

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Esmya 5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ulipristal acetate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό προς υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο 7 mm με χαραγμένο τον κωδικό «ES5» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ulipristal acetate ενδείκνυται για τη διακοπτόμενη θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες που δεν έχουν φθάσει στην εμμηνοπαυση όταν ο εμβολισμός των μητριάων ινομυωμάτων ή/και οι επιλογές χειρουργικής αντιμετώπισης δεν είναι κατάλληλες ή έχουν αποτύχει..

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Esmya πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των ινομυωμάτων της μήτρας.

Δοσολογία

Η θεραπεία συνίσταται στη λήψη ενός δισκίου 5 mg άπαξ ημερησίως για κύκλους θεραπείας διάρκειας έως και 3 μηνών έκαστος. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Οι θεραπείες πρέπει να ξεκινούν μόνο μετά την εμφάνιση εμμηνόρροιας:

-Ο πρώτος κύκλος θεραπείας πρέπει να ξεκινά την πρώτη εβδομάδα της έμμηνου ρύσης.

-Οι κύκλοι επαναληπτικής θεραπείας πρέπει να ξεκινούν το νωρίτερο κατά την πρώτη εβδομάδα της δεύτερης εμμηνόρροιας μετά την ολοκλήρωση του προηγούμενου κύκλου θεραπείας.

Ο θεράπων γιατρός πρέπει να ενημερώνει την ασθενή για την ανάγκη μεσολάβησης διαστημάτων χωρίς θεραπεία.

Η επαναλαμβανόμενη διακοπτόμενη θεραπεία έχει μελετηθεί για έως 4 κύκλους διακοπτόμενης θεραπείας.

Εάν μια ασθενής παραλείψει μια δόση, θα πρέπει να πάρει ulipristal acetate το συντομότερο δυνατόν. Εάν η δόση έχει παραλειφθεί κατά περισσότερες από 12 ώρες, η ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει απλά το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Ειδικός πληθυσμός

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Λόγω έλλειψης ειδικών μελετών, δεν συνιστάται η χρήση της ulipristal acetate σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εκτός εάν η ασθενής παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ulipristal acetate στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ulipristal acetate έχει τεκμηριωθεί μόνο σε γυναίκες ηλικίας 18 ετών και άνω.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από το στόμα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και θηλασμός.

Αιμορραγία των γεννητικών οργάνων αγνώστου αιτιολογίας ή για λόγους διαφορετικούς από τα ινομυώματα της μήτρας.

Καρκίνος της μήτρας, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών ή του μαστού.

Υποκείμενη ηπατική διαταραχή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ulipristal acetate πρέπει να συνταγογραφείται μόνο μετά από προσεκτική διάγνωση. Το ενδεχόμενο κύησης πρέπει να αποκλείεται πριν από τη θεραπεία. Σε περίπτωση υποψίας κύησης πριν από την έναρξη ενός νέου κύκλου θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμασία (τεστ) κύησης.

Αντισύλληψη

Η συντρέχουσα χορήγηση δισκίων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο, η χρήση ενδομήτριου σπειράματος απελευθέρωσης προγεσταγόνου ή η χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών χαπιών που λαμβάνονται από το στόμα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Παρότι η πλειονότητα των γυναικών που λαμβάνουν θεραπευτική δόση της ulipristal acetate έχουν ανωορρηξία, συνιστάται η χρήση μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μεταβολές στο ενδομήτριο

Η ulipristal acetate έχει συγκεκριμένη φαρμακοδυναμική δράση στο ενδομήτριο:

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ulipristal acetate μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολές στην ιστολογική εικόνα του ενδομητρίου. Αυτές οι μεταβολές είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αυτές οι ιστολογικές μεταβολές αναφέρονται ως «μεταβολές του ενδομητρίου που σχετίζονται με τον ρυθμιστή υποδοχέων προγεστερόνης» (PAEC) και δεν πρέπει να συγχέονται με υπερπλασία του ενδομητρίου (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Επιπλέον, ενδέχεται να εμφανιστεί αναστρέψιμη αύξηση του πάχους του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε περίπτωση επαναλαμβανόμενης διακοπτόμενης θεραπείας, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του ενδομητρίου. Η εν λόγω παρακολούθηση περιλαμβάνει τη διεξαγωγή ετήσιου υπερηχογραφήματος μετά την επανεμφάνιση εμμηνόρροιας κατά τη διάρκεια της περιόδου χωρίς θεραπεία.

Σε περίπτωση πάχυνσης του ενδομητρίου, που επιμένει μετά την επανεμφάνιση εμμηνόρροιας κατά τη διάρκεια των περιόδων χωρίς θεραπεία ή για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών μετά τη διακοπή των κύκλων θεραπείας, και/ή σε περίπτωση μεταβολής της συνήθους εικόνας της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο «Συνήθης εικόνα της αιμορραγίας» παρακάτω), απαιτείται διερεύνηση, συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας ενδομητρίου, για τον αποκλεισμό άλλων υποκείμενων παθήσεων, μεταξύ άλλων της κακοήθειας του ενδομητρίου.

Σε περίπτωση υπερπλασίας (χωρίς ατυπία) συνιστάται παρακολούθηση σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική (π.χ. έλεγχος παρακολούθησης έπειτα από 3 μήνες). Σε περίπτωση άτυπης υπερπλασίας, απαιτείται διερεύνηση και διαχείριση σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

Κάθε ένας από τους κύκλους θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 3 μήνες, καθώς ο κίνδυνος δυσμενούς επίδρασης στο ενδομήτριο σε περίπτωση συνέχισης της θεραπείας χωρίς διακοπή είναι άγνωστος.

Συνήθης εικόνα της αιμορραγίας

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με ulipristal acetate οδηγεί συνήθως σε σημαντική μείωση της ποσότητας αίματος της εμμηνόρροιας ή σε αμηνόρροια κατά τις πρώτες 10 ημέρες της θεραπείας. Εάν η υπερβολική αιμορραγία επιμένει, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώσουν τον γιατρό τους. Η εμμηνόρροια επανεμφανίζεται γενικά εντός 4 εβδομάδων από το τέλος κάθε κύκλου θεραπείας.

Σε περίπτωση που, κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενης διακοπτόμενης θεραπείας, μετά την αρχική μείωση της εμμηνόρροιας ή την αμηνόρροια, παρατηρηθεί εμμένουσα μεταβολή της συνήθους εικόνας της αιμορραγίας ή ασυνήθης εικόνα της αιμορραγίας, όπως αιμορραγία στο μεσοδιάστημα των εμμηνών, απαιτείται διερεύνηση του ενδομητρίου, συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας ενδομητρίου, για τον αποκλεισμό άλλων υποκείμενων παθήσεων, μεταξύ άλλων της κακοήθειας του ενδομητρίου.

Η επαναλαμβανόμενη διακοπτόμενη θεραπεία έχει μελετηθεί για έως 4 κύκλους διακοπτόμενης θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την αποβολή της ulipristal acetate. Λόγω έλλειψης ειδικών μελετών, η ulipristal acetate δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εκτός εάν η ασθενής παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική βλάβη

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής βλάβης και ηπατικής ανεπάρκειας από τις οποίες κάποιες απαιτούν μεταμόσχευση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.3).

Πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά εάν τα επίπεδα τρανσαμινασών (τρανσαμινάση της αλανίνης [ALT] ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST]) υπερβαίνουν 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με χολερυθρίνη $>2 \times \text{ULN}$).

Κατά τη θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων κύκλων θεραπείας. Για περαιτέρω κύκλους θεραπείας, η ηπατική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται μία φορά πριν από κάθε νέο κύκλο θεραπείας και όποτε ενδείκνυται κλινικά.

