive hormonale

Ulipristal acetat are o structură steroică și acționează ca un modulator selectiv al receptorilor de progesteron cu efecte preponderent inhibitoare asupra receptorului de progesteron. Astfel, contraceptivele hormonale și progestativii pot reduce eficacitatea ulipristal acetat prin acțiunea

competitivă asupra receptorului de progesteron. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a medicamentelor care conțin progestativ (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Inhibitori ai CYP3A4

În urma administrării inhibitorului moderat al CYP3A4 propionat de eritromicină (500 mg de două ori pe zi timp de 9 zile) la voluntari sănătoși de sex feminin, valorile C_{max} și ASC ale ulipristal acetat au crescut de 1,2 și, respectiv, 2,9 ori; ASC a metabolitului activ al ulipristal acetat a crescut de 1,5 ori, în timp ce C_{max} a metabolitului activ a scăzut (modificare de 0,52 ori).

În urma administrării inhibitorului puternic al CYP3A4 ketoconazol (400 mg o dată pe zi timp de 7 zile) la voluntari sănătoși de sex feminin, valorile C_{max} și ASC ale ulipristal acetat au crescut de 2 și respectiv, de 5,9 ori; valoarea ASC a metabolitului activ al ulipristal acetat a crescut de 2,4 ori, în timp ce valoarea C_{max} a metabolitului activ a scăzut (modificare de 0,53 ori).

Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru administrarea de ulipristal acetat la pacientele tratate concomitent cu inhibitori slabi ai CYP3A4. Administrarea concomitentă a inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 cu ulipristal acetat nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inductori ai CYP3A4

Administrarea puternicului inductor al CYP3A4 rifampicină (300 mg de două ori pe zi timp de 9 zile) la voluntari sănătoși de sex feminin a scăzut semnificativ valorile C_{max} și ASC ale ulipristal acetat și ale metabolitului său activ cu 90% sau mai mult și a redus timpul de înjumătățire al ulipristal acetat de 2,2 ori, corespunzând unei reduceri de aproximativ 10 ori a expunerii la ulipristal acetat. Utilizarea concomitentă de ulipristal acetat și inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fosfenitoină, fenobarbital, primidonă, sunătoare, efavirenz, nevirapină, utilizarea pe termen lung a ritonavirului) nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care afectează pH-ul gastric

Administrarea de ulipristal acetat (comprimatul de 10 mg) concomitent cu inhibitorul pompei de protoni esomeprazol (20 mg zilnic timp de 6 zile) a determinat scăderea cu circa 65% a C_{max} medii, întârzierea T_{max} (de la o valoare medie de 0,75 ore la 1,0 ore) și creșterea cu 13% a ASC medii. Acest efect al medicamentelor care măresc pH-ul gastric nu se preconizează a prezenta relevanță clinică pentru administrarea zilnică a comprimatelor de ulipristal acetat.

Potențialul ulipristalului acetat de a influența acțiunea altor medicamente:

Contraceptive hormonale

Ulipristal acetat poate interfera cu acțiunea contraceptivelor hormonale (medicamente care conțin doar progestativi, dispozitive cu eliberare de progestativi sau contraceptive orale combinate) și a progestativilor administrați din alte motive. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a medicamentelor care conțin progestativi (vezi pct. 4.4 și 4.6). Medicamentele care conțin progestativ nu trebuie luate la mai puțin de 12 zile după încetarea tratamentului cu ulipristal acetat.

Substraturi ale P-gp

Datele *in vitro* indică faptul că ulipristal acetat poate fi un inhibitor al P-gp la concentrații clinic relevante în peretele gastro-intestinal în timpul absorbției. Administrarea simultană a ulipristal acetat și a unui substrat al P-gp nu a fost studiată și nu poate fi exclusă o interacțiune. Rezultatele *in vivo* arată că ulipristal acetat (administrat sub formă de comprimat unic de 10 mg) cu 1,5 ore înaintea de administrarea substratului P-gp fexofenadină (60 mg) nu are efecte relevante clinic asupra farmacocineticii fexofenadinei. Se recomandă, prin urmare, ca administrarea concomitentă a ulipristal acetat și a substraturilor P-gp (de exemplu, dabigatran etexilat, digoxină, fexofenadină) să fie separată în timp cu cel puțin 1,5 ore.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la femei

Există probabilitatea ca ulipristal acetat să interacționeze defavorabil cu medicamentele care conțin doar progestativ, dispozitivele cu eliberare de progestativ sau contraceptivele orale combinate; prin urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă. Deși majoritatea femeilor care iau o doză terapeutică de ulipristal acetat prezintă anovulație, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive ne hormonale în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Ulipristal acetat este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Nu există sau există un volum limitat de date privind utilizarea ulipristal acetat la femeile gravide. Deși nu a fost observat potențial teratogen, datele obținute la animale sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele toxicologice disponibile de la animale au indicat excreția în lapte a ulipristal acetat (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Ulipristal acetat se excretă în laptele matern la om. Efectul asupra nou-născuților/sugarilor nu a fost studiat. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Ulipristal acetat este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Fertilitatea

Majoritatea femeilor care iau o doză terapeutică de ulipristal acetat prezintă anovulație, cu toate acestea, nivelul de fertilitate în timpul administrării mai multor doze de ulipristal acetat nu a fost studiat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ulipristal acetat are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece s-a observat o ușoară amețelă după administrarea ulipristal acetat.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța ulipristal acetat a fost evaluată la 1053 de femei cu fibroame uterine tratate cu 5 mg sau 10 mg de ulipristal acetat în studii de fază III. Cea mai frecventă constatare în studiile clinice a fost amenoreea (79,2%), care este considerată un efect dezirabil pentru pacienți (vezi pct. 4.4).

