

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg ulipristalacetat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvid til næsten hvid, rund, bikonveks tablet på 7 mm præget med "ES5" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ulipristalacetat er indiceret til intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder, som ikke har nået menopausen, når embolisering af uterusfibromer og/eller operative indgreb ikke er egnet eller er mislykket.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter skal iværksættes og overvåges af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af uterusfibromer.

Dosering

Behandlingen består af én tablet på 5 mg, der skal tages én gang dagligt, i behandlingsforløb på op til 3 måneder. Tabletterne kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

Behandlinger bør kun påbegyndes, når der har været menstruation:

- Det første behandlingsforløb bør starte i den første menstruationsuge.
- Genbehandlingsforløb bør tidligst starte i den første uge af den anden menstruation efter afslutning af det foregående behandlingsforløb.

Den behandlende læge skal forklare patienten, at behandlingsfrie perioder er nødvendige.

Gentaget intermitterende behandling er undersøgt for op til 4 intermitterende behandlingsforløb.

Hvis en patient glemmer en dosis, skal hun tage ulipristalacetat snarest muligt. Hvis dosis blev glemt i mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis og blot fortsætte med den sædvanlige doseringsplan.

Særlig population

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjustering til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Da der ikke foreligger specifikke studier, anbefales ulipristalacetat ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, medmindre patienten monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for ulipristalacetat i den pædiatriske population. Sikkerhed og virkning af ulipristalacetat blev kun fastlagt hos kvinder på 18 år og derover.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes med vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Graviditet og amning.
Genitalblødning af ukendt ætiologi eller af andre årsager end uterusfibromer.
Livmoder-, livmoderhals-, brystkræft og kræft i æggestokkene.
Leversygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ulipristalacetat bør kun ordineres efter en omhyggelig diagnose. Graviditet skal udelukkes forud for behandlingen. Ved mistanke om graviditet før iværksættelse af et nyt behandlingsforløb skal der foretages en graviditetstest.

Kontraception

Samtidig brug af piller med gestagen alene, en gestagenspiral eller kombinerede p-piller anbefales ikke (se pkt. 4.5). Selvom de fleste kvinder, som tager en terapeutisk dosis ulipristalacetat, har anovulation, anbefales en kontractionsmetode uden hormoner i forbindelse med behandlingen.

Endometriske ændringer

Ulipristalacetat har en specifik farmakodynamisk virkning på endometriet:

Ændringer i endometriets histologi kan ses hos patienter, som behandles med ulipristalacetat. Disse ændringer er reversible efter behandlingophør.

Disse histologiske ændringer kaldes PAEC (progesteron-receptormodulator-associerede endometriske ændringer) og bør ikke forveksles med endometriehyperplasi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Endvidere kan reversibel forøgelse af endometriets tykkelse forekomme under behandling.

Ved gentagen intermitterende behandling anbefales periodisk overvågning af endometriet, inkl. årlig ultralydsundersøgelse, der skal udføres efter tilbagevenden af menstruation i behandlingsfri periode.

Hvis der observeres fortykkelse af endometriet, der varer ved, efter at menstruationerne er vendt tilbage i behandlingsfrie perioder eller 3 måneder efter afslutningen af behandlingsforløb, og/eller der observeres et ændret blødningsmønster (se punktet ”Blødningsmønster” nedenfor), bør der udføres en undersøgelse, herunder endometriebiopsi, for at udelukke andre underliggende sygdomme, herunder endometriemalignitet.

I tilfælde af hyperplasi (uden atypi) anbefales overvågning i henhold til normal klinisk praksis (f.eks. opfølgende kontrol 3 måneder senere). Atypisk hyperplasi bør undersøges og behandles i henhold til normal klinisk praksis.

Behandlingsforløbene bør hver især ikke strække sig over mere end 3 måneder, da risikoen for uønskede virkninger på endometriet, hvis behandlingen fortsættes uden afbrydelse, ikke er kendt.

Blødningsmønster

Patienterne skal informeres om, at behandling med ulipristalacetat normalt giver et væsentlig mindre blodtab under menstruationen eller amenorré inden for de første 10 dages behandling. Patienterne skal informeres om at kontakte deres læge, hvis den kraftige blødning fortsætter. Menstruationen vender normalt tilbage i løbet af 4 uger efter afslutning af hvert behandlingsforløb.