Σε περίπτωση που ένας ασθενής εμφανίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας σημεία ή συμπτώματα συμβατά με ηπατική βλάβη (κόπωση, εξασθένιση, ναυτία, εμετός, άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, ανορεξία, εξασθένιση, ίκτερος), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται άμεσα και να διεξάγονται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν επίπεδα τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία και να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Επιπλέον, θα πρέπει να διενεργούνται εξετάσεις ήπατος 2-4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Συντρέχουσες θεραπείες

Η συγχορήγηση μετρίων (π.χ. ερυθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ, βεραπαμίλη) ή ισχυρών (π.χ. κετοконаζόλη, ριτοναβίρη, νεφαζοδόνη, ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) αναστολέων του CYP3A4 με ulipristal acetate δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συντρέχουσα χρήση ulipristal acetate και ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φωσφαينوτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη,

πριμιδόνη, λειχηνόχορτο/υπερικόν το διάτρητον (St John's wort), εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, μακροπρόθεσμη χρήση ριτοναβίρης) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με άσθμα

Δεν συνιστάται η χορήγηση σε γυναίκες με σοβαρό άσθμα, ανεπαρκώς ελεγχόμενο με γλυκοκορτικοειδή που λαμβάνονται από το στόμα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ulipristal acetate:

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η ulipristal acetate έχει στεροειδή δομή και λειτουργεί ως εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέων προγεστερόνης με πρωτίστως ανασταλτική δράση στον υποδοχέα προγεστερόνης. Συνεπώς, τα ορμονικά αντισυλληπτικά και τα προγεσταγόνα είναι πιθανό να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ulipristal acetate με αγωνιστική δράση στον υποδοχέα προγεστερόνης. Ως εκ τούτου, η συντρέχουσα χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προγεσταγόνο δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Αναστολείς του CYP3A4

Μετά τη χορήγηση προπιονικής ερυθρομυκίνης, ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4, (500 mg δις ημερησίως επί 9 ημέρες) σε υγιείς εθελόντριες, η τιμή C_{max} και η τιμή AUC της ulipristal acetate αυξήθηκε κατά 1,2 και κατά 2,9 φορές αντίστοιχα· η τιμή AUC του ενεργού μεταβολίτη της ulipristal acetate αυξήθηκε κατά 1,5 φορές, ενώ η τιμή C_{max} του ενεργού μεταβολίτη μειώθηκε (μεταβολή κατά 0,52 φορές).

Μετά τη χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 κετοконаζόλης (400 mg άπαξ ημερησίως επί 7 ημέρες) σε υγιείς εθελόντριες, η τιμή C_{max} και η τιμή AUC της ulipristal acetate αυξήθηκε κατά 2 και κατά 5,9 φορές αντίστοιχα· η τιμή AUC του ενεργού μεταβολίτη της ulipristal acetate αυξήθηκε κατά 2,4 φορές, ενώ η τιμή C_{max} του ενεργού μεταβολίτη μειώθηκε (μεταβολή κατά 0,53 φορές).

Δεν θεωρείται απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης της ulipristal acetate σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα ήπιους αναστολείς του CYP3A4. Η συγχορήγηση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 με ulipristal acetate δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Επαγωγείς του CYP3A4

Η χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 ριφαμπικίνης (300 mg δις ημερησίως επί 9 ημέρες) σε υγιείς εθελόντριες μείωσε σημαντικά την τιμή C_{max} και την τιμή AUC της ulipristal acetate και του ενεργού μεταβολίτη της κατά 90% ή και περισσότερο και μείωσε τη διάρκεια ημιζωής της ulipristal acetate κατά 2,2 φορές που αντιστοιχεί σε περίπου υποδεκαπλασιασμό της έκθεσης στην ulipristal acetate. Η συντρέχουσα χρήση ulipristal acetate και ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμιτινίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φωσφαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, λειχηνόχορτο/υπερικόν το διάτρητον (St John's wort), εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, μακροπρόθεσμη χρήση ριτοναβίρης) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το γαστρικό pH

Η χορήγηση ulipristal acetate (δισκίο 10 mg) σε συνδυασμό με τον αναστολέα αντλίας πρωτονίων εσομεπράζολη (20 mg ημερησίως επί 6 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της μέσης τιμής της C_{max} κατά 65% περίπου, καθυστέρηση της t_{max} (από διάμεση τιμή 0,75 ώρες σε 1,0 ώρα) και αύξηση της μέσης τιμής AUC κατά 13%. Αυτή η επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων που αυξάνουν το γαστρικό pH δεν αναμένεται να έχει κλινική σημασία για την καθημερινή χορήγηση των δισκίων ulipristal acetate.

Ενδεχόμενο επίδρασης της ulipristal acetate σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η ulipristal acetate ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο, ενδομήτρια σπειράματα απελευθέρωσης προγεσταγόνου ή συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια) και του προγεσταγόνου που χορηγείται για άλλους λόγους. Ως εκ τούτου, η συντρέχουσα χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προγεσταγόνο δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προγεσταγόνο δεν πρέπει να λαμβάνονται εντός διαστήματος 12 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με ulipristal acetate.

Υποστρώματα της P-gp

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ulipristal acetate ενδέχεται να αποτελέσει αναστολέα της P-gp σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις στο γαστρεντερικό τοίχωμα κατά την απορρόφηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση ulipristal acetate και υποστρώματος της P-gp δεν έχει μελετηθεί και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης. Τα αποτελέσματα *in vivo* καταδεικνύουν ότι η ulipristal acetate (χορηγούμενη ως ένα δισκίο 10 mg εφάπαξ) 1,5 ώρα πριν από τη χορήγηση του υποστρώματος της P-gp φεξοφenaδίνη (60 mg) δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεξοφenaδίνης. Ως εκ τούτου κατά τη συγχορήγηση ulipristal acetate και υποστρωμάτων της P-gp (π.χ. ετεζελική δαβιγατράνη, διγοξίνη, φεξοφenaδίνη) συνιστάται να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 1,5 ώρας

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε γυναίκες

Η ulipristal acetate είναι πιθανό να έχει ανεπιθύμητη αλληλεπίδραση με δισκία που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο, σπειράματα απελευθέρωσης προγεσταγόνου ή συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια από του στόματος. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η συντρέχουσα χορήγηση. Παρότι η πλειονότητα των γυναικών που λαμβάνουν θεραπευτική δόση ulipristal acetate έχουν ανωορρηξία, συνιστάται η χρήση μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Εγκυμοσύνη

Η χρήση της ulipristal acetate αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της ulipristal acetate σε έγκυες γυναίκες.

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε ενδεχόμενο τερατογένεσης, τα δεδομένα από ζώα είναι ανεπαρκή σε ό,τι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν καταδείξει απέκκριση της ulipristal acetate στο γάλα (για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 5.3). Η ulipristal acetate απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση στα νεογνά/βρέφη δεν έχει μελετηθεί. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Η χρήση της ulipristal acetate κατά τη διάρκεια του θηλασμού αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Γονιμότητα

Παρότι η πλειονότητα των γυναικών που λαμβάνουν θεραπευτική δόση ulipristal acetate έχουν ανωορρηξία, δεν έχουν μελετηθεί τα επίπεδα γονιμότητας κατά τη λήψη πολλαπλών δόσεων ulipristal acetate.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ulipristal acetate ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών, καθώς έχει παρατηρηθεί ήπια ζάλη μετά τη λήψη ulipristal acetate.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της ulipristal acetate αξιολογήθηκε σε 1.053 γυναίκες με ινομυώματα της μήτρας που έλαβαν θεραπεία με 5 mg ή 10 mg ulipristal acetate κατά τη διάρκεια μελετών φάσης III. Το πιο συχνό εύρημα σε κλινικές δοκιμές ήταν η αμηνόρροια (79,2%), η οποία θεωρείται επιθυμητή έκβαση για τις ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οι εξάψεις. Η συντριπτική πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες και μέτριες (95,0%), δεν οδήγησαν σε διακοπή της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος (98,0%) και υποχώρησαν αυτόματα.