Bufoarile au reprezentat cea mai frecventă reacție adversă. În marea lor majoritate, reacțiile adverse au fost ușoare și moderate (95,0%), nu au condus la întreruperea administrării medicamentului (98,0%) și s-au remis spontan.

Dintre aceste 1053 de femei, siguranța ciclurilor de tratament intermitente repetate (fiecare limitat la 3 luni) a fost evaluată la 551 femei cu fibroame uterine tratate cu 5 sau 10 mg ulipristal acetat în cadrul a două studii de fază III (incluzând 446 de femei expuse la patru cicluri de tratament intermitente, din care 53 au fost expuse la opt cicluri de tratament intermitente), demonstrându-se un profil de siguranță similar cu cel observat pentru un singur ciclu de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza datelor comasate din patru studii de fază III la pacienți cu fibroame uterine tratate timp de 3 luni, au fost raportate următoarele reacții adverse. Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență, pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse în timpul ciclului I de tratament				Cu frecvență necunoscută
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate la medicament*		
Tulburări psihice			Anxietate Tulburări emoționale		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee*	Amețeală		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Epistaxis	
Tulburări gastro-intestinale		Dureri abdominale Greață	Xerostomie Constipație	Dispepsie Flatulență	
Tulburări hepatobiliare					Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	Alopecie** Xerodermie Hiperhidroză		Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculo-scheletice	Dorsalgii		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Amenoree Îngroșare a endometrului*	Bufeuri* Durere pelvină Chist ovarian* Sensibilitate/durere la nivel mamar	Hemoragie uterină* Metrorație Secreții genitale Disconfort mamar	Rupere a chisturilor ovariene* Umflare a sânilor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Edem Astenie		
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	Creșterea nivelului de colesterol plasmatic Creșterea valorilor trigliceridelor plasmatic		

* vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

** Termenul literal „cădere ușoară a părului” a fost codificat cu termenul „alopecie”.

La compararea ciclurilor de tratament repetate, rata generală a reacțiilor adverse a fost mai puțin frecventă în cadrul ciclurilor de tratament ulterioare decât în timpul primului ciclu și fiecare reacție

adversă a fost mai puțin frecventă sau a rămas în aceeași categorie de frecvență (cu excepția dispepsiei, care a fost clasificată drept mai puțin frecventă în ciclul 3 de tratament pe baza incidenței la o pacientă).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Îngroșarea endometrului

La 10-15% din paciente, s-a observat îngroșarea endometrului (> 16 mm pe ecografie sau RMN la sfârșitul tratamentului) în asocieri cu ulipristal acetat până la sfârșitul primului ciclu de tratament cu durată de 3 luni. În cadrul ciclurilor de tratament ulterioare, îngroșarea endometrului a fost observată mai puțin frecvent (4,9% și 3,5% din paciente până la sfârșitul celui de-al doilea și, respectiv, al celui de-al patrulea ciclu de tratament). Îngroșarea endometrului se remite la încetarea tratamentului și reluarea ciclurilor menstruale.

În plus, modificările reversibile ale endometrului poartă denumirea de PAEC și sunt diferite de hiperplazia endometrială. Dacă se trimit specimene de biopsie endometrială sau din cadrul histerectomiei pentru examinare histologică, patologul trebuie informat că pacienta a luat ulipristal acetat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Bufeuri

Bufeurile au fost raportate de 8,1% din paciente, dar ratele incidenței au variat de la un studiu la altul. În studiul controlat prin comparator activ, ratele au fost de 24% (10,5% moderate sau severe) pentru pacientele tratate cu ulipristal acetat și de 60,4% (39,6% moderate sau severe) pentru pacientele tratate cu leuprorelină. În studiul controlat prin placebo, rata bufeurilor a fost de 1,0% pentru ulipristal acetat și de 0% pentru placebo. În primul ciclu de tratament cu durată de 3 luni din cele două studii de fază III pe termen lung, frecvența a fost de 5,3% și, respectiv, 5,8% pentru ulipristal acetat.

Hipersensibilitate la medicament

Simptome de hipersensibilitate la medicament, precum edem generalizat, prurit, erupție cutanată tranzitorie, umflare a feței sau urticarie au fost raportate de 0,4 % din pacientele din studii de fază III.

Cefalee

A fost raportată cefalee de intensitate mică sau moderată la 5,8% din paciente.

Chist ovarian

Au fost observate chisturi ovariene funcționale în timpul și după încheierea tratamentului la 1,0% din paciente, care s-au remis spontan în majoritatea cazurilor în decurs de câteva săptămâni.

Hemoragie uterină

Pacientele cu sângerări menstruale abundente din cauza fibroamelor uterine prezintă riscul de sângerare excesivă, ceea ce poate necesita intervenție chirurgicală. Au fost raportate câteva cazuri în timpul tratamentului cu ulipristal acetat sau în decurs de 2-3 luni de la încetarea tratamentului cu ulipristal acetat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența în ceea ce privește supradozajul cu ulipristal acetat este limitată.

Doze unice de până la 200 mg și doze zilnice de 50 mg timp de 10 zile consecutive au fost administrate unui număr limitat de subiecți și nu au fost raportate reacții adverse severe sau grave.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, modulatori ai receptorilor de progesteron. Codul ATC: G03XB02.

Ulipristal acetat este un modulator selectiv sintetic al receptorilor de progesteron, activ pe cale orală, caracterizat printr-un efect parțial antagonist asupra progesteronului cu specificitate de țesut.

Mecanism de acțiune

Ulipristal acetat exercită un efect direct asupra endometrului.