Hvis der under gentaget intermitterende behandling efter den første reduktion i blødning eller amenorré forekommer et ændret vedvarende eller uventet blødningsmønster, f.eks. blødning mellem menstruationer, kan en undersøgelse af endometriet, inkl. endometriebiopsi, være påkrævet for at udelukke andre underliggende sygdomme, herunder endometriemalignitet.

Gentaget, intermitterende behandling er undersøgt for op til 4 intermitterende behandlingsforløb.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion forventes ikke at ændre eliminationen af ulipristalacetat i væsentlig grad. Da der ikke foreligger specifikke studier, anbefales ulipristalacetat ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, medmindre patienten monitoreres nøje (se pkt. 4.2).

Leverskade

Efter markedsføring er der indberettet tilfælde af leverskader og leversvigt, som i nogle tilfælde krævede levertransplantation (se pkt. 4.3).

Der skal udføres leverfunktionstest, før behandling påbegyndes. Desuden må behandling ikke igangsættes, hvis transaminaser (alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)) overstiger 2 x den øvre normale grænseværdi (ULN) (alene eller i kombination med bilirubin >2 x ULN).

Der skal udføres månedlige leverfunktionstest under de 2 første behandlingsforløb. Ved efterfølgende behandlingsforløb skal leverfunktionen testes én gang før hvert nyt behandlingsforløb, og når der er klinisk indikation herfor.

Hvis en patient under behandlingen viser tegn eller symptomer, som tyder på leverskader (træthed, asteni, kvalme, opkastning, smerter i højre hypokondrium, anoreksi, gulsot), skal behandlingen afbrydes, patienten skal undersøges med det samme, og der skal udføres leverfunktionstest.

Patienter, som udvikler transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 3 gange den øvre normalgrænse under behandling, skal afbryde behandlingen og monitoreres tæt.

Der skal desuden udføres levertest 2- 4 uger efter ophør af behandlingen.

Samtidige behandlinger

Samtidig administration af moderate (f.eks. erythromycin, grapefrugtjuice, verapamil) eller potente (f.eks. ketoconazol, ritonavir, nefazodon, itraconazol, telithromycin, clarithromycin) CYP3A4-hæmmere og ulipristalacetat anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af ulipristalacetat og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital, primidon, perikon, efavirenz, nevirapin, langtidsbehandling med ritonavir) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Astmepatienter

Brug til kvinder med svær astma, der er utilstrækkeligt kontrolleret af orale glukokortikoider, frarådes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentiel risiko for, at andre lægemidler kan påvirke ulipristalacetat:

Hormonale kontræptiva

Ulipristalacetat har en steroid struktur og virker som en selektiv progesteron-receptormodulator med fortrinsvis hæmmende virkninger på progesteronreceptoren. Hormonale kontræptiva og gestagener vil således sandsynligvis reducere virkningen af ulipristalacetat ved en kompetitiv virkning på progesteronreceptoren. Derfor anbefales samtidig administration af lægemidler med gestagen ikke (se pkt. 4.4 og 4.6).

CYP3A4-hæmmere

Efter administration af den moderate CYP3A4-hæmmer erythromycinpropionat (500 mg to gange dagligt i 9 dage) til raske kvindelige forsøgspersoner steg C_{max} og AUC for ulipristalacetat henholdsvis 1,2 og 2,9 gange. AUC for ulipristalacetats aktive metabolit steg 1,5 gange, mens C_{max} for den aktive metabolit faldt (ændring på 0,52 gange).

Efter administration af den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol (400 mg en gang dagligt i 7 dage) til raske kvindelige forsøgspersoner steg C_{max} og AUC for ulipristalacetat henholdsvis 2 og 5,9 gange. AUC for ulipristalacetats aktive metabolit steg 2,4 gange, mens C_{max} for den aktive metabolit faldt (ændring på 0,53 gange).