Μεταξύ των εν λόγω 1.053 γυναικών, η ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων κύκλων διακοπτόμενης θεραπείας (διάρκειας έως και 3 μηνών έκαστος) αξιολογήθηκε σε 551 γυναίκες με ινομυώματα της μήτρας που έλαβαν θεραπεία με 5 ή 10 mg ulipristal acetate κατά τη διάρκεια δύο μελετών φάσης III (συμπεριλαμβανομένων 446 γυναικών που υποβλήθηκαν σε τέσσερις κύκλους διακοπτόμενης θεραπείας, εκ των οποίων οι 53 υποβλήθηκαν σε οκτώ κύκλους διακοπτόμενης θεραπείας) και παρουσίασαν παρόμοιο προφίλ ασφαλείας με αυτό που παρατηρήθηκε στη θεραπεία ενός κύκλου.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων από τέσσερις μελέτες φάσης III σε ασθενείς με ινομυώματα της μήτρας που έλαβαν θεραπεία για 3 μήνες, αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια ταξινομούνται κατά συχνότητα εμφάνισης και κατηγορία οργανικού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας 1				Συχνότητα «μη γνωστές»
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία στο φάρμακο*		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Άγχος Συναισθηματική διαταραχή		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία*	Ζάλη		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Επίσταξη	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Ξηροστομία Δυσκοιλιότητα	Δυσπεψία Μετεωρισμός	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Ηπατική ανεπάρκεια*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ακμή	Αλωπεκία** Ξηροδερμία Υπεριδρωσία		Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος	Οσφυαλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ακράτεια ούρων		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αμηνόρροια Πάχυνση του ενδομητρίου*	Εξάψεις* Πυελικό άλγος Κύστη των ωοθηκών* Ευαισθησία/πόνος στους μαστούς	Αιμορραγία της μήτρας* Μητρορραγία Εκκρίσεις από τα γεννητικά όργανα Δυσανεξία μαστού	Κύστη ωοθήκης ραγεσία* Πρήξιμο των μαστών	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Οίδημα Εξασθένιση		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος		

* βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

** Ο επί λέξει όρος ήπια απώλεια μαλλιών κωδικοποιήθηκε με τον όρο «αλωπεκία».

Κατά τη σύγκριση επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας, το συνολικό ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μικρότερο σε μεταγενέστερους κύκλους θεραπείας σε σχέση με αυτό στον πρώτο κύκλο και κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λιγότερο συχνή ή παρέμεινε στην ίδια κατηγορία συχνότητας εμφάνισης (πλην της δυσπεψίας που ταξινομήθηκε ως όχι συχνή στον κύκλο θεραπείας 3 βάσει εμφάνισης σε μία ασθενή).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατική ανεπάρκεια

Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας. Σε έναν μικρό αριθμό αυτών των περιπτώσεων, απαιτήθηκε μεταμόσχευση ήπατος. Η συχνότητα της εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας και οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών δεν είναι γνωστά.

Πάχυνση του ενδομητρίου

Στο 10-15% των ασθενών παρατηρήθηκε πάχυνση του ενδομητρίου (>16 mm μέσω υπερηχογραφήματος ή μαγνητικής τομογραφίας στο τέλος της θεραπείας) με τη λήψη ulipristal acetate έως το τέλος του πρώτου κύκλου θεραπείας 3 μηνών. Σε μεταγενέστερους κύκλους θεραπείας, παρατηρήθηκε λιγότερο συχνά πάχυνση του ενδομητρίου (4,9% και 3,5% των ασθενών έως το τέλος του δεύτερου και του τέταρτου κύκλου θεραπείας αντίστοιχα). Η πάχυνση του ενδομητρίου υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας και την επανεμφάνιση της εμμηνορροίας.

Επιπλέον, οι αναστρέψιμες μεταβολές στο ενδομήτριο αναφέρονται ως PAEC και διαφέρουν από την υπερπλασία του ενδομητρίου. Σε περίπτωση αποστολής δειγμάτων υστερεκτομής ή βιοψίας ενδομητρίου για ιστολογικό έλεγχο, ο παθολογοανατόμος πρέπει να ενημερωθεί ότι η ασθενής έχει λάβει ulipristal acetate (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Εξάψεις

Εξάψεις αναφέρθηκαν από το 8,1% των ασθενών, αλλά τα ποσοστά διέφεραν μεταξύ των δοκιμών. Σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο σύγκρισης μελέτη, τα ποσοστά ήταν 24% (10,5% μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας) για την ulipristal acetate και 60,4% (39,6% μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας) για τις ασθενείς που έλαβαν λευπρορελίνη. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το ποσοστό των εξάψεων ήταν 1,0% για την ulipristal acetate και 0% για το εικονικό φάρμακο.

Στον πρώτο κύκλο θεραπείας 3 μηνών στο πλαίσιο των δύο μακροχρόνιων μελετών φάσης III, η συχνότητα ήταν 5,3% και 5,8% για την ulipristal acetate αντίστοιχα.

Υπερευαισθησία στο φάρμακο

Τα συμπτώματα της υπερευαισθησίας στο φάρμακο, όπως γενικευμένο οίδημα, κνησμός, εξάνθημα, οίδημα του προσώπου ή κνίδωση, αναφέρθηκαν από το 0,4% των ασθενών στις μελέτες φάσης III.

Κεφαλαλγία

Ήπιας ή μέτριας βαρύτητας κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 5,8% των ασθενών.

Κύστη των ωοθηκών

Λειτουργικές κύστες των ωοθηκών παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας στο 1,0% των ασθενών και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχώρησαν αυτόματα μέσα σε λίγες εβδομάδες.

Αιμορραγία της μήτρας

Οι ασθενείς με σοβαρή εμμηνορραγία λόγω ινομυωμάτων της μήτρας διατρέχουν κίνδυνο υπερβολικής αιμορραγίας, για την οποία μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση. Έχουν αναφερθεί λίγα περιστατικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ulipristal acetate ή εντός διαστήματος 2-3 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με ulipristal acetate.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία της ulipristal acetate είναι περιορισμένη. Εφάπαξ δόσεις έως και 200 mg και ημερήσιες δόσεις 50 mg επί 10 συνεχόμενες ημέρες χορηγήθηκαν σε περιορισμένο αριθμό ατόμων και δεν αναφέρθηκε καμία σοβαρή ή βαριάς μορφής ανεπιθύμητη ενέργεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Γεννητικές ορμόνες και ρυθμιστές του γέννητικού συστήματος, ρυθμιστές υποδοχέων προγεστερόνης. Κωδικός ATC: G03XB02.

Η ulipristal acetate είναι ένας ενεργός συνθετικός εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέων προγεστερόνης λαμβανόμενος από το στόμα που χαρακτηρίζεται από ιστοειδική δράση μερικού ανταγωνιστή της προγεστερόνης.

Μηχανισμός δράσης

Η ulipristal acetate έχει άμεση δράση στο ενδομήτριο.

Η ulipristal acetate επιδρά άμεσα στα ινομύωματα μειώνοντας το μέγεθός τους μέσω αναστολής του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και πρόκλησης απόπτωσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ενδομήτριο

Όταν η ημερήσια χορήγηση δόσης 5 mg ξεκινά κατά την εμμηνόρροια, στις περισσότερες ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μύωμα) θα ολοκληρωθεί η πρώτη εμμηνόρροια, αλλά δεν θα εμφανιστεί ξανά περίοδος μέχρι τη διακοπή της θεραπείας. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με ulipristal acetate, επανεμφανίζεται εμμηνόρροια εντός 4 εβδομάδων γενικά.