Ulipristal acetat exercită o acțiune directă asupra fibroamelor, reducând mărimea acestora prin inhibarea proliferării celulare și inducerea apoptozei.

Efecte farmacodinamice

Endometru

La inițierea administrării zilnice a unei doze de 5 mg în timpul unui ciclu menstrual, majoritatea subiecților (incluzând pacientele cu miom) își încheie prima menstruație, dar nu vor mai avea o altă menstruație până după încetarea tratamentului. La încetarea tratamentului cu ulipristal acetat, ciclul menstrual se reia, în general, în decurs de 4 săptămâni.

Acțiunea directă asupra endometrului determină modificări histologice specifice clasei denumite PAEC. În mod normal, aspectul histologic prezintă un epiteliu inactiv și slab proliferativ asociat cu o creștere stromală și epitelială asimetrică, având ca rezultat glande proeminente, dilatate chistic, cu efecte epiteliale combinate secundare estrogenului (mitotice) și progestativului (secretorii). Astfel de caracteristici au fost observate la aproximativ 60% din pacientele tratate cu ulipristal acetat timp de 3 luni. Aceste modificări sunt reversibile după încetarea tratamentului. Ele nu trebuie confundate cu hiperplazia endometrială.

Aproximativ 5% din pacientele aflate la vârsta fertilă care prezintă sângerări menstruale abundente au o grosime a endometrului mai mare de 16 mm. La aproximativ 10-15% din pacientele tratate cu ulipristal acetat endometrul se poate îngroșa (> 16 mm) în timpul primului ciclu de tratament cu durată de 3 luni. În cazul unor cicluri de tratament repetate, îngroșarea endometrului a fost observată mai puțin frecvent (4,9% din paciente după cel de-al doilea ciclu de tratament și 3,5% după cel de-al patrulea ciclu de tratament). Această îngroșare dispăre după întreruperea tratamentului și reluarea menstruației. Dacă îngroșarea endometrială persistă după revenirea menstruației în perioadele fără tratament sau mai mult de 3 luni de la sfârșitul ciclurilor de tratament, este posibil să necesite investigație conform practicilor clinice obișnuite, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente.

Hipofiză

O doză zilnică de ulipristal acetat de 5 mg inhibă ovulația la majoritatea pacientelor, lucru indicat de nivelurile de progesteron menținute la aproximativ 0,3 ng/ml.

O doză zilnică de ulipristal acetat de 5 mg conduce la supresia parțială a nivelurilor de FSH, dar nivelurile serice de estradiol sunt menținute în intervalul folicular mediu la majoritatea pacientelor și sunt similare nivelurilor înregistrate de pacientele care au primit placebo.

Ulipristal acetat nu afectează nivelurile serice de TSH, ACTH sau prolactină.

Eficacitate și siguranță clinică

Utilizare preoperatorie:

Eficacitatea dozelor fixe de ulipristal acetat de 5 mg și 10 mg administrate o dată pe zi a fost evaluată în două studii de fază 3 randomizate, dublu-orb, cu durata de 13 săptămâni, în care au fost recrutate paciente cu sângerări menstruale extrem de abundente asociate fibroamelor uterine. Studiul 1 a fost un studiu dublu-orb, controlat prin placebo. Era necesar ca pacientele din acest studiu să prezinte anemie la intrarea în studiu ($Hb < 10,2$ g/dl) și toate urmau să primească fier pe cale orală 80 mg Fe^{++} pe lângă medicamentul de studiu. Studiul 2 a inclus comparatorul activ leuprorelină 3,75 mg administrat o dată pe lună prin injecție intramusculară. În studiul 2, s-a utilizat o metodă de dublă mascare a medicației pentru menținerea regimului orb. În ambele studii, pierderile de sânge menstrual au fost evaluate pe baza Graficului de evaluare a hemoragiei (PBAC). Se consideră că un PBAC > 100 în primele 8 zile ale ciclului menstrual reprezintă o pierdere excesivă de sânge menstrual.

În studiul 1, a fost observată o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește reducerea pierderilor de sânge menstrual în favoarea pacientelor tratate cu ulipristal acetat comparativ cu placebo (a se vedea Tabelul 1 de mai jos), care a determinat o corectare mai rapidă și mai eficientă a anemiei decât fierul administrat în monoterapie. De asemenea, pacientele tratate cu ulipristal acetat au prezentat o reducere mai importantă a mărimii miomului, pe baza evaluării prin RMN.

În studiul 2, reducerea pierderilor de sânge menstrual a fost comparabilă pentru pacientele tratate cu ulipristal acetat și cele tratate cu agonistul hormonilor de eliberare a gonadotrofinei (leuprorelina). La majoritatea pacientelor tratate cu ulipristal acetat, sângerarea a încetat în prima săptămână de tratament (amenoree).

Dimensiunea celor mai mari trei miomuri a fost evaluată ecografic la sfârșitul tratamentului (săptămâna 13) și timp de încă 25 de săptămâni fără tratament la pacientele la care nu s-a efectuat histerectomie sau miomectomie. Reducerea mărimii miomului s-a menținut, în general, în timpul acestei perioade de urmărire la pacientele tratate inițial cu ulipristal acetat, dar la pacientele tratate cu leuprorelină a avut loc, în mică măsură, o reluare a creșterii.

