

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esmya 5 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 5 mg ulipristalacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Witte tot gebroken witte ronde tablet van 7 mm, aan beide kanten bolrond met aan één kant 'ES5' gegraveerd.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ulipristalacetaat is geïndiceerd voor intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen premenopausale vrouwen en bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gehaald hebben.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Esmya moet worden gestart en gecontroleerd door artsen met ervaring op het gebied van het vaststellen en behandelen van vleesbomen.

#### Dosering

De behandeling bestaat uit eenmaal daags één tablet van 5 mg (gedurende behandelcycli van steeds maximaal 3 maanden). Tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

De behandeling mag uitsluitend worden gestart nadat er menstruatie is opgetreden:

- De eerste behandelcyclus moet worden gestart tijdens de eerste week van de menstruatie
- Nieuwe behandelingen mogen op zijn vroegst worden gestart tijdens de eerste week van de tweede menstruatie na het voltooien van de vorige behandelcyclus.

De behandelend arts moet de patiënt uitleg geven over de benodigde behandelvrije intervallen.

Herhaalde intermitterende behandeling is onderzocht tot en met 4 intermitterende behandelcycli.

Als de patiënt een dosis is vergeten, moet de ulipristalacetaat zo snel mogelijk alsnog worden ingenomen. Als de vergeten dosis langer dan 12 uur geleden ingenomen had moeten worden, moet de vergeten dosis worden overgeslagen en moet de patiënt verdergaan met het gebruikelijke innameschema.

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Er is geen specifiek onderzoek gedaan naar het gebruik van ulipristalacetaat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Het gebruik van ulipristalacetaat wordt daarom afgeraden voor deze patiënten tenzij de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van ulipristalacetaat bij pediatrische patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van ulipristalacetaat is alleen vastgesteld bij vrouwen van 18 jaar en ouder.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten dienen met water doorgeslikt te worden.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Zwangerschap en borstvoeding.

Genitale bloeding met onbekende oorzaak of met een andere oorzaak dan vleesbomen in de baarmoeder.

Baarmoeder-, baarmoederhals-, ovarium- of borstkanker.

Onderliggende leveraandoening.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ulipristalacetaat mag uitsluitend na een zorgvuldige diagnose worden voorgeschreven. Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart. Indien zwangerschap wordt vermoed voorafgaand aan de start van een nieuwe behandelcyclus, moet er een zwangerschapstest worden uitgevoerd.

#### Anticonceptie

Gelijktijdig gebruik van orale anticonceptie op basis van alleen progestagenen, een spiraaltje dat progestagenen afgeeft of een orale combinatiepil wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Hoewel bij de meerderheid van de vrouwen die een therapeutische dosis ulipristalacetaat gebruiken geen ovulatie plaatsvindt, wordt een niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen tijdens de behandeling met ulipristalacetaat.

#### Veranderingen in het endometrium

Ulipristalacetaat heeft een specifieke farmacodynamische werking op het endometrium:

Er kunnen veranderingen in de histologie van het endometrium optreden bij patiënten die behandeld worden met ulipristalacetaat. Deze veranderingen blijken reversibel nadat de behandeling is gestaakt. Deze veranderingen in de histologie worden aangeduid als 'progesteronreceptormodulator-geassocieerde veranderingen in het endometrium' (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, PAEC*) en moeten niet worden verward met hyperplasie van het endometrium (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Daarnaast kan een reversibele verdikking van het endometrium voorkomen tijdens de behandeling.

In het geval van herhaalde intermitterende behandelingen, wordt periodiek onderzoek van het endometrium aanbevolen. Dit bestaat uit een jaarlijkse echografie, uit te voeren na terugkeer van de menstruatie tijdens een behandelvrije periode.

Indien er verdikking van het endometrium wordt opgemerkt die aanhoudt na de terugkeer van de menstruatie tijdens de behandelvrije periodes of langer dan 3 maanden na het einde van de behandeling, en/of een afwijkend bloedingspatroon wordt opgemerkt (zie de onderstaande paragraaf 'bloedingspatroon'), moet er onderzoek worden uitgevoerd waaronder een endometriumbiopsie om andere onderliggende oorzaken uit te sluiten, waaronder maligniteiten in het endometrium.

In geval van hyperplasie (zonder atypie) wordt aanbevolen om volgens de gebruikelijke klinische praktijk onderzoek te doen (bijv. een 'follow-up'-controle na 3 maanden). In geval van atypische hyperplasie dient onderzoek en behandeling te worden uitgevoerd volgens de gebruikelijke klinische praktijk.

De behandelcycli mogen elk niet langer duren dan 3 maanden, omdat het risico op een negatieve invloed op het endometrium bij langer gebruik zonder onderbreking onbekend is.

#### Bloedingspatroon

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat behandeling met ulipristalacetaat binnen de eerste 10 dagen van de behandeling meestal leidt tot een significante vermindering in menstrueel bloedverlies of amenorroe. Indien de overmatige bloedingen aanhouden, dan dient de patiënt contact op te nemen met de behandelend arts. De menstruatie keert over het algemeen terug binnen 4 weken na het beëindigen van elke behandelcyclus.

Indien er bij herhaalde intermitterende behandeling na de initiële vermindering in bloedverlies of amenorroe een veranderd aanhoudend of onverwachts bloedingspatroon optreedt (zoals intermenstruele bloedingen) moet er endometriumonderzoek worden uitgevoerd waaronder een endometriumbiopsie om andere onderliggende oorzaken uit te sluiten, waaronder maligniteiten in het endometrium.

Herhaalde intermitterende behandeling is onderzocht tot en met 4 intermitterende behandelcycli.

#### Nierinsufficiëntie

Er wordt niet verwacht dat de eliminatie van ulipristalacetaat significant wijzigt door nierinsufficiëntie. Er is geen specifiek onderzoek gedaan naar het gebruik van ulipristalacetaat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Het gebruik van ulipristalacetaat wordt daarom afgeraden voor deze patiënten tenzij de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

#### Leverschade

Tijdens de post-marketingervaring zijn er gevallen gemeld van leverschade en leverfalen, waarbij in sommige gevallen een levertransplantatie nodig was (zie rubriek 4.3).

Voor aanvang van de behandeling moeten er leverfunctietesten worden uitgevoerd. Er mag niet met de behandeling worden gestart indien de transaminasen (alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT)) hoger zijn dan 2 x ULN (afzonderlijk of in combinatie met een bilirubine van > 2 x ULN).

Tijdens de behandeling moeten er eenmaal per maand leverfunctietesten worden uitgevoerd gedurende de eerste 2 behandelcycli. Bij daaropvolgende behandelcycli moet de leverfunctie vóór elke nieuwe behandelcyclus eenmaal worden getest en wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Als een patiënt tijdens de behandeling tekenen of symptomen vertoont die kunnen duiden op leverschade (vermoeidheid, asthenie, misselijkheid, braken, pijn rechts in de bovenbuik, anorexie, geelzucht), moet de behandeling worden gestaakt en moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht. Daarbij moeten er leverfunctietesten worden uitgevoerd.