Η άμεση δράση στο ενδομήτριο οδηγεί σε ειδικές ανά κατηγορία μεταβολές της ιστολογικής εικόνας που ονομάζονται PAEC. Τυπικά, η ιστολογική εικόνα συνίσταται σε ένα ανενεργό επιθήλιο με αδύναμο πολλαπλασιασμό που σχετίζεται με ασύμμετρη ανάπτυξη στρωματικών και επιθηλιακών κυττάρων και οδηγεί σε προεξέχοντες κυστικά διασταλμένους αδένες με μικτές επιδράσεις οιστρογόνου (μιτωτικές) και προγεστίνης (εκκριτικές) στο επιθήλιο. Αυτό το μοτίβο έχει παρατηρηθεί στο 60% περίπου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ulipristal acetate επί 3 μήνες. Αυτές οι αλλαγές είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης, δεν πρέπει να συγχέονται με υπερπλασία του ενδομητρίου.

Περίπου το 5% των ασθενών αναπαραγωγικής ηλικίας που αντιμετωπίζουν σοβαρή εμμηνορραγία παρουσιάζουν πάχυνση του ενδομητρίου μεγαλύτερη από 16 mm. Σε 10-15% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ulipristal acetate ενδέχεται να εμφανιστεί πάχυνση του ενδομητρίου (> 16 mm) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας 3 μηνών. Στην περίπτωση επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας, παρατηρήθηκε λιγότερο συχνά πάχυνση του ενδομητρίου (4,9% των ασθενών μετά τον δεύτερο κύκλο θεραπείας και 3,5% μετά τον τέταρτο κύκλο θεραπείας). Αυτή η πάχυνση εξαφανίζεται μετά τη διακοπή της θεραπείας και την εμφάνιση εμμηνόρροιας. Τυχόν πάχυνση του ενδομητρίου που επιμένει μετά την επανεμφάνιση εμμηνόρροιας κατά τη διάρκεια των περιόδων χωρίς θεραπεία ή για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών μετά τη διακοπή των κύκλων

θεραπείας πρέπει να διερευνάται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική για τον αποκλεισμό άλλων υποκείμενων παθήσεων.

Υπόφυση

Η καθημερινή δόση ulipristal acetate 5 mg αναστέλλει την ωοθυλακιορρηξία στην πλειονότητα των ασθενών όπως υποδεικνύεται από τη διατήρηση των επιπέδων προγεστερόνης σε τιμή περίπου 0,3 ng/ml.

Μια καθημερινή δόση ulipristal acetate 5 mg καταστέλλει μερικώς τα επίπεδα της FSH, αλλά τα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό διατηρούνται στο εύρος της μέσης ωοθυλακικής φάσης στην πλειονότητα των ασθενών και είναι παρόμοια με τα επίπεδα των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η ulipristal acetate δεν επηρεάζει τα επίπεδα των TSH, ACTH ή προλακτίνης στον ορό.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Προεγχειρητική χρήση:

Η αποτελεσματικότητα σταθερών δόσεων ulipristal acetate 5 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες φάσης 3, διάρκειας 13 εβδομάδων, στις οποίες επιλέχθηκαν ασθενείς με σοβαρή εμμηνορραγία σχετική με ινομυώματα της μήτρας. Η μελέτη 1 ήταν μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Οι ασθενείς στη συγκεκριμένη μελέτη έπρεπε να παρουσιάζουν αναιμία κατά την έναρξη της μελέτης ($Hb < 10,2$ g/dl) και όλες οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν σίδηρο από το στόμα 80 mg Fe^{++} επιπρόσθετα με το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης. Η μελέτη 2 περιλάμβανε ως δραστικό φάρμακο σύγκρισης τη λευπρορελίνη σε δόση 3,75 mg χορηγούμενη άπαξ μηνιαίως με ενδομυϊκή ένεση. Στη μελέτη 2, χρησιμοποιήθηκε μέθοδος με διπλό εικονικό φάρμακο προκειμένου να διατηρηθεί η τυφλότητα. Και στις δύο μελέτες, η απώλεια αίματος κατά την εμμηνορροια αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το διάγραμμα αξιολόγησης της αιμορραγίας μέσω εικόνων (Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC). Τιμή PBAC >100 τις πρώτες 8 ημέρες της εμμηνορροιας θεωρείται ότι εκφράζει υπερβολική απώλεια αίματος.

Στη μελέτη 1, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της απώλειας αίματος κατά την εμμηνορροια υπέρ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ulipristal acetate έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. πίνακα 1 παρακάτω), κάτι που οδήγησε σε ταχύτερη και αποτελεσματικότερη διόρθωση της αναιμίας από τη λήψη μόνο σιδήρου. Ομοίως, στις ασθενείς που έλαβαν ulipristal acetate διαπιστώθηκε μεγαλύτερη μείωση του μεγέθους του μυώματος, όπως αξιολογήθηκε μέσω μαγνητικής τομογραφίας.

Στη μελέτη 2, η μείωση της απώλειας αίματος κατά την εμμηνορροια ήταν συγκρίσιμη για τις ασθενείς που έλαβαν ulipristal acetate και αγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (λευπρορελίνη). Στις περισσότερες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ulipristal acetate η αιμορραγία σταμάτησε την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας (αμηνόρροια).

Το μέγεθος των τριών μεγαλύτερων μυωμάτων αξιολογήθηκε με υπερηχογράφημα στο τέλος της θεραπείας (εβδομάδα 13) και για 25 εβδομάδες επιπλέον χωρίς θεραπεία σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή ή ινομυωματεκτομή. Η μείωση του μεγέθους του μυώματος διατηρήθηκε γενικά κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε ασθενείς που είχαν λάβει αρχικά ulipristal acetate, ενώ παρατηρήθηκε μια εκ νέου αύξηση του μεγέθους σε ασθενείς που έλαβαν λευπρορελίνη.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα αξιολόγησης των κύριων και επιλεγμένων δευτερευουσών παραμέτρων αποτελεσματικότητας σε μελέτες φάσης III

Παράμετρος	Μελέτη 1			Μελέτη 2		
	Εικονικό φάρμακο N=48	Ulipristal acetate 5 mg/ημέρα N=95	Ulipristal acetate 10 mg/ημέρα N=94	Λευπρορελίνη 3,75 mg/ μήνα N=93	Ulipristal acetate 5 mg/ημέρα N=93	Ulipristal acetate 10 mg/ημέρα N=95
Απώλεια αίματος κατά την εμμηνόρροια						
Διάμεση τιμή PBAC κατά την έναρξη της μελέτης	376	386	330	297	286	271
Διάμεση μεταβολή την εβδομάδα 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Ασθενείς με αμηνόρροια την εβδομάδα 13	3 (6,3%)	69 (73,4%) ¹	76 (81,7%) ²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Ασθενείς των οποίων η απώλεια αίματος κατά την εμμηνόρροια έγινε φυσιολογική (PBAC < 75) την εβδομάδα 13	9 (18,8%)	86 (91,5%) ¹	86 (92,5%) ¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Διάμεση μεταβολή του όγκου του μυώματος από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 13 ^a	+3,0%	-21,2% ³	-12,3% ⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a Στη μελέτη 1, η μεταβολή από την έναρξη της μελέτης του συνολικού όγκου του μυώματος μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία. Στη μελέτη 2, η μεταβολή του όγκου των τριών μεγαλύτερων μυωμάτων μετρήθηκε με υπερηχογράφημα. Οι τιμές με έντονα γράμματα στα σχηματισμένα κελιά υποδεικνύουν σημαντική διαφορά κατά τη σύγκριση μεταξύ της ulipristal acetate και του φαρμάκου ελέγχου. Αυτές οι διαφορές ήταν πάντα υπέρ της ulipristal acetate. Τιμές P: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Επαναλαμβανόμενη διακοπτόμενη χρήση:

Η αποτελεσματικότητα επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας με σταθερές δόσεις ulipristal acetate 5 mg ή 10 mg άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες φάσης 3, στις οποίες αξιολογήθηκαν έως 4 κύκλοι διακοπτόμενης θεραπείας διάρκειας 3 μηνών σε ασθενείς με σοβαρή εμμηνορραγία σχετική με ινώματα της μήτρας. Η μελέτη 3 ήταν μια ανοικτή μελέτη για την αξιολόγηση της χορήγησης ulipristal acetate 10 mg, στο πλαίσιο της οποίας τον κάθε κύκλο θεραπείας 3 μηνών ακολουθούσε διπλά τυφλή θεραπεία διάρκειας 10 ημερών με προγεστίνη ή εικονικό φάρμακο. Η μελέτη 4 ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της χορήγησης ulipristal acetate 5 ή 10 mg.