Tabelul 1: Rezultatele evaluărilor de eficacitate primare și secundare selectate în studii de fază III

Parametru	Studiul 1			Studiul 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetat 5 mg/zi N=95	Ulipristal acetat 10 mg/zi N=94	Leuprorelină 3,75 mg/lună N=93	Ulipristal acetat 5 mg/zi N=93	Ulipristal acetat 10 mg/zi N=95
Sângerare menstruală						
PBAC median la nivelul inițial de referință	376	386	330	297	286	271
Modificare mediană în săptămâna 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Paciente cu amenoree în săptămâna 13	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Paciente a căror sângerare menstruală a revenit la normal (PBAC < 75) în săptămâna 13	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Modificare mediană a	+3,0%	-21,2%³	-12,3%⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

Parametru	Studiul 1			Studiul 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetat 5 mg/zi N=95	Ulipristal acetat 10 mg/zi N=94	Leuprorelină 3,75 mg/lună N=93	Ulipristal acetat 5 mg/zi N=93	Ulipristal acetat 10 mg/zi N=95
volumului miomului de la nivelul inițial de referință până în săptămâna 13 ^a						

^a În studiul 1, modificarea față de nivelul inițial de referință a volumului total al miomului a fost măsurată prin RMN. În studiul 2, modificarea volumului celor mai mari trei miomuri a fost măsurată ecografic. Valorile indicate cu caractere albine din pătrățelele gri indică existența unei diferențe semnificative în comparațiile dintre grupul cu ulipristal acetat și grupul de control. Acestea au fost întotdeauna în favoarea ulipristal acetat.

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

Utilizare intermitentă repetată:

Eficacitatea dozelor fixe de 5 mg sau 10 mg ulipristal acetat administrate o dată pe zi în cadrul ciclurilor de tratament repetate a fost evaluată în două studii de fază III, care au investigat până la 4 cicluri de tratament intermitente cu durata de 3 luni la paciente cu sângerări menstruale abundente asociate fibroamelor uterine. Studiul 3 a fost un studiu cu medicație cunoscută care a evaluat ulipristal acetat 10 mg și în care fiecare dintre ciclurile de tratament cu durata de 3 luni a fost urmat de 10 zile de tratament dublu-orb cu progestin sau placebo. Studiul 4 a fost un studiu clinic dublu-orb randomizat care a evaluat ulipristal acetat 5 sau 10 mg.

Studiile 3 și 4 au demonstrat eficacitate în ceea ce privește controlul simptomelor fibroamelor uterine (de exemplu, sângerare uterină) și reducerea mărimii fibroamelor după 2 și 4 cicluri.

În studiul 3, eficacitatea tratamentului a fost demonstrată în decursul a > 18 luni de tratament intermitent repetat (4 cicluri cu doza de 10 mg o dată pe zi), 89,7% din paciente prezentând amenoree la sfârșitul ciclului 4 de tratament.

În studiul 4, 61,9% și 72,7% din paciente prezentau amenoree la sfârșitul ambelor cicluri de tratament 1 și 2 combinate (doza de 5 mg și, respectiv, doza de 10 mg, p=0,032); 48,7 % și 60,5% prezentau amenoree la sfârșitul tuturor celor patru cicluri de tratament combinate (doza de 5 mg și, respectiv, doza de 10 mg, p=0,027). La sfârșitul ciclului 4 de tratament, 158 (69,6%) paciente și, respectiv, 164 (74,5%) paciente au fost evaluate ca prezentând amenoree, la doza de 5 mg și, respectiv, doza de 10 mg (p=0,290).

Tabelul 2: Rezultatele evaluărilor de eficacitate primare și secundare selectate în cadrul studiilor de fază III pe termen lung

Parametru	După ciclul 2 de tratament (de două ori 3 luni de tratament)			După ciclul 4 de tratament (de patru ori 3 luni de tratament)		
	Studiul 3 ^a	Studiul 4		Studiul 3	Studiul 4	
Paciente care încep ciclul de tratament 2 sau 4	10 mg/zi N=132	5 mg/zi N=213	10 mg/zi N=207	10 mg/zi N=107	5 mg/zi N=178	10 mg/zi N=176
Paciente cu amenoree ^{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%)
Paciente cu sângerare controlată ^{b, c, d}	Nu este cazul	N=199	N=191	Nu este cazul	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Modificare medie a volumului miomului față de nivelul inițial	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a Evaluarea ciclului 2 de tratament corespunde ciclului 2 de tratament plus o sângerare menstruală.

^b Pacientele cu valori lipsă au fost excluse din analiză.

^c N și % includ paciente care s-au retras.

^d Sângerarea controlată a fost definită drept absența episoadelor de sângerare abundentă și maxim 8 zile de sângerare (neincluzând zilele de pătare) în ultimele 2 luni ale unui ciclu de tratament.

În toate studiile de fază III, inclusiv în studiile cu tratament intermitent repetat, au fost observate în total 7 cazuri de hiperplazie în rândul a 789 de paciente cu biopsii adecvate (0,89%). Marea majoritate a revenit spontan la un endometru normal după reluarea menstruației în perioada fără tratament. Incidența hiperplaziei nu a crescut în cazul ciclurilor de tratament repetate, incluzând date privind 340 de femei care au primit până la 4 cicluri de ulipristal acetat 5 sau 10 mg și date limitate privind 43 de femei care au primit până la 8 cicluri de ulipristal acetat 10 mg. Frecvența observată este în concordanță cu cea a grupurilor de control și cu prevalența raportată în literatura de specialitate pentru femeile simptomatice aflate în perioada pre-menopauză din această grupă de vârstă (media de vârstă de 40 de ani).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Esmya la toate subgrupele de copii și adolescenți în leiomiomul uterin (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării orale a unei doze unice de 5 sau 10 mg, ulipristal acetat se absoarbe rapid, cu C_{max} de $23,5 \pm 14,2$ ng/ml și $50,0 \pm 34,4$ ng/ml, apărută la aproximativ 1 h de la ingerare, și cu $ASC_{0-\infty}$ de $61,3 \pm 31,7$ ngxh/ml și, respectiv, $134,0 \pm 83,8$ ngxh/ml. Ulipristal acetat este transformat rapid într-un metabolit farmacologic activ cu C_{max} de $9,0 \pm 4,4$ ng/ml și $20,6 \pm 10,9$ ng/ml, apărută tot după aproximativ 1 h de la ingerare, și cu $ASC_{0-\infty}$ de $26,0 \pm 12,0$ ngxh/ml și, respectiv, $63,6 \pm 30,1$ ngxh/ml. Administrarea de ulipristal acetat (comprimatul de 30 mg) împreună cu un mic dejun bogat în grăsimi a determinat scăderea cu circa 45% a C_{max} medii, întârzierea T_{max} (de la o valoare mediană de 0,75 ore la 3 ore) și creșterea cu 25% a $ASC_{0-\infty}$ medii în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Rezultate similare au fost obținute pentru metabolitul activ mono-N-demetilat. Acest efect