Patiënten die een transaminasespiegel (ALAT of ASAT) > driemaal de bovengrens van de normaalwaarde ontwikkelen tijdens de behandeling, moeten de behandeling staken en moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Verder moeten er 2-4 weken na het staken van de behandeling leverfunctietesten worden uitgevoerd.

#### Gelijktijdige behandelingen

Gelijktijdige toediening van matige (bijv. erytromycine, grapefruitsap, verapamil) tot sterke (bijv. ketoconazol, ritonavir, nefazodon, itraconazol, telitromycine, claritromycine) CYP3A4-remmers en ulipristalacetaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en sterke CYP3A4-remmers (zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, fenobarbital, primidon, sint-janskruid, efavirenz, nevirapine, langdurig gebruik van ritonavir) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Astmapatiënten

Gebruik door vrouwen met ernstig astma en onvoldoende reactie op orale glucocorticoiden, wordt niet aanbevolen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Vermogen van andere geneesmiddelen om invloed op ulipristalacetaat uit te oefenen:

##### *Hormonale anticonceptie*

Ulipristalacetaat heeft een steroidstructuur en functioneert als een selectieve progesteronreceptormodulator met hoofdzakelijk een remmend effect op de progesteronreceptor. Omdat hormonale anticonceptie en progestagenen competitief aangrijpen op de progesteronreceptoren is het waarschijnlijk dat het gebruik ervan de werkzaamheid van ulipristalacetaat vermindert. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en geneesmiddelen die progestagenen bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

#### *CYP3A4-remmers*

Na toediening van de matige CYP3A4-remmer erytromycinepropionaat (500 mg tweemaal daags gedurende 9 dagen) aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers, nam de  $C_{max}$  en de AUC van ulipristalacetaat toe met een factor van respectievelijk 1,2 en 2,9. De AUC van de actieve metaboliet van ulipristalacetaat nam toe met een factor van 1,5 terwijl de  $C_{max}$  van de actieve metaboliet afnam (een verandering met een factor van 0,52).

Na toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen) aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers, namen de  $C_{max}$  en de AUC van ulipristalacetaat respectievelijk toe met een factor 2 en 5,9. De AUC van de actieve metaboliet van ulipristalacetaat nam toe met een factor van 2,4 terwijl de  $C_{max}$  van de actieve metaboliet afnam (een verandering met een factor van 0,53).

Er is geen dosisaanpassing nodig voor de toediening van ulipristalacetaat aan patiënten die gelijktijdig lichte CYP3A4-remmers gebruiken. Gelijktijdige toediening van matige tot sterke CYP3A4-remmers en ulipristalacetaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### *CYP3A4-inducers*

Toediening van de krachtige CYP3A4-inducer rifampicine (tweemaal daags 300 mg gedurende 9 dagen) aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers verminderde merkbaar de  $C_{max}$  en AUC van ulipristalacetaat en diens actieve metaboliet met 90% of meer en verminderde de halfwaardetijd van ulipristalacetaat met een factor van 2,2, vergelijkbaar met een 10-voudig verminderde blootstelling aan ulipristalacetaat. Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en sterke CYP3A4-inducers (zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, fenobarbital, primidon, sint-janskruid, efavirenz, nevirapine, langdurig gebruik van ritonavir) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### *Geneesmiddelen die de pH van de maag beïnvloeden*

Toediening van ulipristalacetaat (tablet van 10 mg) samen met de protonpompremmer esomeprazol (dagelijks 20 mg gedurende 6 dagen) leidde tot een ongeveer 65% lagere gemiddelde  $C_{max}$ , een vertraagde  $t_{max}$  (van mediaan 0,75 uur tot 1,0 uur) en een 13% hogere gemiddelde AUC. Er wordt niet verwacht dat het effect van geneesmiddelen die de maag-pH verhogen klinische relevantie heeft voor de dagelijkse toediening van tabletten ulipristalacetaat.

#### Vermogen van ulipristalacetaat om invloed op andere geneesmiddelen uit te oefenen:

##### *Hormonale anticonceptie*

Ulipristalacetaat kan de werking verstoren van hormonale anticonceptiegeneesmiddelen (orale anticonceptie op basis van alleen progestagenen, spiraaltjes die progestagenen afgeven of orale combinatiepillen) en progestagenen die om andere redenen worden toegediend. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en geneesmiddelen die progestagenen bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.6). Geneesmiddelen die progestagenen bevatten, mogen niet worden gebruikt binnen 12 dagen nadat de behandeling met ulipristalacetaat is gestaakt.

##### *P-gp-substraten*

In-vitrogegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat tijdens de absorptie P-gp kan remmen bij klinisch relevante concentraties in de wand van het maag-darmstelsel. De gelijktijdige toediening van ulipristalacetaat en een P-gp-substraat is niet onderzocht en een interactie kan niet worden uitgesloten. In-vivoresultaten tonen aan dat ulipristalacetaat (toegediend als een enkelvoudige tablet van 10 mg)

1,5 uur voor toediening van het P-gp-substraat fexofenadine (60 mg) geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van fexofenadine. Daarom wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en P-gp-substraten (bijvoorbeeld dabigatran etexilaat, digoxine en fexofenadine) ten minste 1,5 uur tussentijd aan te houden tussen de toedieningen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Anticonceptie voor vrouwen

Ulipristalacetaat verstoort waarschijnlijk de werking van orale anticonceptie op basis van alleen progestagenen, spiraaltes die progestagenen afgeven en combinatiepillen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik met ulipristalacetaat niet aanbevolen. Hoewel bij de meerderheid van de vrouwen die een therapeutische dosis ulipristalacetaat gebruiken geen ovulatie plaatsvindt, wordt een niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen tijdens de behandeling met ulipristalacetaat (zie rubriek 4.4 en 4.5).

##### Zwangerschap

Ulipristalacetaat is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ulipristalacetaat bij zwangere vrouwen.

Ofschoon geen teratogeen potentieel werd waargenomen, heeft dieronderzoek onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ulipristalacetaat in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Ulipristalacetaat wordt in de moedermelk van mensen uitgescheiden. Het effect op pasgeborenen/zuigelingen is niet onderzocht. Een mogelijk risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Ulipristalacetaat is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

##### Vruchtbaarheid

Bij de meerderheid van de vrouwen die een therapeutische dosis ulipristalacetaat gebruiken, vindt geen ovulatie plaats. Er is echter niet onderzocht in hoeverre het gebruik van meerdere doses ulipristalacetaat invloed heeft op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ulipristalacetaat heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen omdat lichte duizeligheid is waargenomen na inname van ulipristalacetaat.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van ulipristalacetaat is tijdens klinische fase III-onderzoeken geëvalueerd bij 1.053 vrouwen met vleesbomen in de baarmoeder die behandeld werden met 5 mg of 10 mg ulipristalacetaat. De meest voorkomende bevinding tijdens de klinische onderzoeken was amenorroe (79,2%), wat werd beschouwd als een gewenst resultaat voor de patiënten (zie rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen waren opvliegers. Verreweg de meeste bijwerkingen waren licht of matig van ernst (95,0%), leidden niet tot staking van het geneesmiddel (98,0%) en verdwenen vanzelf. Van deze 1.053 vrouwen is de veiligheid van herhaalde intermitterende behandelcycli (elk beperkt tot een duur van 3 maanden) geëvalueerd tijdens twee fase III-onderzoeken bij 551 vrouwen met vleesbomen in de baarmoeder die werden behandeld met 5 of 10 mg ulipristalacetaat (waaronder 446 vrouwen die werden blootgesteld aan vier intermitterende behandelcycli van wie er 53 werden blootgesteld aan acht intermitterende behandelcycli). Er werd een veiligheidsprofiel aangetoond dat vergelijkbaar was met dat van een enkele behandelcyclus.