Οι μελέτες 3 και 4 κατέδειξαν αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας (π.χ. μητρορραγία) και στη μείωση του μεγέθους των ινομυωμάτων έπειτα από 2 και 4 κύκλους θεραπείας.

Στη μελέτη 3, στην οποία η αποτελεσματικότητα της θεραπείας καταδείχθηκε σε διάστημα > των 18 μηνών επαναλαμβανόμενης διακοπτόμενης θεραπείας (4 κύκλοι με 10 mg άπαξ ημερησίως), 89,7% των ασθενών είχαν αμηνόρροια στο τέλος του κύκλου θεραπείας 4.

Στη μελέτη 4, 61,9% και 72,7% των ασθενών είχαν αμηνόρροια στο τέλος τόσο του κύκλου 1 όσο και του κύκλου 2 συνολικά (δόση 5 mg και δόση 10 mg αντίστοιχα, $p=0,032$)-48,7 % και 60,5 % είχαν αμηνόρροια στο τέλος και των τεσσάρων κύκλων θεραπείας συνολικά (δόση 5 mg και δόση 10 mg αντίστοιχα, $p=0,027$). Στο τέλος του κύκλου θεραπείας 4, 158 (69,6%) ασθενείς και 164 (74,5%) ασθενείς αξιολογήθηκαν ως σε αμηνόρροια, στη δόση 5 mg και στη δόση 10 mg αντίστοιχα ($p=0,290$).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα αξιολόγησης των κύριων και επιλεγμένων δευτερευουσών παραμέτρων αποτελεσματικότητας σε μακροχρόνιες μελέτες φάσης III

Παράμετρος	Μετά τον κύκλο θεραπείας 2 (δύο κύκλοι θεραπείας διάρκειας 3 μηνών έκαστος)			Μετά τον κύκλο θεραπείας 4 (τέσσερις κύκλοι θεραπείας διάρκειας 3 μηνών έκαστος)		
	Μελέτη 3 ^α	Μελέτη 4		Μελέτη 3	Μελέτη 4	
Ασθενείς που ξεκινούν τον κύκλο θεραπείας 2 ή 4	10 mg/ ημέρα N=132	5 mg/ ημέρα N=213	10 mg/ ημέρα N=207	10 mg/ ημέρα N=107	5 mg/ ημέρα N=178	10 mg/ ημέρα N=176
Ασθενείς σε αμηνόρροια β,γ	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%)
Ασθενείς με ελεγχόμενη αιμορραγία ^β γ, δ	Άνευ αντικειμένου	N=199	N=191	Άνευ αντικειμένου	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Διάμεση μεταβολή του όγκου του μυώματος από την έναρξη της μελέτης	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^α Η αξιολόγηση του κύκλου θεραπείας 2 αντιστοιχεί στον κύκλο θεραπείας 2 συν μία εμμηνόρροια.

^β Οι ασθενείς με ελλειπείς τιμές εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

^γ Οι τιμές N και % περιλαμβάνουν τους ασθενείς που αποσύρθηκαν.

^δ Ως ελεγχόμενη αιμορραγία ορίστηκε η απουσία επεισοδίων σοβαρής αιμορραγίας και μέγιστο διάστημα αιμορραγίας 8 ημερών (μη συμπεριλαμβανομένων των ημερών εμφάνισης κηλίδων) κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 μηνών του κύκλου θεραπείας.

Σε όλες τις μελέτες φάσης III, συμπεριλαμβανομένων των μελετών επαναλαμβανόμενης διακοπτόμενης θεραπείας, παρατηρήθηκαν συνολικά 7 περιπτώσεις υπερπλασίας σε 789 ασθενείς με επαρκείς βιοψίες (0,89%). Στη συντριπτική πλειονότητα, η υπερπλασία υποχώρησε αυτόματα και το ενδομήτριο επανήλθε σε φυσιολογική κατάσταση μετά την επανεμφάνιση εμμηνόρροιας κατά τη διάρκεια της περιόδου χωρίς θεραπεία. Η επίπτωση της υπερπλασίας δεν αυξήθηκε στην περίπτωση επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων σχετικά με 340 γυναίκες που έλαβαν έως 4 κύκλους θεραπείας με ulipristal acetate 5 ή 10 mg και περιορισμένων δεδομένων σχετικά με 43 γυναίκες που έλαβαν έως 8 κύκλους θεραπείας με ulipristal acetate 10 mg. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης είναι σύμφωνη με αυτή των ομάδων ελέγχου και τον επιπολασμό που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για συμπτωματικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας (μέσος όρος: 40 έτη).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Esmya σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στα λειομώματα της μήτρας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ δόσης 5 ή 10 mg, η ulipristal acetate απορροφάται ταχέως, με C_{max} $23,5 \pm 14,2$ ng/ml και $50,0 \pm 34,4$ ng/ml να επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά την κατάποση, και με $AUC_{0-\infty}$ $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml και $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml, αντίστοιχα. Η ulipristal acetate μετατρέπεται ταχέως σε έναν φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη με C_{max} $9,0 \pm 4,4$ ng/ml και $20,6 \pm 10,9$ ng/ml που επίσης επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά την κατάποση, και με $AUC_{0-\infty}$ $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml και $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml, αντίστοιχα.

Η χορήγηση ulipristal acetate (δισκίο 30 mg) σε συνδυασμό με πρωινό υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα μείωση της μέσης τιμής της C_{max} κατά 45% περίπου, καθυστέρηση στη t_{max} (από διάμεση τιμή 0,75 ώρες σε 3 ώρες) και αύξηση της μέσης τιμής $AUC_{0-\infty}$ κατά 25% σε σύγκριση με τη λήψη του φαρμάκου σε κατάσταση νηστείας. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τον ενεργό μονο-N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη. Αυτή η επίδραση της τροφής στην κινητική δεν αναμένεται να έχει κλινική σημασία για την καθημερινή χορήγηση των δισκίων ulipristal acetate.

Κατανομή

Η ulipristal acetate συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>98%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της λευκοματίνης, της άλφα-1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης, της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας.

Η ulipristal acetate και ο ενεργός μονο-N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα με μέση αναλογία AUC_t γάλακτος/πλάσματος $0,74 \pm 0,32$ για την ulipristal acetate.

Βιομετασχηματισμός/Αποβολή

Η ulipristal acetate μετατρέπεται ταχέως στους μονο-N-απομεθυλιωμένους μεταβολίτες της και στη συνέχεια στους δι-N-απομεθυλιωμένους μεταβολίτες της. Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι αυτό οφείλεται κυρίως στην ισομορφία του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η κύρια οδός αποβολής είναι μέσω των κοπράνων και ποσοστό μικρότερο από το 10% απεκκρίνεται στα ούρα. Η τελική διάρκεια ημιζωής της ulipristal acetate στο πλάσμα μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 5 ή 10 mg υπολογίζεται σε περίπου 38 ώρες, με μέση κάθαρση από το στόμα (CL/F) περίπου 100 l/ώρα.