cinetic al alimentelor nu se preconizează a prezenta relevanță clinică pentru administrarea zilnică a comprimatelor de ulipristal acetat.

Distribuție

Ulipristal acetat este legat în proporție mare (> 98%) de proteinele plasmatiche, inclusiv albumină, alfa-l-acid glicoproteină, lipoproteina cu densitate mare și lipoproteina cu densitate mică.

Ulipristal acetat și metabolitul său activ mono-N-demetilat se excretă în laptele matern la om, cu un raport mediu lapte/plasmă ASCt de $0,74 \pm 0,32$ pentru ulipristal acetat.

Metabolizare/eliminare

Ulipristal acetat este convertit rapid în metabolitul său mono-N-demetilat și, ulterior, în metaboliții săi di-N-demetilați. Datele *in vitro* indică faptul că acesta este mediat preponderent de izoforma 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4). Principala cale de eliminare este prin fecale, iar mai puțin de 10% se excretă în urină. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică al ulipristal acetat în urma unei doze unice de 5 sau 10 mg este estimat la aproximativ 38 ore, cu o medie a clearance-ului oral (Cl/F) de aproximativ 100 l/h.

Datele *in vitro* indică faptul că ulipristal acetat și metabolitul său activ nu inhibă CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 și nu induce CYP1A2 la concentrații clinic relevante. Astfel, administrarea ulipristal acetat nu este de natură să modifice clearance-ul medicamentelor care sunt metabolizate de aceste enzime.

Datele *in vitro* indică faptul că ulipristal acetat și metabolitul său activ nu sunt substraturi ale P-gp (ABCB1).

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au realizat studii farmacocinetice cu ulipristal acetat la femei cu insuficiență renală sau hepatică. Ca urmare a metabolismului mediat de CYP, se preconizează că insuficiența hepatică va modifica eliminarea ulipristal acetat, conducând la o expunere crescută. Esmya este contraindicat la pacientele cu tulburare hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Cele mai multe constatări din studiile de toxicitate generală au fost legate de acțiunea medicamentului asupra receptorilor de progesteron (și la concentrații mai mari asupra receptorilor de glucocorticoizi), cu activitate antiprogesterică observată la expuneri similare cu cea obținută în cazul dozelor terapeutice. Într-un studiu de 39 săptămâni la maimuțe cynomolgus, au fost observate modificări histologice asemănătoare PAEC la doze scăzute.

Pe baza mecanismului său de acțiune, ulipristal acetat are efect embrioletal la șobolani, iepuri (la doze repetate mai mari de 1 mg/kg), porcușori de Guineea și maimuțe. Profilul de siguranță pentru embrionul uman este necunoscut. La doze suficient de mici pentru a permite menținerea gestației la speciile animale, nu s-a observat potențial teratogen.

Studiile reproductive realizate pe șobolani la doze care asigurau o expunere în același interval ca doza umană nu au indicat semne de afectare a fertilității asociate cu ulipristal acetat la animalele tratate sau la puii femelelor tratate.

Studiile de carcinogenitate (la șobolan și șoarece) au demonstrat că ulipristal acetat nu este cancerigen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Manitol
Croscarmeloză sodică
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați blisterele în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PE/PVDC/Al sau din PVC/PVDC/Al.
Cutie cu 28, 30 și 84 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Februarie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ZZ/LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Franța

Gedeon Richter Plc,
1103 Budapesta
Gyömrői út 19-21
Ungaria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea medicamentului în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) stabilește conținutul și formatul materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă.

DAPP trebuie să se asigure că, în momentul lansării și ulterior, toți medicii care prescriu Esmya și patologii care examinează probele de la paciente tratate cu Esmya, precum și pacientele tratate cu Esmya, primesc materiale educaționale.

Materialele educaționale constau în următoarele:

- Materiale educaționale pentru medicii prescriptori (ginecologi), care conțin:
 - Scrisoare de însoțire
 - RCP
 - Ghidul medicului pentru prescrierea Esmya
- Materiale educaționale pentru medici anatomo - patologi, care conțin:
 - Ghidul anatomo - patologului
 - Stick USB sau CD ROM cu imagini de specimene digitale (bibliotecă digitală cu imagini de înaltă rezoluție).
 - RCP
- Material educațional pentru paciente care conține
 - Cardul pacientului