##### Tabelweergave van bijwerkingen

Op basis van samengevoegde gegevens uit vier fase III-onderzoeken bij patiënten met vleesbomen in de baarmoeder die een behandeling van 3 maanden ontvingen, werden de volgende bijwerkingen gemeld. De bijwerkingen hieronder zijn ingedeeld op basis van hun frequentie en systeem/orgaanklasse. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen tijdens behandelcyclus 1				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid voor het geneesmiddel*		
Psychische stoornissen			Angst Emotionele stoornis		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn*	Duizeligheid		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Neusbloeding	
Maagdarmsstelselaandoeningen		Buikpijn Misselijkheid	Droge mond Obstipatie	Dyspepsie Flatulentie	
Lever- en galaandoeningen					Leverfalen*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne	Alopecia** Droge huid Hyperhidrose		Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in spieren en botten	Rugpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen			Urine-incontinentie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Amenorroe Verdikking van het endometrium*	Opvliegers* Bekkenpijn Ovariumcysten* Gevoelige/pijnlijke borsten	Uteriene bloedingen* Metrorragie Genitale afscheiding Onaangenaam gevoel in de borsten	Gerupteerde ovariumcyste Gezwellen borsten	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Oedeem Asthenie		
Onderzoeken		Gewichtstoename	Toename bloedcholesterol Toename bloedtriglyceriden		

\*Zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

\*\* De woordelijke term 'lichte haaruitval' wordt aangeduid met de term 'alopecia'

Bij het vergelijken van herhaalde behandelcycli was het optreden van bijwerkingen in het algemeen minder frequent bij volgende behandelcycli dan tijdens de eerste behandelcyclus. Bovendien kwam elke bijwerking minder frequent voor of bleef deze in dezelfde frequentie categorie (met uitzondering van dyspepsie, wat bij behandelcyclus 3 in de categorie 'Soms' viel op basis van optreden bij 1 patiënt).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Leverfalen*

Post-marketinggegevens vermelden gevallen van leverfalen. In een klein aantal van deze gevallen was een levertransplantatie nodig. De frequentie van het optreden van leverfalen en de risicofactoren voor de patiënt zijn niet bekend.

#### *Verdikking van het endometrium*

Bij 10-15% van de patiënten die ulipristalacetaat gebruikten, werd verdikking van het endometrium (> 16 mm aan het einde van de behandeling, gemeten met echografie of MRI) waargenomen aan het einde van de eerste behandelcyclus van 3 maanden. Bij volgende behandelcycli werd verdikking van het endometrium minder frequent waargenomen (bij respectievelijk 4,9% en 3,5% van de patiënten aan het einde van de tweede en vierde behandelcyclus). De verdikking van het endometrium bleek reversibel nadat de behandeling was gestaakt en de menstruatie terugkeerde.

Daarnaast worden reversibele veranderingen in het endometrium aangeduid als PAEC, wat verschilt van hyperplasie van het endometrium. Als de histologie moet worden bepaald van monsters van een hysterectomie of een endometriumbiopsie, moet de patholoog worden geïnformeerd dat de patiënt ulipristalacetaat heeft gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### *Opvliegers*

Opvliegers werden gemeld door 8,1% van de patiënten, maar de frequentie ervan verschilde in de diverse onderzoeken. In het vergelijkend onderzoek met actieve controle bedroeg de frequentie 24% (waarvan 10,5% matig of ernstig) bij patiënten die met ulipristalacetaat werden behandeld en 60,4% (waarvan 39,6% matig of ernstig) bij patiënten die met leuproreline werden behandeld. In het placebogecontroleerde onderzoek, bedroeg de frequentie opvliegers 1,0% met ulipristalacetaat en 0% met placebo. In de eerste behandelcyclus van 3 maanden van de twee langdurige klinische fase III-onderzoeken was de frequentie respectievelijk 5,3% en 5,8% voor ulipristalacetaat.

#### *Overgevoeligheid voor het geneesmiddel*

Symptomen van overgevoeligheid voor het geneesmiddel, zoals gegeneraliseerd oedeem, pruritus, huiduitslag, opzwellen van het gezicht of urticaria, werden gemeld bij 0,4% van de patiënten in fase III-onderzoeken.

#### *Hoofdpijn*

Door 5,8% van de patiënten werd lichte of matige hoofdpijn gemeld.

#### *Ovariumcysten*

Bij 1,0% van de patiënten werden er tijdens en na de behandeling functionele ovariumcysten waargenomen. Deze cysten verdwenen in de meeste gevallen binnen een aantal weken vanzelf.

#### *Uteriene bloedingen*

Patiënten met hevige menstruatiebloedingen door vleesbomen in de baarmoeder hebben kans op overmatige bloedingen, waarvoor een operatie nodig is. Er zijn hiervan een aantal gevallen gemeld tijdens de behandeling met ulipristalacetaat of binnen 2-3 maanden nadat de behandeling met ulipristalacetaat was beëindigd.



### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdosering van ulipristalacetaat is beperkt.

Enkelvoudige doses tot 200 mg en dagelijkse doses van 50 mg gedurende 10 opeenvolgende dagen werden aan een klein aantal proefpersonen toegediend, en hierbij werden geen ernstige of hevige bijwerkingen gerapporteerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, progesteronreceptormodulators. ATC-code: G03XB02.

Ulipristalacetaat is een oraal-actieve synthetische selectieve progesteronreceptormodulator gekenmerkt door een weefsel-specifiek partieel progesteronantagonist-effect.

#### Werkingsmechanisme

Ulipristalacetaat heeft direct effect op het endometrium.

Ulipristalacetaat heeft direct effect op de grootte van vleesbomen doordat het de celproliferatie remt en apoptose induceert.

#### Farmacodynamische effecten

##### Endometrium

Wanneer een dagelijkse toediening van een dosis van 5 mg is gestart tijdens een menstruatiedicyclus, is bij de meeste proefpersonen (inclusief patiënten met myomen) de eerste menstruatie zoals gebruikelijk, maar de volgende menstruatie volgt pas nadat de behandeling is gestopt. Nadat de behandeling met ulipristalacetaat is gestopt, keert de menstruatie in het algemeen binnen 4 weken terug.