Det anses ikke for nødvendigt at justere dosis i forbindelse med administration af ulipristalacetat til patienter, som samtidig får svage CYP3A4-hæmmere. Samtidig administration af moderate eller potente CYP3A4-hæmmere og ulipristalacetat anbefales ikke (se pkt. 4.4).

CYP3A4-induktorer

Patienter, som samtidig får CYP3A4-induktorer, kan have reducerede plasmaniveauer af ulipristalacetat. Administration af den potente CYP3A4-induktor rifampicin (300 mg to gange dagligt i 9 dage) til raske kvindelige forsøgspersoner medførte et markant fald i C_{max} og AUC for ulipristalacetat og dets aktive metabolit med 90 % eller mere og reducerede ulipristalacetats halveringstid 2,2 gange, svarende til et fald på ca. 10 gange i eksponeringen for ulipristalacetat. Samtidig brug af ulipristalacetat og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital, primidon, perikon, efavirenz, nevirapin, langtidsbehandling med ritonavir) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirker den gastrisk pH

Administration af ulipristalacetat (10 mg tablet) sammen med protonpumpehæmmeren esomeprazol (20 mg dagligt i 6 dage) medførte en ca. 65 % lavere gennemsnitlig C_{max} , en forsinket t_{max} (fra en median på 0,75 t til 1,0 t) og en 13 % højere gennemsnitlig AUC. Denne virkning af lægemidler, der øger den gastrisk pH, forventes ikke at være af klinisk relevans for den daglige administration af ulipristalacetat-tabletter.

Potentiel risiko for, at ulipristalacetat kan påvirke andre lægemidler:

Hormonale kontrceptiva

Ulipristalacetat kan påvirke virkningen af medicinske hormonale kontrceptiva (gestagen alene, gestagenspiral eller kombinerede p-piller) og gestagen, der administreres af andre årsager. Derfor anbefales samtidig administration af lægemidler med gestagen ikke (se pkt. 4.4 og 4.6). Lægemidler med gestagen bør ikke tages inden for 12 dage efter afslutning af ulipristalacetat-behandlingen.

P-gp-substrater

In vitro-data indikerer, at ulipristalacetat kan være en hæmmer af P-gp i klinisk relevante koncentrationer i den gastrointestinale væg under absorption.

Samtidig administration af ulipristalacetat og et P-gp-substrater ikke undersøgt, og interaktion kan ikke udelukkes. *In vivo*-resultater viser, at ulipristalacetat (administreret som en enkelt 10 mg tablet) 1,5 time før administration af P-gp-substratet fexofenadin (60 mg) ikke har nogen klinisk relevant virkning på fexofenadins farmakokinetik. Det anbefales derfor, at ulipristalacetat og P-gp-substrater (f.eks. dabigatranetexilat, digoxin, fexofenadin) administreres med mindst 1,5 times mellemrum.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontrception til kvinder

Ulipristalacetat vil sandsynligvis have en ugunstig interaktion med piller med gestagen alene, gestagenspiraler eller kombinerede p-piller, og derfor anbefales samtidig anvendelse ikke. Selvom de fleste kvinder, som tager en terapeutisk dosis ulipristalacetat, har anovulation, anbefales en kontraktionsmetode uden hormoner i forbindelse med behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Ulipristalacetat er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ulipristalacetat til gravide kvinder.

Selvom der ikke blev observeret noget teratogent potentiale, er dataene fra dyreforsøg utilstrækkelige, for så vidt angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

De tilgængelige toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at ulipristalacetat udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Ulipristalacetat udskilles i human mælk. Påvirkningen af nyfødte/spædbørn er

ikke undersøgt. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Ulipristalacetat er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3 og 5.2).