Materialele educaționale trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

Ghidul medicului pentru prescriere

- recomandări detaliate pentru abordarea terapeutică a îngroșării endometrului
- reamintirea efectului ulipristal acetat asupra endometrului.
- necesitatea informării anatomo - patologului cu privire la faptul că pacientele sunt tratate cu Esmya dacă urmează a se trimite probe de biopsie/chirurgicale pentru analiză.
- indicațiile.
- dozele: comprimat de 5 mg o dată pe zi în cicluri de tratament de până la 3 luni fiecare. Tratamentele trebuie inițiate doar în momentul apariției menstruației: primul ciclu de tratament trebuie să înceapă în timpul primei săptămâni de menstruație, iar ciclurile de repetare a tratamentului trebuie inițiate, cel mai devreme, în timpul primei săptămâni a celei de-a doua menstruații de după încheierea ciclului de tratament anterior. Medicul curant trebuie să explice pacientei cerința privind intervalele fără tratament.
- contraindicațiile referitoare la sarcină și alăptare, sângerările genitale de etiologie necunoscută sau din alte cauze decât fibroamele uterine și cancerul uterin, cervical, ovarian sau mamar, precum și tulburarea hepatică preexistentă.
- absența datelor de siguranță privind endometrul pentru un tratament continuu cu durata mai mare de 3 luni.
- necesitatea investigării conform practicii clinice obișnuite a persistenței îngroșării endometrului în urma întreruperii tratamentului și revenirii menstruației, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente.
- recomandarea unei monitorizări periodice a endometrului în cazul tratamentului intermitent repetat. Aceasta include efectuarea unei ecografii anuale după reluarea menstruației în perioada fără tratament. Dacă se observă îngroșare endometrială care persistă după revenirea menstruației în perioadele fără tratament sau mai mult de 3 luni de la sfârșitul ciclurilor de tratament și/sau se observă un tipar modificat al hemoragiilor, trebuie efectuate investigații, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.
- înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu nou de tratament sunt necesare teste inițiale ale funcției hepatice.
- pacientele cu valori ale alanin-transaminazei (ALT) sau aspartat-aminotransferazei (AST) > 2 x LSVN (izolat sau în combinație cu bilirubinemie >2 x LSVN) nu trebuie tratate.
- funcția hepatică trebuie monitorizată lunar pe parcursul primelor 2 cicluri de tratament și ulterior, în cazul în care acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care pacienta dezvoltă valori ale ALT sau AST > 3 x LSVN.

- în cazul în care o pacientă prezintă semne sau simptome asociate cu leziunile hepatice pe parcursul tratamentului, acesta trebuie oprit, pacienta trebuie supusă imediat unor investigații și trebuie efectuate teste ale funcției hepatice.
- în mod suplimentar, trebuie efectuate teste hepatice în decursul a 2-4 săptămâni de la încetarea tratamentului.

Materiale educaționale pentru anatomo - patologi

- principalele efecte ale Esmya asupra modificărilor endometriale asociate modulatorilor receptorilor de progesteron (PAEC) și modul în care diferă de cele ale estrogenului necontracarat
- diagnosticul diferențial între PAEC, estrogenul necontracarat și hiperplazia endometrială.

Cardul pacientului

- informarea pacientelor cu privire la potențialele reacții adverse asupra ficatului, care ar putea fi cauzate de administrarea Esmya.
- informarea pacientelor cu privire la necesitatea de atenționare a medicilor cu privire la orice probleme hepatice pe care le-ar putea prezenta.
- informarea pacientelor cu privire la evitarea administrării Esmya în cazul în care prezintă probleme hepatice.
- informarea pacientelor cu privire la necesitatea de monitorizare a funcției hepatice înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament, lunar pe parcursul tratamentului și în decurs de câteva săptămâni după încetarea tratamentului.
- informarea pacientelor cu privire la simptomele și semnele unei potențiale leziuni hepatice, astfel încât să fie conștiente de cazurile în care trebuie să înceteze tratamentul și să contacteze un medic în timp util.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esmya 5 mg comprimate
Ulipristal acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ulipristal acetat 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate
30 comprimate
84 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați blisterele în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Esmya

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esmya 5 mg comprimate
Ulipristal acetat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

ESMYA 5 mg COMPRIMATE

CARDUL PENTRU PACIENTE

CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE DE UTILIZARE?

Esmya poate provoca reacții adverse, deși acestea nu apar la toate persoanele. O reacție adversă posibilă este deteriorarea severă a ficatului dumneavoastră.

Acest card oferă informații referitoare la analizele de sânge care trebuie efectuate pe parcursul tratamentului, precum și ceea ce trebuie să faceți în cazul în care manifestați reacții adverse hepatice.

Nu luați Esmya în cazul în care aveți probleme hepatice. Informați-vă medicul dacă aveți probleme hepatice cunoscute sau în cazul oricăror nelămuriri cu privire la starea ficatului dumneavoastră.

CE TREBUIE SĂ FACEȚI ÎNAINTE, ÎN TIMPUL ȘI DUPĂ TRATAMENTUL DUMNEAVOASTRĂ?

Efectuați analize de sânge în mod regulat

Analizele de sânge sunt necesare înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament, pentru a afla modul în care funcționează ficatul dumneavoastră. În funcție de rezultatul acestor analize, medicul va decide dacă tratamentul cu Esmya este adecvat pentru dumneavoastră.

Pe parcursul tratamentului cu Esmya, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge regulate, pentru a verifica funcția dumneavoastră hepatică. Aceste analize trebuie efectuate lunar, inclusiv în intervalul de câteva săptămâni de la încheierea unui ciclu de tratament (vezi programul de mai jos). Aceste analize vor informa medicul cu privire la funcționarea ficatului dumneavoastră și sunt vitale pentru monitorizarea tratamentului.