De directe werking op het endometrium leidt tot klasse-specifieke veranderingen in de histologie, aangeduid als PAEC. Het histologische voorkomen is een inactief en zwak prolifererend epitheel dat verband houdt met een asymmetrische groei van stroma en epitheel, wat resulteert in prominent cystisch gedilateerde klieren met gemengde effecten van oestrogeen (mitotisch) en progestine (afscheiding) op het epitheel. Een dergelijk patroon werd waargenomen bij ongeveer 60% van de patiënten die gedurende 3 maanden werden behandeld met ulipristalacetaat. Deze veranderingen bleken reversibel nadat de behandeling was gestaakt. Deze veranderingen moeten niet worden verward met hyperplasie van het endometrium.

Bij ongeveer 5% van de patiënten in de vruchtbare leeftijd met hevige menstruatiedoevingen is het endometrium dikker dan 16 mm. Bij ongeveer 10-15% van de patiënten die met ulipristalacetaat worden behandeld, kan het endometrium verdikken (>16 mm) tijdens de eerste behandelcyclus van 3 maanden. In geval van herhaalde behandelcycli werd verdikking van het endometrium minder frequent waargenomen (bij 4,9% van de patiënten na de tweede behandelcyclus en bij 3,5% na de vierde behandelcyclus). Deze verdikking verdwijnt nadat de behandeling is gestaakt en de menstruatie terugkeert. Als de verdikking van het endometrium aanhoudt nadat de menstruatie is teruggekeerd tijdens de behandelvrije periodes of langer dan 3 maanden na het einde van de behandelcyclus, dan

dient er mogelijk klinisch onderzoek te worden verricht volgens de gebruikelijke klinische praktijk om andere onderliggende oorzaken uit te sluiten.

### Hypofyse

Een dagelijkse dosis van 5 mg ulipristalacetaat remt de ovulatie bij de meerderheid van de patiënten. Dit blijkt uit de progesteronspiegels, die rond 0,3 ng/ml blijven.

Een dagelijkse dosis van 5 mg ulipristalacetaat zorgt voor gedeeltelijke onderdrukking van de FSH-spiegel, maar de serum-oestradiolspiegel in de midfolliculaire fase blijft bij de meerderheid van de patiënten vergelijkbaar met de spiegel van patiënten die placebo ontvingen.

Ulipristalacetaat heeft geen invloed op de serumspiegels van TSH, ACTH of prolactine.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Preoperatief gebruik:

De werkzaamheid van vaste, eenmaal daagse doses van 5 mg en 10 mg ulipristalacetaat werd beoordeeld tijdens twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-onderzoeken met een duur van 13 weken waaraan patiënten deelnamen met zeer zware menstruatiebloedingen die samenhangen met vleesbomen in de baarmoeder. Onderzoek 1 was een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. De patiënten die deelnamen aan dit onderzoek moesten bij aanvang van het onderzoek anemisch zijn (Hb < 10,2 g/dl) en alle patiënten ontvingen naast het onderzoeksgeneesmiddel ook ijzertabletten van 80 mg Fe++. Onderzoek 2 bevatte het te vergelijken product: eenmaal per maand leuproreline 3,75 mg toegediend door middel van een intramusculaire injectie. Onderzoek 2 had een dubbeldummy-opzet zodat het onderzoek blind bleef. Bij beide onderzoeken werd het menstruele bloedverlies beoordeeld met behulp van de *Pictorial Bleeding Assessment Chart* (PBAC). Een PBAC >100 binnen de eerste 8 dagen van de menstruatie wordt beschouwd als overmatig menstrueel bloedverlies.

Tijdens onderzoek 1 werd een statistisch significant verschil waargenomen in de afname van menstrueel bloedverlies in het voordeel van de patiënten die met ulipristalacetaat werden behandeld in vergelijking met placebo (zie tabel 1), wat leidde tot een snellere en efficiëntere correctie van anemie dan behandeling met alleen ijzer. Bij patiënten die met ulipristalacetaat werden behandeld, was de afname in de omvang van de myomen eveneens groter. Dit werd vastgesteld door middel van MRI.

Bij onderzoek 2 was de afname van het menstruele bloedverlies vergelijkbaar bij patiënten die met ulipristalacetaat werden behandeld en patiënten die met leuproreline, een gonadotropine-‘releasing’-hormoonagonist, werden behandeld. Bij de meeste patiënten die met ulipristalacetaat werden behandeld, trad binnen de eerste week van de behandeling amenorroe op.

Bij patiënten die geen hysterectomie of myomectomie hadden ondergaan, werd aan het einde van de behandelperiode (week 13) en na nogmaals 25 weken zonder behandeling de afmeting van de drie grootste myomen beoordeeld door middel van echografie. De afname van de omvang van de myomen hield in het algemeen aan tijdens deze nacontroleperiode bij patiënten die oorspronkelijk met ulipristalacetaat werden behandeld, maar er werd teruggroei waargenomen bij patiënten die met leuproreline waren behandeld.

Tabel 1: De resultaten van primaire en geselecteerde secundaire beoordelingen van de werkzaamheid in fase III-onderzoeken

Parameter	Onderzoek 1			Onderzoek 2		
	Placebo N=48	Ulipristal- acetaat 5 mg/dag N=95	Ulipristal- acetaat 10 mg/dag N=94	Leuproreline 3,75 mg/ maand N=93	Ulipristal- acetaat 5 mg/dag N=93	Ulipristal- acetaat 10 mg/dag N=95
<b>Menstruele bloeding</b>						
Mediane PBAC bij baseline	376	386	330	297	286	271
Mediane verandering in week 13	-59	<b>-329</b>	<b>-326</b>	-274	-268	-268
Patiënten met amenorroe in week 13	3 (6,3%)	<b>69 (73,4%)<sup>1</sup></b>	<b>76 (81,7%)<sup>2</sup></b>	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
<b>Patiënten waarbij de menstruele bloeding was genormaliseerd (PBAC &lt; 75) in week 13</b>	9 (18,8%)	<b>86 (91,5%)<sup>1</sup></b>	<b>86 (92,5%)<sup>1</sup></b>	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Mediane verandering in myoomvolume van baseline tot week 13 <sup>a</sup>	+3,0%	<b>-21,2%<sup>3</sup></b>	<b>-12,3%<sup>4</sup></b>	-53,5%	-35,6%	-42,1%

<sup>a</sup> Bij onderzoek 1 werd de verandering in totaal myoomvolume ten opzichte van baseline gemeten door middel van MRI. Bij onderzoek 2 werd de verandering in het volume van de drie grootste myomen gemeten met behulp van echografie. De vet weergegeven waarden in de gearceerde vlakken duiden op een significant verschil in de vergelijkingen tussen ulipristalacetaat en het controlemiddel. Deze waren altijd in het voordeel van ulipristalacetaat. P-waarden: <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

#### Herhaald intermitterend gebruik:

De werkzaamheid van herhaalde behandelcycli met vaste doses ulipristalacetaat 5 mg of 10 mg eenmaal daags werd beoordeeld tijdens twee fase III-onderzoeken waarbij patiënten met hevige menstruatiebloedingen (die in verband worden gebracht met vleesbomen in de baarmoeder) maximaal 4 intermitterende behandelcycli van 3 maanden ontvingen. Onderzoek 3 was een open-label onderzoek naar ulipristalacetaat 10 mg, waarbij elke behandelcyclus van 3 maanden werd gevolgd door 10 dagen dubbelblinde behandeling met progestine of placebo. Onderzoek 4 was een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek naar ulipristalacetaat 5 of 10 mg.