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ulipristal acetate και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4, ή δεν επάγουν το CYP1A2 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Κατά συνέπεια, η χορήγηση της ulipristal acetate δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την κάθαρση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ulipristal acetate και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν αποτελούν υποστρώματα της P-gp (ABCB1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για την ulipristal acetate σε γυναίκες με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω του μεταβολισμού με διαμεσολάβηση των CYP, η ηπατική δυσλειτουργία αναμένεται να μεταβάλλει την αποβολή της ulipristal acetate, οδηγώντας σε αυξημένη έκθεση. Το Esmya αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Τα περισσότερα ευρήματα των γενικών μελετών τοξικότητας σχετίζονται με τη δράση της στους υποδοχείς προγεστερόνης (και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, στους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών), ενώ η αντι-προγεστερονική δραστηριότητα παρατηρήθηκε κατά την έκθεση σε επίπεδα παρόμοια με τα θεραπευτικά επίπεδα. Σε μια μελέτη διάρκειας 39 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκαν ιστολογικές μεταβολές παρόμοιες με PAEC σε χαμηλές δόσεις.

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ulipristal acetate προκαλεί εμβρυϊκό θάνατο σε αρουραίους, κουνέλια (σε επαναλαμβανόμενες δόσεις πάνω από 1 mg/kg), ινδικά χοιρίδια και πιθήκους. Η ασφάλεια για τα ανθρώπινα έμβρυα δεν είναι γνωστή. Δεν παρατηρήθηκε κανένα ενδεχόμενο τερατογένεσης σε δόσεις αρκετά χαμηλές που να επιτρέπουν τη διατήρηση της κύησης σε είδη ζώων.

Μελέτες αναπαραγωγικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους σε δόσεις που οδηγούν σε έκθεση που κυμαίνεται στο ίδιο εύρος με την ανθρώπινη δόση δεν αποκάλυψαν στοιχεία μειωμένης γονιμότητας λόγω της ulipristal acetate στα ζώα στα οποία χορηγήθηκε το φάρμακο ή στα βρέφη των θηλυκών που έλαβαν θεραπεία.

Οι μελέτες καρκινογένεσης (σε επίμυες και μύες) έδειξαν ότι η ulipristal acetate δεν είναι καρκινογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαννιτόλη
Καρμελλόζη νατρίου/χος διασταυρούμενη
Τάλκης
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τις κυψέλες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από Al/PVC/PE/PVDC ή από Al/PVC/PVDC.

Συσκευασία των 28, 30 και 84 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Νοεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

HH/MM/YYYY

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Cenexi
17 Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Γαλλία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει ως προς το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού με την αρμόδια εθνική αρχή.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, κατά την κυκλοφορία και μετέπειτα, παρέχεται εκπαιδευτικό υλικό σε όλους τους συνταγογραφούντες του Esmya, στους παθολόγους που εξετάζουν δείγματα ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με Esmya, καθώς και στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Esmya.

Το εκπαιδευτικό υλικό θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

- Εκπαιδευτικό υλικό για συνταγογραφούντες (γυναικολόγους), το οποίο περιέχει τα εξής:
 - ο Συνοδευτική επιστολή
 - ο ΠΧΠ
 - ο Οδηγό συνταγογράφησης του Esmya για γιατρούς
- Εκπαιδευτικό υλικό για παθολόγους, το οποίο περιέχει τα εξής:
 - ο Οδηγό για παθολόγους
 - ο Μνήμη USB ή CD ROM με εικόνες ή ψηφιακά δείγματα (ψηφιακή βιβλιοθήκη με εικόνες υψηλής ανάλυσης).
 - ο ΠΧΠ
- Εκπαιδευτικό υλικό για ασθενείς, το οποίο περιέχει τα εξής:
 - ο Κάρτα ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

Οδηγό συνταγογράφησης για τους γιατρούς

- οι θεράποντες ιατροί πρέπει να αξιολογούν μαζί με την ασθενή, χρησιμοποιώντας τεκμηριωμένα ιατρικά στοιχεία, τους κινδύνους και τα οφέλη όλων των διαθέσιμων θεραπειών δίνοντας τη δυνατότητα στην ασθενή να λαμβάνει την απόφασή της κατόπιν ενημέρωσης.
- κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής εμπειρίας, αναφέρθηκαν περιστατικά ηπατικής βλάβης. Σε ολιγάριθμα από τα εν λόγω περιστατικά, ήταν απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος. Δεν είναι γνωστή η συχνότητα εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας, καθώς και οι παράγοντες κινδύνου για τις ασθενείς.
- απαιτούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας για τον προσδιορισμό των αρχικών τιμών πριν από την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε νέο κύκλο θεραπείας.
- οι ασθενείς με επίπεδα τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) > 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με χολερυθρίνη >2 x ULN) δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.
- η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων κύκλων θεραπείας και, στη συνέχεια, όποτε ενδείκνυται κλινικά.
- η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εμφανίσει επίπεδα ALT ή AST > 3 x ULN.
- σε περίπτωση που ένας ασθενής εμφανίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας σημεία ή συμπτώματα συμβατά με ηπατική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται άμεσα και να διεξάγονται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.
- επιπλέον, θα πρέπει να διενεργούνται εξετάσεις ήπατος 2-4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- λεπτομερείς συστάσεις για τη διαχείριση της πάχυνσης του ενδομητρίου
- υπόμνηση για τη δράση της ulipristal acetate στο ενδομήτριο
- την αναγκαιότητα ενημέρωσης των παθολόγων σχετικά με την αγωγή με Esmya που λαμβάνουν ασθενείς, τα δείγματα βιοψίας ή τα χειρουργικά δείγματα των οποίων πρόκειται να αποσταλούν για ανάλυση.
- Οι ενδείξεις
- τη δοσολογία: δισκίο 5 mg άπαξ ημερησίως για κύκλους θεραπείας διάρκειας έως και 3 μηνών έκαστος. Οι θεραπείες πρέπει να ξεκινούν μόνο μετά την εμφάνιση εμμηνόρροιας: ο πρώτος κύκλος θεραπείας πρέπει να ξεκινά την πρώτη εβδομάδα της έμμηνου ρύσης. Οι κύκλοι επαναληπτικής θεραπείας πρέπει να ξεκινούν το νωρίτερο κατά την πρώτη εβδομάδα

της δεύτερης έμμηνου ρύσης μετά την ολοκλήρωση του προηγούμενου κύκλου θεραπείας. Ο θεράπων γιατρός πρέπει να ενημερώνει την ασθενή για την ανάγκη μεσολάβησης διαστημάτων χωρίς θεραπεία.

- τις αντενδείξεις για την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό, την περίπτωση αιμορραγίας των γεννητικών οργάνων αγνώστου αιτιολογίας ή για λόγους διαφορετικούς από τα ινομυώματα της μήτρας, καθώς και την περίπτωση καρκίνου της μήτρας, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών ή του μαστού, και υποκείμενης ηπατικής διαταραχής.
- την έλλειψη δεδομένων ασφάλειας σχετικά με το ενδομήτριο για συνεχείς θεραπείες διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών.
- την ανάγκη διερεύνησης σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική της περίπτωσης εμμένουσας πάχυνσης του ενδομητρίου έπειτα από διακοπή της θεραπείας και επανεμφάνιση της εμμηνόρροιας για τον αποκλεισμό άλλων υποκείμενων παθήσεων.
- σύσταση για περιοδική παρακολούθηση του ενδομητρίου σε περίπτωση επαναλαμβανόμενης διακοπόμενης θεραπείας. Η εν λόγω παρακολούθηση περιλαμβάνει τη διεξαγωγή ετήσιου υπερηχογραφήματος μετά την επανεμφάνιση εμμηνόρροιας κατά τη διάρκεια της περιόδου χωρίς θεραπεία. Σε περίπτωση πάχυνσης του ενδομητρίου, που επιμένει μετά την επανεμφάνιση εμμηνόρροιας κατά τη διάρκεια των περιόδων χωρίς θεραπεία ή για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών μετά τη διακοπή των κύκλων θεραπείας και/ή σε περίπτωση μεταβολής της συνήθους εικόνας της αιμορραγίας, απαιτείται διερεύνηση, συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας ενδομητρίου, για τον αποκλεισμό άλλων υποκείμενων παθήσεων, μεταξύ άλλων της κακοήθειας του ενδομητρίου.