Fertilitet

De fleste kvinder, som tager en terapeutisk dosis ulipristalacetat, har anovulation, men fertilitetsniveauet er ikke undersøgt i forbindelse med indtagelse af flere doser ulipristalacetat.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ulipristalacetat kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, eftersom der er observeret let svimmelhed efter indtagelse af ulipristalacetat.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af ulipristalacetat er blevet evalueret hos 1.053 kvinder med uterusfibromer, som behandles med 5 mg eller 10 mg ulipristalacetat i fase III-studier. Det mest almindelige fund i kliniske studier var amenorré (79,2 %), der anses for at være et ønskeligt resultat for patienterne (se pkt. 4.4). Den hyppigste bivirkning var hedeudslæt. Langt størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate (95,0 %), medførte ikke seponering af lægemidlet (98,0 %) og forsvandt spontant. Blandt disse 1.053 kvinder blev sikkerheden af gentagne intermitterende behandlingsforløb (hver især begrænset til 3 måneder) evalueret hos 551 kvinder med uterusfibromer i to fase III-studier (inkl. 446 kvinder, som fik fire intermitterende behandlingsforløb, hvoraf 53 fik otte intermitterende behandlingsforløb). Kvinderne blev behandlet med 5 mg eller 10 mg ulipristalacetat. Sikkerhedsprofilen ved gentagne behandlingsforløb var den samme som ved ét behandlingsforløb.

Tabel over bivirkninger

Baseret på sammenlagte data fra fire fase III-studier med patienter med uterusfibromer, som blev behandlet i 3 måneder, er der indberettet følgende bivirkninger. De nedenfor anførte bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheder er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkninger under første behandlingsforløb				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt
Immunsystemet			Medicin-overfølsomhed*		
Psykiske forstyrrelser			Angst Følelsesmæssig forstyrrelse		
Nervesystemet		Hovedpine*	Svimmelhed		
Øre og labyrinth		Vertigo			
Luftveje, thorax og mediastinum				Næseblod	
Mave-tarm-kanalen		Abdominale smerter Kvalme	Mundtørhed Forstoppelse	Dyspepsi Flatulens	
Lever og galdeveje					Leversvigt*
Hud og subkutane væv		Akne	Alopeci** Hudtørhed Hyperhidrose		Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskuloskeletale smerter	Rygmerter		
Nyrer og urinveje			Urininkontinens		
Det reproduktive system og mammae	Amenorré Fortykket endometrium*	Hedestigninger* Bækkensmerter Ovariecyster* Brystømhed/-smerter	Uterinblødning* Metrorragi Genitalt udflåd Brystgener	Ruptur af ovariecyste* Hævelse af bryst	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Tæthed	Ødem Asteni		
Undersøgelser		Vægtøgning	Forhøjet blodkolesterol Forhøjede triglycerider		

* Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

** Den ordrette term let hårtab blev kodet til termen "alopeci"

Ved sammenligning af gentagne behandlingsforløb var forekomsten af bivirkninger mindre hyppig i efterfølgende behandlingsforløb end i det første, og hver bivirkning var mindre hyppig eller i samme hyppighedskategori (undtagen dyspepsi, der blev grupperet som "ikke almindelig" i behandlingsforløb 3 baseret på én patientforekomst).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Leversvigt

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af leversvigt. I få af disse tilfælde var en levertransplantation nødvendig. Hyppigheden af leversvigt og risikofaktorer hos patienten er ikke kendt.

Fortykket endometrium

Hos 10-15 % af patienterne blev der observeret fortykket endometrium (>16 mm ved ultralyd eller MR-scanning ved behandlingens afslutning) ved udløbet af det første 3-måneders behandlingsforløb med ulipristalacetat. I efterfølgende behandlingsforløb sås endometriefortykkelse mindre hyppigt (hhv. 4,9 % og 3,5 % af patienterne ved udløb af andet og fjerde behandlingsforløb). Fortykkelse af endometriet forsvinder, når behandlingen afbrydes, og menstruationen starter igen.

Desuden betegnes reversible ændringer af endometriet PAEC og adskiller sig fra endometriehyperplasi. Hvis præparater efter hysterektomi eller endometriebiopsi sendes til histologi, skal patologen informeres om, at patienten har taget ulipristalacetat (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hedestigninger

Hedestigninger blev indberettet af 8,1 % af patienterne, men forekomsten var forskellig i de forskellige studier. I det aktive komparator-kontrollerede studie var forekomsten 24 % (10,5 % moderate eller svære) for ulipristalacetat og 60,4 % (39,6 % moderat eller svær) for patienter, som blev behandlet med leuprorelin. I det placebokontrollerede studie var forekomsten af hedestigninger 1,0 % for ulipristalacetat og 0 % for placebo. I det første 3-måneders behandlingsforløb i de to langvarige fase III-studier var hyppigheden hhv. 5,3 % og 5,8 % for ulipristalacetat.