In onderzoek 3 en 4 werd de werkzaamheid aangetoond van het reguleren van de symptomen van vleesbomen in de baarmoeder (bijv. uteriene bloedingen) en het verminderen van de grootte van de vleesboom na 2 en 4 behandelcycli.

In onderzoek 3 werd de werkzaamheid van de behandeling aangetoond bij > 18 maanden herhaalde intermitterende behandelcycli (4 cycli van 10 mg eenmaal daags), 89,7% van de patiënten bereikte amenorroe tegen het einde van behandelcyclus 4.

In onderzoek 4 bereikten 61,9% en 72,7% van de patiënten amenorroe tegen het einde van behandelcyclus 1 en 2 gecombineerd (respectievelijk doses van 5 mg en 10 mg, p=0,032); 48,7% en 60,5% bereikten amenorroe tegen het einde van alle vier de behandelcycli gecombineerd (respectievelijk doses van 5 mg en 10 mg, p=0,027). Aan het einde van behandelcyclus 4 bereikten

respectievelijk 158 (69,6%) proefpersonen met een dosis van 5 mg en 164 (74,5%) proefpersonen met een dosis van 10 mg amenorroe ( $p=0,290$ ).

Tabel 2: Resultaten van primaire en geselecteerde secundaire werkzaamheidsbeoordelingen bij langetermijn-fase III-onderzoeken

Parameter	Na behandelcyclus 2 (twee maal 3 maanden behandeling)			Na behandelcyclus 4 (vier maal 3 maanden behandeling)		
	Onderzoek 3 <sup>a</sup>	Onderzoek 4		Onderzoek 3	Onderzoek 4	
Patiënten die starten met behandelcyclus 2 of 4	<b>10 mg/dag</b> N=132	<b>5 mg/dag</b> N=213	<b>10 mg/dag</b> N=207	<b>10 mg/dag</b> N=107	<b>5 mg/dag</b> N=178	<b>10 mg/dag</b> N=176
Patiënten met amenorroe <sup>b</sup>	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%)
Patiënten met gereguleerde bloedingen <sup>b,c,d</sup>	N.v.t	N=199	N=191	N.v.t	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Mediane verandering in myoomvolume t.o.v. baseline	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

<sup>a</sup> Beoordeling van behandelcyclus 2 komt overeen met behandelcyclus 2 plus één menstratiebloeding.

<sup>b</sup> Patiënten met ontbrekende waarden werden uitgesloten van de analyse.

<sup>c</sup> N en % zijn inclusief teruggetrokken patiënten.

<sup>d</sup> Gereguleerde bloeding werd gedefinieerd als het ontbreken van episodes met hevige bloedingen en een maximum van 8 dagen bloeding (exclusief dagen met spotting) gedurende de laatste 2 maanden van een behandelcyclus.

In alle fase III-onderzoeken, waaronder die met herhaalde intermitterende behandelingen, werden er in totaal 7 gevallen van hyperplasie waargenomen uit 789 patiënten met geschikte bipten (0,89%). Bij een overgrote meerderheid daarvan keerde het endometrium terug naar een normale toestand na de terugkeer van de menstruatie tijdens de behandelvrije periode. De incidentie van hyperplasie nam niet toe bij herhaalde behandelcycli, dit omvatte gegevens van 340 vrouwen die maximaal 4 cycli met 5 of 10 mg ulipristalacetaat hebben ontvangen en beperkte gegevens van 43 vrouwen die maximaal 8 cycli met 10 mg ulipristalacetaat hebben ontvangen. De waargenomen frequentie is vergelijkbaar met de controlegroepen en de prevalentie in de literatuur voor symptomatische premenopauzale vrouwen in deze leeftijdsgroep (gemiddeld 40 jaar).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Esmya in alle subgroepen van pediatrische patiënten met leiomyoom in de baarmoeder (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 5 of 10 mg wordt ulipristalacetaat snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1 uur na de inname een  $C_{max}$  van respectievelijk  $23,5 \pm 14,2$  ng/ml en  $50,0 \pm 34,4$  ng/ml wordt bereikt; de  $AUC_{0-\infty}$  is respectievelijk  $61,3 \pm 31,7$  ng.u/ml en  $134,0 \pm 83,8$  ng.u/ml. Ulipristalacetaat wordt snel getransformeerd tot een farmacologisch actieve metaboliet met een  $C_{max}$  van respectievelijk  $9,0 \pm 4,4$  ng/ml en  $20,6 \pm 10,9$  ng/ml die ook ongeveer 1 uur na de inname optreedt en een  $AUC_{0-\infty}$  van respectievelijk  $26,0 \pm 12,0$  ng.u/ml en  $63,6 \pm 30,1$  ng.u/ml.

Inname van ulipristalacetaat (tablet van 30 mg) met een vetrijk ontbijt leidde tot een ongeveer 45% lagere gemiddelde  $C_{max}$ , een vertraagde  $t_{max}$  (van mediaan 0,75 uur tot 3 uur) en een 25% hogere gemiddelde  $AUC_{0-\infty}$  in vergelijking met inname in nuchtere toestand. Er werden vergelijkbare resultaten verkregen voor de actieve, enkelvoudig N-gedemethyleerde metaboliet. Er wordt niet verwacht dat dit kinetische effect van voedsel klinische relevantie heeft voor de dagelijkse toediening van tabletten ulipristalacetaat.

#### Distributie

Ulipristalacetaat is in sterke mate (>98%) aan plasma-eiwitten gebonden, waaronder albumine, alfa-1-zure glycoproteïne, high-densitylipoproteïne (HDL) en low-densitylipoproteïne (LDL).

Ulipristalacetaat en diens actieve enkelvoudige N-gedemethyleerde metaboliet worden uitgescheiden in de moedermelk met een AUCt melk/plasmaverhouding van  $0,74 \pm 0,32$  voor ulipristalacetaat.

#### Biotransformatie/Eliminatie

Ulipristalacetaat wordt snel geconverteerd tot de enkelvoudige N-gedemethyleerde metaboliet en vervolgens tot de tweevoudige N-gedemethyleerde metaboliet. In-vitrogegevens wijzen erop dat dit voornamelijk via de cytochroom P450 3A4 isoform (CYP3A4) loopt. De belangrijkste uitscheidingsweg is via de feces en minder dan 10% wordt uitgescheiden in de urine. De terminale halfwaardetijd van ulipristalacetaat in het plasma wordt na een enkelvoudige dosis van 5 of 10 mg op ongeveer 38 uur geschat, met een gemiddelde orale klaring (CL/F) van circa 100 l/u.