TABELUL DE MAI JOS VĂ AJUTĂ SĂ VĂ MONITORIZAȚI ANALIZELE DE SÂNGE:

	DATA
PRIMA ANALIZĂ (înainte de începerea tratamentului)	
Începerea tratamentului	
A DOUA ANALIZĂ (la 4 săptămâni de la începerea tratamentului)	
A TREIA ANALIZĂ (la 8 săptămâni de la începerea tratamentului)	
A PATRA ANALIZĂ (la 12 săptămâni de la începerea tratamentului)	
A CINCEA ANALIZĂ (la 2-4 săptămâni de la încetarea tratamentului cu Esmya)	

SEMNE ȘI SIMPTOME ALE PROBLEMELOR HEPATICE POSIBILE

Încetați tratamentul și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele semne sau simptome:

- oboseală severă
- piele/ochi galbeni
- urină închisă la culoare
- dureri în partea dreaptă de sus a abdomenului

- mâncărime
- greață (senzație de rău)
- vărsături

Medicul trebuie să vă examineze imediat ficatul și să decidă dacă puteți continua tratamentul.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Esmya 5 mg comprimate Ulipristal acetat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Esmya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Esmya
3. Cum să luați Esmya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Esmya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Esmya și pentru ce se utilizează

Esmya conține substanța activă ulipristal acetat. Este utilizat pentru tratamentul simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine (numite în mod frecvent mioame), care sunt tumori necanceroase ale uterului.

Esmya se utilizează la femeile adulte (peste 18 ani) care nu au ajuns încă la menopauză.

La unele femei, fibroamele uterine pot cauza sângerări menstruale („ciclu”) abundente, dureri pelvine (disconfort în abdomen) și creează presiune asupra altor organe.

Acest medicament acționează prin modificarea activității progesteronului, un hormon care apare în mod natural în organism. Medicamentul se utilizează fie înainte de o intervenție chirurgicală de extirpare a fibroamelor, fie pentru tratamentul pe termen lung al fibroamelor, pentru a reduce mărimea acestora, opri sau reduce sângerarea și crește numărul dumneavoastră de celule roșii din sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Esmya

Trebuie să știți că majoritatea femeilor nu prezintă sângerări menstruale (ciclu) în timpul tratamentului și timp de câteva săptămâni după aceea.

Nu luați Esmya

- dacă sunteți alergică la ulipristal acetat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți o tulburare hepatică preexistentă.
- dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați.
- dacă aveți sângerări vaginale care nu sunt cauzate de fibroame uterine.
- dacă aveți cancer al uterului, cervixului (colul uterin), ovarelor sau sânilor.

Atenționări și precauții

- Înainte de începerea tratamentului cu Esmya, se vor efectua analize de sânge pentru a afla cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră. În funcție de rezultatul acestor analize, medicul

dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Esmya este adecvat pentru dumneavoastră. Aceste analize vor fi repetate lunar pe parcursul primelor 2 cicluri de tratament. Pentru ciclurile de tratament suplimentare, vi se va efectua o examinare a ficatului înainte de fiecare ciclu nou de tratament și dacă manifestați oricare din simptomele descrise mai jos. De asemenea, trebuie să vi se facă o examinare suplimentară a ficatului la 2-4 săptămâni după încetarea tratamentului.

- În cazul în care, pe parcursul tratamentului, manifestați orice semne asociate cu funcționarea ficatului, cum sunt greață sau vărsături (senzație de rău sau stare de rău), oboseală severă, icter (îngălbenire a ochilor sau a pielii), urină închisă la culoare, mâncărime sau durere în partea superioară a abdomenului, trebuie să opriți tratamentul și să contactați imediat un medic, care va verifica funcționarea ficatului dumneavoastră și va decide dacă puteți continua tratamentul.
- Dacă luați în prezent contracepție hormonală (de exemplu contraceptive orale) (vezi „Esmya împreună cu alte medicamente”), trebuie să utilizați o metodă alternativă de contracepție sigură de tip barieră (cum este prezervativul) în timp ce luați Esmya.
 - Dacă aveți o boală de ficat sau de rinichi, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Esmya.
 - Dacă aveți astm bronșic sever, este posibil ca tratamentul cu Esmya să nu fie indicat pentru dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Tratamentul cu Esmya conduce, de obicei, la o reducere semnificativă sau poate chiar opri sângerarea menstruală (ciclul) în primele 10 zile de tratament. Cu toate acestea, dacă aveți în continuare sângerări excesive, spuneți medicului dumneavoastră.

Menstruația dumneavoastră ar trebui să revină, în general, în decurs de 4 săptămâni de la încetarea tratamentului cu Esmya. Mucoasa uterului se poate îngroșa sau poate prezenta modificări ca urmare a administrării Esmya. Aceste modificări revin la normal după încetarea tratamentului, iar menstruația se va relua.

Copii și adolescenți

Esmya nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea ulipristal acetat nu au fost determinate pentru această grupă de vârstă.

Esmya împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare din medicamentele enumerate mai jos, deoarece aceste medicamente pot afecta acțiunea Esmya sau pot fi afectate de Esmya:

- Anumite medicamente care se utilizează în tratamentul bolilor de inimă (de exemplu digoxină).
- Anumite medicamente utilizate pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale și a formării cheagurilor de sânge (de exemplu dabigatran etexilat).
- Anumite medicamente utilizate în tratamentul epilepsiei (de exemplu fenitoină, fosfenitoină, fenobarbital, carbamazepină, oxcarbazepină, primidonă).
- Anumite medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV (de exemplu ritonavir, efavirenz, nevirapină).
- Medicamente utilizate în tratamentul anumitor infecții bacteriene (de exemplu rifampicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină, rifabutină).
- Anumite medicamente pentru tratamentul infecțiilor micotice (de exemplu ketoconazol (în afară de șampon), itraconazol).
- Remedii pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) utilizate în cazul depresiei sau anxietății.
- Anumite medicamente utilizate în tratamentul depresiei (de exemplu nefazodonă).
- Anumite medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale (de exemplu verapamil).