Εκπαιδευτικό υλικό για παθολόγους

- βασικές επιδράσεις του Esmya στις μεταβολές του ενδομητρίου που σχετίζονται με τον ρυθμιστή υποδοχέων προγεστερόνης και τη διαφορά τους από τη μεμονωμένη οιστρογονική θεραπεία.
- διαφορική διάγνωση μεταξύ των μεταβολών του ενδομητρίου που σχετίζονται με τον ρυθμιστή υποδοχέων προγεστερόνης, της μεμονωμένης οιστρογονικής θεραπείας και της υπερπλασίας του ενδομητρίου

Κάρτα ασθενούς

- ενημερώστε τις ασθενείς για τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης με τη χρήση του Esmya. Εξηγήστε και αποσαφηνίστε ότι σε ολιγάριθμα περιστατικά ήταν απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος.
- ενημέρωση των ασθενών σχετικά με την ανάγκη προειδοποίησης του γιατρού τους για οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα μπορεί να έχουν.
- ενημέρωση των ασθενών για τη μη λήψη του Esmya σε περίπτωση ηπατικών προβλημάτων.
- ενημέρωση των ασθενών σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας, σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μερικές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τα συμπτώματα και τα σημεία πιθανής ηπατικής βλάβης ώστε να γνωρίζουν σε ποιες περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία και να επικοινωνούν άμεσα με τον γιατρό τους.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Esmya 5 mg δισκία
Ulipristal acetate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ulipristal acetate.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία
30 δισκία
84 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για χρήση από το στόμα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τις κυψέλες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Esmya

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΛΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Esmya 5 mg δισκία
Ulipristal acetate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gedeon Richter

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ESMYA 5mg ΔΙΣΚΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ;

Το Esmya μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μια πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η σοβαρή ηπατική βλάβη. Περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που λάμβαναν το [ονομασία του προϊόντος]. Σε έναν μικρό αριθμό περιπτώσεων απαιτήθηκε μεταμόσχευση ήπατος. Αυτή η κάρτα παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις αιματολογικές εξετάσεις στις οποίες θα χρειαστεί να υποβληθείτε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας, καθώς και σχετικά με το τι θα πρέπει να κάνετε σε περίπτωση εμφάνισης ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μην πάρετε το Esmya σε περίπτωση που έχετε ηπατικά προβλήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν γνωρίζετε ότι έχετε ηπατικά προβλήματα ή έχετε οποιαδήποτε αμφιβολία σχετικά με την κατάσταση της ηπατικής σας λειτουργίας.

ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΠΡΙΝ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΣ;

Να υποβάλλεστε σε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις

Χρειάζεται να υποβάλλεστε σε αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός θα αποφασίσει αν η θεραπεία με το Esmya είναι κατάλληλη για εσάς.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Esmya, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε μήνα, μεταξύ άλλων και μερικές εβδομάδες μετά το τέλος του κύκλου θεραπείας (βλ. χρονοδιάγραμμα παρακάτω). Οι εν λόγω αιματολογικές εξετάσεις παρέχουν πληροφορίες στον γιατρό σας σχετικά με την ηπατική σας λειτουργία και είναι ζωτικής σημασίας για την παρακολούθηση της θεραπείας σας.

Ο ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΠΙΝΑΚΑΣ ΘΑ ΣΑΣ ΒΟΗΘΗΣΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΕ ΤΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΑΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ:

	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ
1η ΕΞΕΤΑΣΗ (πριν από την έναρξη της θεραπείας)	
Έναρξη της θεραπείας	
2η ΕΞΕΤΑΣΗ (4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας)	
3η ΕΞΕΤΑΣΗ (8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας)	
4η ΕΞΕΤΑΣΗ (12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας)	
5η ΕΞΕΤΑΣΗ (2- 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Esmya)	

ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΙΘΑΝΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ

Σταματήστε τη θεραπεία με το Esmya και επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία ή συμπτώματα:

- κόπωση, έντονη κόπωση
- κιτρίνισμα των ματιών/του δέρματος
- σκουρόχρωμα ούρα
- πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα
- κνησμό
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- εμετό

Ο γιατρός θα πρέπει να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία άμεσα και να αποφασίσει αν μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Esmya 5 mg δισκία

Ulipristal acetate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Esmya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Esmya
3. Πώς να πάρετε το Esmya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Esmya
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Esmya και ποια είναι η χρήση του

Το Esmya περιέχει τη δραστική ουσία ulipristal acetate. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μέτριων προς σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας (συχνά γνωστά ως μυώματα), τα οποία είναι μη καρκινικοί όγκοι της μήτρας.

Το Esmya χρησιμοποιείται σε ενήλικες γυναίκες (άνω των 18 ετών) πριν από την εμμηνόπαυση.

Σε ορισμένες γυναίκες, τα ινομυώματα της μήτρας ενδέχεται να προκαλέσουν εμμηνορραγία (έντονη αιμορραγία κατά την περίοδο), πυελικό πόνο (ενοχλήσεις στην κοιλιά) και να ασκούν πιέσεις σε άλλα όργανα.

Το συγκεκριμένο φάρμακο δρα τροποποιώντας τη δραστηριότητα της προγεστερόνης, μιας ορμόνης που απαντάται φυσιολογικά στον οργανισμό. Χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπεία των ινομυωμάτων με σκοπό τη μείωση του μεγέθους τους, τη διακοπή ή τη μείωση της αιμορραγίας και την αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Esmya

Πρέπει να γνωρίζετε ότι οι περισσότερες γυναίκες δεν έχουν εμμηνόρροια (περίοδο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για λίγες εβδομάδες μετά από αυτήν.

Μην πάρετε το Esmya

σε περίπτωση αλλεργίας στην ulipristal acetate ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Esmya (παρατίθενται στην παράγραφο 6).

- σε περίπτωση που έχετε υποκείμενη ηπατική διαταραχή·
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή θηλάζετε·
- σε περίπτωση που έχετε κολπική αιμορραγία που δεν οφείλεται σε ινομυώματα της μήτρας·
- σε περίπτωση που έχετε καρκίνο της μήτρας, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών ή του μαστού·

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Esmya, θα υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν η θεραπεία με το Esmya είναι κατάλληλη για εσάς. Οι εξετάσεις αυτές θα επαναλαμβάνονται σε μηνιαία βάση κατά τους 2 πρώτους κύκλους θεραπείας. Για περαιτέρω κύκλους θεραπείας, η ηπατική λειτουργία σας θα ελέγχεται μία φορά πριν από κάθε νέο κύκλο θεραπείας και σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται παρακάτω. Επιπλέον, θα πρέπει να πραγματοποιείται συμπληρωματικός έλεγχος της ηπατικής σας λειτουργίας 2-4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας σας. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίσετε οποιοδήποτε σημείο που σχετίζεται με την ηπατική λειτουργία, όπως αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία ή εμετός), κόπωση, έντονη κόπωση, ίκτερος (κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος), σκουρόχρωμα ούρα, κνησμός ή πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα, θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία και να επικοινωνήσετε αμέσως με έναν γιατρό, ο οποίος θα ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία και θα αποφασίσει αν μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία.
- Εάν λαμβάνετε επί του παρόντος ορμονική αντισύλληψη (για παράδειγμα, αντισυλληπτικά χάπια) (βλ. «Άλλα φάρμακα και Esmya»), πρέπει να χρησιμοποιείται μια εναλλακτική αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης (όπως το προφυλακτικό) όσο λαμβάνετε το Esmya.
- Εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού λάβετε το Esmya.
- Εάν πάσχετε από σοβαρό άσθμα, η θεραπεία με το Esmya μπορεί να μην είναι κατάλληλη για εσάς. Πρέπει να συζητήσετε το θέμα αυτό με το γιατρό σας.