In-vitrogegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat en de actieve metaboliet CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 niet remmen en CYP1A2 niet induceren bij klinisch relevante concentraties. Daardoor is het onwaarschijnlijk dat ulipristalacetaat de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

In-vitrogegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat en diens actieve metaboliet geen P-gp (ABCB1)-substraten zijn.

#### Speciale patiëntgroepen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met ulipristalacetaat uitgevoerd bij vrouwen met een verminderde nier- of leverfunctie. Vanwege het CYP-gemedieerde metabolisme wordt verwacht dat leverinsufficiëntie de uitscheiding van ulipristalacetaat verandert, wat leidt tot een verhoogde blootstelling. Esmya is gecontra-indiceerd bij patiënten met leveraandoeningen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

De meeste bevindingen in algemene toxiciteitsonderzoeken hielden verband met het werkingsmechanisme van ulipristalacetaat als modulator van progesteronreceptoren (en bij hogere concentraties op glucocorticoidreceptoren), waarbij antiprogesteronwerkzaamheid werd gezien bij blootstellingen die met de therapeutische spiegel overeenkomen. Tijdens een 39 weken durend onderzoek bij cynomolgus-apen werden bij lage doseringen histologische veranderingen waargenomen die leken op PAEC.

Op grond van het werkingsmechanisme heeft ulipristalacetaat een embryoletale werking bij ratten, konijnen (in herhaalde doses van meer dan 1 mg/kg), cavia's en apen. Het is niet bekend of ulipristalacetaat voor een menselijk embryo veilig is. In doses die laag genoeg waren om bij de dierspecies de zwangerschap in stand te houden, werd geen teratogeen potentieel waargenomen.

Tijdens reproductieonderzoeken uitgevoerd bij ratten bij doseringen die qua blootstelling in hetzelfde bereik vielen als de dosering bij mensen blijkt geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid bij de behandelde dieren of de jongen van behandelde vrouwtjesdieren.

Uit carcinogeniteitsonderzoeken (bij ratten en muizen) bleek ulipristalacetaat niet carcinogeen te zijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Mannitol  
Croscarmellose natrium  
Talk  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De doordrukstrips in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doordrukstrip van Al/PVC/PE/PVDC of van Al/PVC/PVDC.  
Verpakking met 28, 30 en 84 tabletten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/750/001  
EU/1/12/750/002  
EU/1/12/750/003  
EU/1/12/750/004  
EU/1/12/750/005

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2012

Datum van laatste verlenging: 14 november 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

dd/mm/yyyy

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Cenexi  
17, Rue de Pontoise  
FR-95520 Osny  
Frankrijk

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat het geneesmiddel op de markt wordt gebracht in de lidstaten zullen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) en de nationale bevoegde autoriteiten de inhoud en vorm van het voorlichtingsmateriaal overeenkomen.

De MAH zal zich ervan verzekeren dat alle voorschrijvers van Esmya en pathologen die monsters van met Esmya behandelde patiënten en patiënten die met Esmya worden behandeld, onderzoeken, op het moment van het op de markt brengen en daarna, beschikken over het voorlichtingsmateriaal.

Het voorlichtingsmateriaal dient te bestaan uit:

- Voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvers (gynaecologen) dat het volgende bevat:
  - Begeleidende brief
  - Samenvatting van de productkenmerken
  - Gids voor artsen die Esmya voorschrijven
- Voorlichtingsmateriaal voor pathologen dat het volgende bevat:
  - Gids voor pathologen
  - USB-stick of cd-rom met afbeeldingen van digitale monsters (digitale bibliotheek met afbeeldingen in een hoge resolutie)
  - Samenvatting van de productkenmerken
- Voorlichtingsmateriaal voor patiënten dat het volgende bevat
  - Patiëntenkaart

Het voorlichtingsmateriaal dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

#### Gids voor artsen met betrekking tot het voorschrijven:

- behandelende artsen dienen samen met de patiënt met behulp van evidence-based geneeskunde de risico's en voordelen van alle beschikbare behandelingen te evalueren, zodat patiënten een weloverwogen beslissing kunnen nemen.
- tijdens ervaringen na het in de handel brengen zijn gevallen van leverfalen gemeld. In een klein aantal van deze gevallen was levertransplantatie noodzakelijk. De frequentie van leverfalen en risicofactoren voor patiënten zijn onbekend.
- voor aanvang van de behandeling en vóór elke nieuwe behandelcyclus moeten baseline leverfunctietesten worden uitgevoerd.
- patiënten met een alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT)  $> 2 \times \text{ULN}$  (afzonderlijk of in combinatie met een bilirubine  $> 2 \times \text{ULN}$ ) mogen niet worden behandeld.
- tijdens de eerste twee behandelcycli moet er eenmaal per maand een leverfunctietest worden uitgevoerd, daarna wanneer dit klinisch geïndiceerd is.
- de behandeling moet worden gestaakt indien de patiënt een ALAT of ASAT  $> 3 \times \text{ULN}$  ontwikkelt.
- indien een patiënt tekenen of symptomen vertoont die kunnen duiden op leverschade, moet de behandeling worden gestaakt en moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht. Daarbij moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd.
- verder moeten er binnen 2-4 weken na het staken van de behandeling leverfunctietesten worden uitgevoerd.
- gedetailleerde aanbevelingen voor het reguleren van verdikking van het endometrium.
- herinnering aan het effect van ulipristalacetaat op het endometrium.
- de noodzaak om de patholoog te informeren dat de patiënt met Esmya is behandeld indien biopsen of operatief genomen monsters ter analyse worden ingestuurd.
- de indicatie.
- de dosering: eenmaal daags een tablet van 5 mg gedurende behandelcycli van elk maximaal 3 maanden. De behandelingen mogen uitsluitend worden gestart wanneer er menstruatie heeft plaatsgevonden: de eerste behandeling moet worden gestart tijdens de eerste week van de menstruatie, de volgende behandelingen mogen op zijn vroegst worden gestart tijdens de eerste week van de tweede menstruatie na het voltooiën van de vorige behandelcyclus. De behandelend arts moet de patiënt de noodzaak voor de behandelvrije intervallen uitleggen.
- de contra-indicaties: zwangerschap en borstvoeding, genitale bloeding met onbekende oorzaak of met een andere oorzaak dan vleesbomen in de baarmoeder, baarmoeder-, baarmoederhals-, ovarium- of borstkanker en ook onderliggende leveraandoeningen.
- geen veiligheidsgegevens over het endometrium beschikbaar voor doorlopende behandeling langer dan 3 maanden.

- de noodzaak om met klinisch onderzoek na te gaan of de verdikking van het endometrium aanhoudt nadat de behandeling is beëindigd en of de menstruatie is teruggekeerd om andere onderliggende condities uit te sluiten.
- de aanbeveling om het endometrium periodiek te controleren in geval van herhaalde intermitterende behandeling. Dit bestaat uit een jaarlijkse echografie, uit te voeren na de terugkeer van de menstruatie tijdens een behandelvrije periode. Indien verdikking van het endometrium wordt opgemerkt die aanhoudt na de terugkeer van de menstruaties tijdens behandelvrije perioden of langer dan 3 maanden na het einde van de behandelcyclus, en/of een afwijkend bloedingspatroon wordt opgemerkt, moet er onderzoek worden uitgevoerd waaronder een endometriumbiopsie om andere onderliggende oorzaken (waaronder maligniteiten in het endometrium) uit te sluiten.