Medicinoverfølsomhed

Symptomer på medicinoverfølsomhed, såsom generaliseret ødem, pruritus, udslæt, hævet ansigt eller urticaria, blev indberettet af 0,4 % af patienterne i fase III-studier.

Hovedpine

Hovedpine af mild eller moderat grad blev indberettet hos 5,8 % af patienterne.

Ovariecyste

Funktionelle ovariecyster blev observeret under og efter behandling hos 1,0 % af patienterne og forsvandt i de fleste tilfælde spontant i løbet af få uger.

Uterin blødning

Patienter med kraftig menstruationsblødning på grund af uterinfibromer har en risiko for kraftig blødning, der kan kræve kirurgisk indgreb. Der er indberettet nogle få tilfælde i forbindelse med ulipristalacetat-behandlingen eller i løbet af 2-3 måneder efter afbrydelse af ulipristalacetat-behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering med ulipristalacetat.

Enkelt-doser på op til 200 mg og daglige doser på 50 mg i 10 på hinanden følgende dage blev indgivet hos et begrænset antal forsøgspersoner, og der blev ikke rapporteret om svære eller alvorlige bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, progesteron-receptormodulatorer. ATC-kode: G03XB02.

Ulipristalacetat er en oralt aktiv syntetisk selektiv progesteron-receptormodulator, der kendetegnes ved en vævsspecifik delvis progesteronantagonistisk virkning.

Virkningsmekanisme

Ulipristalacetat virker direkte på endometriet.

Ulipristalacetat virker direkte på fibromer og reducerer deres størrelse via hæmning af celledeling og induktion af apoptose.

Farmakodynamiske virkninger

Endometrium

Når daglig administration af en 5 mg dosis påbegyndes under en menstruationscyklus, afslutter de fleste personer (herunder patienter med fibromer) deres første menstruation, men de menstruerer først igen, når behandlingen er blevet afbrudt. Når ulipristalacetat-behandlingen afbrydes, genoptages menstruationscyklussen normalt i løbet af 4 uger.

Den direkte virkning på endometriet medfører klassespecifikke ændringer i den histologi, der kaldes PAEC. Det histologiske udseende er et inaktivt epitel med svag celledeling associeret med asymmetrisk stromal og epitelial vækst med deraf følgende prominente cystisk dilaterede kirtler med iblandet østrogen (mitose) og progestin (sekretorisk) epitelial virkning. Et sådant mønster er observeret hos ca. 60 % af de patienter, som er blevet behandlet med ulipristalacetat i 3 måneder. Disse ændringer forsvinder efter seponering af behandlingen og må ikke forveksles med endometriehyperplasi.

Ca. 5 % af patienter i den fertile alder med kraftig menstruationsblødning har en endometrietykkelse på mere end 16 mm. Hos ca. 10-15 % af de patienter, som behandles med ulipristalacetat, kan endometriet fortykkes (>16 mm) under det første 3 måneders behandlingsforløb. Ved gentagne behandlingsforløb sås fortykkelse af endometriet mindre hyppigt (4,9 % af patienterne efter andet behandlingsforløb og 3,5 % efter fjerde behandlingsforløb). Denne fortykkelse forsvinder, når behandlingen er seponeret, og menstruation finder sted. Hvis endometriefortykkelsen varer ved efter tilbagevenden af menstruation i behandlingsfrie perioder eller længere end 3 måneder efter behandlingsforløbets afslutning, kan det være nødvendigt at undersøge dette i henhold til normal klinisk praksis for at udelukke andre underliggende sygdomme.

Hypofyse

En daglig dosis ulipristalacetat på 5 mg hæmmer ovulation hos de fleste patienter indiceret ved progesteronniveauer, der opretholdes ved ca. 0,3 ng/ml.

En daglig dosis ulipristalacetat på 5 mg undertrykker delvist FSH-niveauer, men serumøstradiol-niveauer opretholdes i middelfollikelområdet hos de fleste patienter og er på samme niveau som hos de patienter, som fik placebo.