Există probabilitatea ca Esmya să scadă eficacitatea anumitor contraceptive hormonale. În plus, contraceptivele hormonale și progestativele (de exemplu noretindronă sau levonorgestrel) pot scădea

și ele eficacitatea Esmya. Prin urmare, contraceptivele hormonale nu sunt recomandate și trebuie să utilizați o metodă alternativă de contracepție sigură de tip barieră, cum ar fi un prezervativ, în timpul tratamentului cu Esmya.

Esmya împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să evitați consumul de suc de grepfrut în timpul tratamentului cu Esmya.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați Esmya dacă sunteți gravidă. Tratamentul administrat în timp ce sunteți gravidă v-ar putea afecta sarcina (nu se știe dacă Esmya ar putea face rău bebelușului dumneavoastră sau dacă poate cauza un avort spontan). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Esmya, trebuie să încetați imediat administrarea Esmya și să vă contactați medicul sau farmacistul.

Există probabilitatea ca Esmya să scadă eficacitatea anumitor contraceptive hormonale (vezi „Esmya împreună cu alte medicamente”).

Esmya trece în laptele matern uman. Prin urmare, nu vă alăptați bebelușul în timpul tratamentului cu Esmya.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Esmya poate cauza amețeală ușoară (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați aceste simptome.

3. Cum să luați Esmya

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Doza recomandată este de un comprimat de 5 mg pe zi, în cicluri de tratament de până la 3 luni fiecare. Dacă vi s-au prescris mai multe cicluri de tratament cu Esmya cu durata de 3 luni, trebuie să începeți fiecare ciclu, cel mai devreme, în timpul celei de-a doua menstruații de după încheierea tratamentului anterior.

Trebuie să începeți întotdeauna tratamentul cu Esmya în prima săptămână a ciclului dumneavoastră menstrual.

Comprimatul trebuie înghițit întreg cu apă și poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Esmya decât trebuie

Experiența în ceea ce privește Esmya atunci când sunt luate mai multe doze odată este limitată. Nu s-au raportat efecte dăunătoare grave ca urmare a administrării mai multor doze din acest medicament în același timp. Cu toate acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări dacă luați mai mult Esmya decât trebuie.

Dacă uitați să luați Esmya

Dacă uitați o doză de mai puțin de 12 ore, luați-o de îndată ce vă amintiți. Dacă uitați o doză de mai mult de 12 ore, omiteți comprimatul uitat și luați doar un singur comprimat ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Esmya

Esmya trebuie luat zilnic în timpul ciclurilor de tratament cu durata de până la 3 luni, continuu. În cadrul fiecărui ciclu de tratament, nu încetați să luați comprimatele fără a cere sfatul medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine, deoarece simptomele pot reapărea mai târziu.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Nu mai luați Esmya și contactați imediat medicul dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- umflare a feței, a limbii sau a gâtului; dificultăți de înghițire; urticarie și dificultăți de respirație. Acestea sunt simptome posibile ale angioedemului (cu frecvență necunoscută).
- greață sau vărsături, oboseală severă, icter (îngălbenire a ochilor sau a pielii), urină închisă la culoare, mâncărime sau durere în partea superioară a abdomenului. Aceste simptome pot indica o afecțiune hepatică (frecvență necunoscută). Citiți, de asemenea, pct. 2 Atenționări și precauții.

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reducerea sau absența sângerărilor menstruale (amenoree)
- îngroșarea mucoasei uterului (îngroșare endometrială).

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- senzație de învârtire (vertij)
- dureri de stomac, senzație de rău (greață)
- acnee
- dureri musculare și osoase (musculo-scheletice)
- sac de fluid în ovare (chist ovarian), sensibilitate/durere la nivelul sânilor, durere în partea inferioară a abdomenului (pelvină), bufeuri
- oboseală (extenuare)
- creștere în greutate.

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- alergie la medicament
- anxietate
- schimbări de dispoziție
- amețeală
- uscăciune a gurii, constipație
- cădere a părului, uscăciune a pielii, transpirație excesivă
- dureri de spate
- scurgeri de urină
- sângerare din uter (hemoragie uterină), secreții vaginale, sângerări vaginale anormale, disconfort la nivelul sânilor
- umflare din cauza retenției de lichide (edem)
- oboseală extremă (astenie)
- creștere a nivelului de colesterol din sânge observată la analizele sanguine, creștere a nivelului de grăsimi din sânge (trigliceride) observată la analizele sanguine.

Reacții adverse **rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- sângerări nazale
- indigestie, balonare
- spargere a sacului de fluid din interiorul ovarelor (rupere a chistului ovarian)
- umflare a sânilor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Esmya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați blisterele în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejate de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Esmya

- Substanța activă este ulipristal acetat. Un comprimat conține ulipristal acetat 5 mg.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică, talc și stearat de magneziu.

Cum arată Esmya și conținutul ambalajului

Esmya este un comprimat rotund biconvex de 7 mm, de culoare albă până la aproape albă, având imprimat codul „ES5” pe una din fețe.

Este disponibil în blistere din PVC/PE/PVDC/Al în cutii conținând 28, 30 și 84 comprimate sau blistere din PVC/PVDC/Al în cutii conținând 28 și 84 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

Fabricantul

Cenexi
17 rue de Pontoise
F-95520 Osny
Franța

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>