#### Voorlichtingsmateriaal voor pathologen

- de belangrijkste effecten van Esmya op progesteronreceptormodulator-geassocieerde veranderingen in het endometrium (PAEC) en de verschillen met ongehinderd oestrogeen.
- de differentiële diagnose van PAEC, ongehinderd oestrogeen en hyperplasie van het endometrium.

#### Waarschuwingskaart voor de patiënt

- informeer de patiënten over het risico op leverschade bij gebruik van Esmya. Leg uit dat in een klein aantal gevallen levertransplantatie noodzakelijk was.
- informeert de patiënt over de noodzaak om zijn/haar arts te waarschuwen over eventuele leverproblemen die hij/zij zou kunnen hebben.
- waarschuwt de patiënt om Esmya niet te gebruiken in geval van leverproblemen.
- informeert de patiënt over de noodzaak om de leverfunctie te controleren voor aanvang van elke behandelcyclus, maandelijks tijdens de behandeling en binnen enkele weken na het einde van de behandeling.
- informeert de patiënt over de symptomen en tekenen van mogelijke leverschade, zodat hij/zij weet in welke situaties hij/zij moet stoppen met de behandeling en snel contact moet opnemen met een arts.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esmya 5 mg tabletten  
Ulipristalacetaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 5 mg ulipristalacetaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 tabletten  
30 tabletten  
84 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Via de mond innemen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De doordrukstrips in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. BATCHNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Esmya

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esmya 5 mg tabletten  
Ulipristalacetaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. OVERIGE**



## ESMYA 5 mg TABLETTEN

### WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

#### WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Esmya kan bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Een van de mogelijke bijwerkingen is ernstige schade aan uw lever. Er zijn gevallen van leverschade gemeld bij vrouwen die Esmya innemen. Dat heeft in een klein aantal gevallen tot een levertransplantatie geleid.

Op deze kaart vindt u informatie over de bloedtesten die tijdens de hele behandeling moeten worden uitgevoerd. Ook wordt er uitgelegd wat u moet doen als u bijwerkingen krijgt die met uw lever te maken hebben.

Gebruik Esmya niet als u leverproblemen heeft.

Vertel het uw arts als u weet dat u problemen met uw lever heeft of als u niet zeker weet of uw lever goed werkt.

#### WAT MOET U VOOR, TIJDENS EN NA UW BEHANDELING DOEN?

##### Regelmatig bloedtesten laten uitvoeren

Voor u begint met elke behandelcyclus, moeten er bloedtesten worden uitgevoerd zodat kan worden gecontroleerd hoe goed uw lever werkt. Op basis van de uitslag van deze testen besluit de arts of de behandeling met Esmya geschikt is voor u.

Tijdens de behandeling met Esmya voert uw arts regelmatig bloedtesten uit om uw leverfunctie te controleren. Deze testen moeten elke maand gebeuren, en ook een paar weken nadat u een behandelcyclus heeft afgemaakt (zie het overzicht hieronder). Uit deze bloedtesten kan de arts opmaken hoe goed uw lever werkt. Deze testen zijn noodzakelijk bij het volgen van uw behandeling.

#### IN DE TABEL HIERONDER ZIET U WANNEER U BLOEDTESTEN HEEFT:

	DATUM
<b>1e TEST (vóór het begin van de behandeling)</b>	
<b>Begin van de behandeling</b>	
<b>2e TEST (4 weken na het begin van de behandeling)</b>	
<b>3e TEST (8 weken na het begin van de behandeling)</b>	
<b>4e TEST (12 weken na het begin van de behandeling)</b>	
<b>5e TEST (2-4 weken na het einde van de behandeling met Esmya)</b>	

#### TEKENEN EN VERSCHIJNSELEN VAN MOGELIJKE LEVERPROBLEMEN

Stop met de behandeling en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een of meerdere van de volgende tekenen of verschijnselen opmerkt:

- vermoeidheid, ernstige moeheid
- gele huid/ogen

- donkere urine
- pijn rechtsboven in de buik
- jeuk
- misselijkheid
- overgeven

De arts moet uw lever onmiddellijk onderzoeken en besluiten of u kunt doorgaan met de behandeling.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Esmya 5 mg tabletten**

Ulipristalacetaat

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Esmya en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Esmya en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Esmya bevat het werkzame bestanddeel ulipristalacetaat. Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige verschijnselen bij vleesbomen (myomen) (in de baarmoeder (uterus). Een vleesboom is een goedaardig gezwel in de baarmoeder.

Esmya wordt gebruikt bij volwassen vrouwen (ouder dan 18 jaar) voordat zij de menopauze bereiken.

Bij sommige vrouwen kunnen vleesbomen in de baarmoeder zorgen voor hevige bloedingen tijdens de ongesteldheid, bekkenpijn (ongemak onder in de buik) en druk op andere organen.

Dit middel verandert de activiteit van progesteron, een hormoon dat van nature in het lichaam voorkomt. Dit middel wordt gebruikt voor langdurige behandeling van de vleesbomen om de grootte ervan te verkleinen, de bloedingen te stoppen of te verminderen en het aantal rode bloedcellen te laten toenemen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

De meeste vrouwen worden tijdens de behandeling en een aantal weken daarna niet ongesteld.

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een onderliggende leveraandoening.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.
- U heeft vaginale bloedingen die niet worden veroorzaakt door vleesbomen in de baarmoeder.
- U heeft baarmoederkanker, baarmoederhalskanker, eierstokkanker of borstkanker.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

- Voordat u dit middel gaat gebruiken, worden er bloedtesten gedaan om te onderzoeken hoe goed uw lever werkt. Na deze testen besluit uw arts of dit middel geschikt is voor u. Deze testen worden tijdens de eerste 2 behandelperioden maandelijks herhaald. Bij daaropvolgende

behandelperioden wordt uw lever een keer gecontroleerd vóór elke nieuwe behandelperiode en als u een of meerdere van de onderstaande verschijnselen krijgt. Daarnaast moet er 2-4 weken na het einde van uw behandeling een extra controle van uw lever worden uitgevoerd.

Als u tijdens de behandeling verschijnselen krijgt die te maken hebben met de lever, zoals misselijkheid of overgeven, vermoeidheid, ernstige moeheid, geelzucht (een gele kleur van de ogen of huid), donkere urine, jeuk of pijn boven in de buik, moet u stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact opnemen met een arts. Die zal de werking van uw lever controleren en besluiten of u kunt doorgaan met de behandeling.

- Als u nu hormonale anticonceptie (zoals de pil) gebruikt (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen'), moet u tijdens het gebruik van dit middel een andere, betrouwbare anticonceptiemethode (bijvoorbeeld condooms) gebruiken.
- Als u een lever- of nierziekte heeft, moet u dit aan uw arts of apotheker vertellen voordat u dit middel gaat gebruiken.
- Als u ernstige astma heeft, is dit middel mogelijk niet geschikt voor u. Bespreek dit met uw arts.