Η θεραπεία με Esmya οδηγεί συνήθως σε σημαντική μείωση ή ακόμη και διακοπή της εμμηνόρροιας (της περιόδου) κατά τις πρώτες 10 ημέρες θεραπείας. Ωστόσο, εάν συνεχίσετε να έχετε υπερβολική αιμορραγία, ενημερώστε το γιατρό σας.

Η περίοδός σας πρέπει σε γενικές γραμμές να επανεμφανιστεί εντός 4 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας με Esmya. Ως αποτέλεσμα της λήψης του Esmya, μπορεί να εμφανιστεί πάχυνση ή μεταβολή στο εσωτερικό της μήτρας. Αυτές οι μεταβολές υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας και την επανεμφάνιση της περιόδου σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Esmya δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά κάτω των 18 ετών, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ulipristal acetate δεν έχει τεκμηριωθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Esmya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω, καθώς τα εν λόγω φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Esmya ή να επηρεαστούν από τη δράση του Esmya:

- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων (π.χ. διγοξίνη)
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβώσεων στο αίμα (π.χ. ετεξελική δαβιγατράνη)
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας (π.χ. φαινυτοΐνη, φωσφαίνυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, πριμιδόνη)
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV (π.χ. ριτοναβίρη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. ριφαμπικίνη, τελθιρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη)
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη (εκτός υπό μορφή σαμπουάν) ιτρακοναζόλη)

- φυτικά σκευάσματα με λειχηνόχορτο (υπερικόν το διάτρητον) (St John's wort) για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή του άγχους
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης (π.χ. νεφαζοδόνη)
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης (π.χ. βεραπαμίλη).

Το Esmya ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Επίσης, τα ορμονικά αντισυλληπτικά και τα προγεσταγόνα (π.χ. νορεθινδρόνη ή λεβονοργεστρέλη) ενδέχεται επίσης να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Esmya. Συνεπώς, τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν συνιστώνται και πρέπει να χρησιμοποιείτε μια εναλλακτική αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης, όπως το προφυλακτικό, όσο λαμβάνετε το Esmya.

Esmya, τροφές και ποτά

Πρέπει να αποφεύγετε να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ όσο λαμβάνετε το Esmya.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το Esmya εάν είστε έγκυος. Η λήψη της συγκεκριμένης θεραπείας όσο είστε έγκυος μπορεί να επηρεάσει την εγκυμοσύνη σας (δεν είναι γνωστό εάν το Esmya μπορεί να βλάψει το έμβρυο ή να προκαλέσει αποβολή). Εάν μείνετε έγκυος όσο χρησιμοποιείτε το Esmya, πρέπει να σταματήσετε αμέσως τη λήψη του και να επικοινωνήσετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το Esmya ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Esmya»).

Το Esmya απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά συνέπεια, μην θηλάζετε το μωρό σας όσο λαμβάνετε το Esmya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Esmya μπορεί να προκαλέσει ήπια ζάλη (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Εάν αισθανθείτε αυτό το σύμπτωμα, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Esmya

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο 5 mg την ημέρα, για κύκλους θεραπείας διάρκειας έως και 3 μηνών έκαστος. Εάν σας έχουν συνταγογραφηθεί πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας με Esmya διάρκειας 3 μηνών, πρέπει να ξεκινήσετε κάθε κύκλο το νωρίτερο κατά τη διάρκεια της δεύτερης περιόδου σας μετά την ολοκλήρωση του προηγούμενου κύκλου θεραπείας.

Πρέπει πάντα να ξεκινάτε τη λήψη του Esmya την πρώτη εβδομάδα της περιόδου σας.

Πρέπει να καταπίνετε το δισκίο με νερό, ενώ μπορείτε να το λαμβάνετε με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Esmya από την κανονική

Η εμπειρία από την ταυτόχρονη λήψη αρκετών δόσεων Esmya είναι περιορισμένη. Δεν έχουν γίνει αναφορές σοβαρών επιβλαβών επιδράσεων από την ταυτόχρονη λήψη αρκετών δόσεων του φαρμάκου. Παρόλα αυτά, εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Esmya από την κανονική, πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Esmya

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση κατά λιγότερες από 12 ώρες, αναπληρώστε τη μόλις το θυμηθείτε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση κατά περισσότερες από 12 ώρες, παραλείψετε το δισκίο που ξεχάσατε και πάρτε μόνο ένα δισκίο ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Esmya

Το Esmya πρέπει να λαμβάνεται ημερησίως κατά τη διάρκεια κύκλων συνεχούς θεραπείας έως και 3 μηνών. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας, μην σταματήσετε να λαμβάνετε τα δισκία σας χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας ακόμη και εάν αισθάνεστε καλύτερα, καθώς τα συμπτώματα μπορεί να επανεμφανιστούν αργότερα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε τη λήψη του Esmya και επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- οίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού· δυσκολία κατάποσης· κνίδωση και δυσκολία στην αναπνοή. Αυτά είναι πιθανά συμπτώματα αγγειοοιδήματος (συχνότητα «μη γνωστές»).
- ναυτία ή έμετο, έντονη κόπωση, ίκτερο (κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος), σκουρόχρωμα ούρα, κνησμό ή πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης (συχνότητα «μη γνωστές»), που σε μικρό αριθμό περιπτώσεων έχουν οδηγήσει σε μεταμόσχευση ήπατος. Βλ. επίσης παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- μείωση της απώλειας αίματος κατά την εμμηνόρροια ή απουσία εμμηνόρροιας (αμηνόρροια)
- πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας (πάχυνση του ενδομητρίου)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- πονοκέφαλος
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- πόνος στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- ακμή
- πόνος στους μύες και τα κόκαλα (μυοσκελετικός πόνος)
- σάκος με υγρό στις ωθήκες (κύστη των ωθηκών), ευαισθησία/πόνος στο στήθος, πόνος στην κάτω κοιλία (πυελικό άλγος), εξάψεις
- κόπωση
- αύξηση του σωματικού βάρους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αλλεργία στο φάρμακο
- άγχος
- μεταβολές στη διάθεση
- ζάλη
- ξηροστομία, δυσκοιλιότητα
- απώλεια μαλλιών, ξηροδερμία, αυξημένη εφίδρωση
- πόνος στην πλάτη
- ακράτεια ούρων
- αιμορραγία από τη μήτρα (μητρορραγία), κολπικό έκκριμα, μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία
- ενοχλήσεις στο στήθος
- πρήξιμο λόγω κατακράτησης υγρών (οίδημα)
- υπερβολικά έντονη κόπωση (αδυναμία)
- αύξηση της χοληστερολης στο αίμα όπως διαπιστώνεται από αιματολογικές εξετάσεις, αύξηση των λιπιδίων (τριγλυκερίδια) στο αίμα όπως διαπιστώνεται από αιματολογικές εξετάσεις.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- αιμορραγία από τη μύτη
- δυσπεψία, τυμπανισμός
- ρήξη του σάκου με υγρό στις ωοθήκες (κύστη ωοθήκης ραγείσα)
- πρήξιμο στο στήθος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, , ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Esmya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε την κυψέλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Esmya

- Η δραστική ουσία είναι η ulipristal acetate. Ένα δισκίο περιέχει 5 mg ulipristal acetate.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαγνήσιο, ΚΝατρίουχρος κροσκαρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, τάλκης και στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του Esmya και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Esmya είναι λευκό προς υπόλευκο, στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο των 7 mm με χαραγμένο τον κωδικό «ES5» στη μία πλευρά.

Διατίθεται σε κυψέλες από Al/PVC/PE/PVDC σε κουτιά που περιέχουν 28, 30 και 84 δισκία ή σε κυψέλες από Al/PVC/PVDC σε κουτιά που περιέχουν 28 και 84 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδειας κυκλοφορίας

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

Παραγωγός

Cenexi

17 rue de Pontoise

F-95520 Osny

Γαλλία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