Meestal zorgt het gebruik van dit middel ervoor dat u binnen de eerste 10 dagen al significant minder bloed verliest tijdens uw ongesteldheid. Soms blijft de ongesteldheid zelfs helemaal weg. Blijft u toch heel erg bloeden? Neem dan contact op met uw arts.

Als u gestopt bent met dit middel wordt u meestal binnen 4 weken weer ongesteld. Door het gebruik van dit middel, kan uw baarmoederslijmvlies dikker worden of veranderen. Deze veranderingen gaan vanzelf weer over als u dit middel niet meer gebruikt en u weer ongesteld bent.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit middel mag niet worden gebruikt als u jonger bent dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van dit middel is namelijk niet vastgesteld voor deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker als u een of meerdere van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, omdat deze geneesmiddelen en Esmya elkaars werking kunnen veranderen:

- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van het hart (bijvoorbeeld digoxine).
- bepaalde geneesmiddelen die beroertes en bloedstolsels voorkomen (bijvoorbeeld dabigatran etexilaat).
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om epilepsie te behandelen (bijvoorbeeld fenytoïne, fosfenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, oxcarbazepine, primidon).
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om hiv-infecties te behandelen (bijvoorbeeld ritonavir, efavirenz, nevirapine).
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde bacteriële infecties te behandelen (bijvoorbeeld rifampicine, telitromycine, claritromycine, erytromycine, rifabutine).
- bepaalde geneesmiddelen om schimmelinfecties te behandelen (bijvoorbeeld ketoconazol (behalve shampoo), itraconazol).
- kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) die worden gebruikt tegen depressies en angst.
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om depressies te behandelen (bijvoorbeeld nefazodon).
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen (bijvoorbeeld verapamil).

Waarschijnlijk maakt dit middel bepaalde hormonale anticonceptiemiddelen minder betrouwbaar. Bovendien zorgen hormonale anticonceptiemiddelen en progestagenen (bijvoorbeeld norethisteron of levonorgestrel) ervoor dat dit middel misschien minder goed werkt. Tijdens behandeling met Esmya,

kunt u beter geen hormonale anticonceptie gebruiken. Gebruik een andere, betrouwbare barrièremethode (zoals condooms) tijdens de behandeling met Esmya.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Drink geen grapefruitsap tijdens de behandeling met Esmya.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent. Het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap heeft mogelijk invloed op de zwangerschap (het is niet bekend of de baby schade ondervindt door dit middel of dat dit middel miskramen kan veroorzaken). Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel als u zwanger bent geraakt en neem contact op met uw arts of apotheker.

Waarschijnlijk maakt dit middel bepaalde hormonale anticonceptiemiddelen minder betrouwbaar (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Dit middel komt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding terwijl u dit middel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan lichte duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Rijd niet en gebruik geen machines als u hier last van heeft .

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet van 5 mg per dag, tijdens een behandelperiode van maximaal 3 maanden. Als aan u meerdere behandelperioden van 3 maanden met dit middel zijn voorgeschreven, moet u met elke behandelperiode op zijn vroegst beginnen tijdens de tweede menstruatiecyclus nadat de vorige behandelperiode is afgerond.

Begin altijd met het gebruik van dit middel binnen de eerste week van uw ongesteldheid.

Slik de tablet door met water. U mag dit middel met voedsel of tussen de maaltijden innemen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Er is weinig bekend over de gevolgen van het innemen van meerdere doses van dit middel. Er zijn geen meldingen ontvangen van ernstige schadelijke bijwerkingen nadat in één keer meerdere doses van dit middel waren ingenomen. Toch moet u uw arts of apotheker om advies vragen als u te veel van dit middel heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u minder dan 12 uur geleden een dosis bent vergeten, neem deze dan zo snel mogelijk alsnog in.

Als het echter langer dan 12 uur geleden is, sla dan de vergeten tablet over en neem slechts één tablet in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Dit middel moet tijdens behandelperioden van maximaal 3 maanden dagelijks worden gebruikt. Stop tijdens een behandelperiode niet met het innemen van de tabletten zonder contact op te nemen met uw arts. Zelfs als u zich beter voelt, kunnen de verschijnselen later weer terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een of meerdere van de volgende verschijnselen ondervindt:

- opzwellen van het gezicht, de tong of keel; moeite met slikken; netelroos en moeite met ademen. Dit zijn mogelijke verschijnselen van angio-oedeem (frequentie niet bekend).
- misselijkheid of overgeven, ernstige vermoeidheid, geelzucht (een gele kleur van de ogen of huid), donkere urine, jeuk of pijn boven in de buik. Deze verschijnselen kunnen duiden op leverschade (frequentie niet bekend), wat in een klein aantal gevallen heeft geleid tot een levertransplantatie. Zie ook rubriek 2 Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

**Zeer vaak** voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- verminderde ongesteldheid of ontbreken van ongesteldheid (amenorroe)
- verdikking van het baarmoederslijmvlies (het endometrium).

**Vaak** voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- hoofdpijn
- draaiduizeligheid (vertigo)
- maagpijn, misselijkheid
- acne
- pijn in spieren en botten
- met vloeistof gevulde blaasjes in de eierstokken (ovariumcysten), gevoelige/pijnlijke borsten, pijn in de onderbuik of het bekken,
- opvliegers
- vermoeidheid
- gewichtstoename.

**Soms** voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- allergie voor het geneesmiddel
- angst
- stemmingswisselingen
- duizeligheid
- droge mond, verstopping (constipatie)
- haaruitval, droge huid, meer zweten
- rugpijn
- urineverlies
- bloedingen uit de baarmoeder, vaginale afscheiding, abnormale vaginale bloedingen, onaangenaam gevoel in de borsten
- zwelling door vochtophoping (oedeem)
- extreme vermoeidheid (asthenie)
- toename in bloedcholesterol aangetoond met bloedonderzoeken, toename in bloedvetten (triglyceriden) aangetoond met bloedonderzoeken.

**Zelden** voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):

- neusbloedingen
- spijsverteringsklachten (indigestie), opgeblazen gevoel
- breken van met vloeistof gevulde blaasjes in de eierstokken (ruptuur van ovariumcysten)
- gezwollen borsten.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De doordrukstrip in het doosje bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ulipristalacetaat. Eén tablet bevat 5 mg ulipristalacetaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, mannitol, croscarmellose natrium, talk en magnesiumstearaat.

### Hoe ziet Esmya eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte tot gebroken witte ronde tablet van 7 mm, aan beide kanten bolrond met aan één kant 'ES5' gegraveerd.

Esmya is verkrijgbaar in Al/PVC/PE/PVDC doordrukstrips in een doosje met 28, 30 en 84 tabletten of van Al/PVC/PVDC doordrukstrips in een doosje met 28 en 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

### Fabrikant

Cenexi  
17 rue de Pontoise  
F-95520 Osny  
Frankrijk

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Boedapest  
Hongarije

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).