Ulipristalacetat påvirker ikke serumniveauet af TSH, ACTH eller prolaktin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Præ-operativ anvendelse:

Virningen af faste doser ulipristalacetat på 5 mg og 10 mg én gang dagligt blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, 13 ugers fase III-studier, der rekrutterede patienter med meget kraftig menstruationsblødning i forbindelse med uterusfibromer. Studie 1 var dobbeltblindt og placebo-kontrolleret. Patienter i dette studie skulle være anæmiske ved inklusion i studiet (Hb < 10,2 g/dl), og alle patienter skulle have oralt jern ved 80 mg Fe⁺⁺ i tillæg til studielægemidlet. Studie 2 indeholdt den aktive komparator, leuprorelin 3,75 mg, der blev givet én gang dagligt som intramuskulær injektion. I studie 2 blev der anvendt en dobbeltblind metode for at bevare blindingen. I begge studier blev blodtabet under menstruationen vurderet ved hjælp af PBAC (Pictorial Bleeding Assessment

Chart). Et PBAC >100 i løbet af de første 8 dage af menstruationen blev anset for at repræsentere et kraftigt blodtab under menstruationen.

I studie 1 blev der observeret en statistisk signifikant forskel i reduktionen af blodtabet under menstruation hos patienter, som blev behandlet med ulipristalacetat, sammenlignet med placebo (se tabel 1 herunder), hvilket gav en hurtigere og mere effektiv korrektion af anæmi end jern alene. Patienter, som blev behandlet med ulipristalacetat, havde ligeledes en større reduktion i myomstørrelsen, der blev vurderet ved MR-scanning.

I studie 2 var reduktionen af blodtabet under menstruation sammenlignelig for de patienter, som blev behandlet med ulipristalacetat og GnRh-agonist (gonadotropin-releasing hormon) (leuprorelin). De fleste patienter, som blev behandlet med ulipristalacetat, holdt op med at bløde i løbet af den første uge af behandlingen (amenorré).

Størrelsen af de tre største myomer blev vurderet med ultralyd ved behandlingens afslutning (Uge 13) og i yderligere 25 uger uden behandling hos patienter, som ikke havde fået foretaget hysterektomi eller myomektomi. Reduktionen af myomstørrelsen blev generelt opretholdt i denne opfølgingsperiode hos patienter, som oprindeligt blev behandlet med ulipristalacetat, men der skete nogen genvækst hos patienter, som blev behandlet med leuprorelin.

Tabel 1: Resultater af vurderinger af primære og udvalgte sekundære virkninger i fase III-studier

Parameter	Studie 1			Studie 2		
	Placebo N=48	Ulipristal- acetat 5 mg/dag N=95	Ulipristal- acetat 10 mg/dag N=94	Leuprorelin 3,75 mg/ måned N=93	Ulipristal- acetat 5 mg/dag N=93	Ulipristal- acetat 10 mg/dag N=95
Menstruations- blødning						
Median PBAC ved baseline	376	386	330	297	286	271
Median ændring i uge 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Patienter med amenorré i uge 13	3 (6,3 %)	69 (73,4 %) ¹	76 (81,7 %) ²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Patienter, hvis menstruations- blødning blev normal (PBAC ≤ 75) i uge 13	9 (18,8 %)	86 (91,5 %) ¹	86 (92,5 %) ¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Median ændring i myomvolumen fra baseline til uge 13 ^a	+3,0 %	-21,2 % ³	-12,3 % ⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a I studie 1 blev ændringen fra baseline i den samlede myomvolumen målt med MR-scanning. I studie 2 blev ændringen af volumenet af de tre største myomer målt med ultralyd. Værdier angivet med fed skrift i skraverede felter angiver, at der var en signifikant forskel i sammenligningerne mellem ulipristalacetat og kontrolpræparatet. Disse var altid til fordel for ulipristalacetat.

P-værdier: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Gentaget intermitterende anvendelse:

Virksomheden af gentagne behandlingsforløb med faste doser ulipristalacetat på 5 mg eller 10 mg en gang dagligt blev evalueret i to fase 3-studier, der vurderede op til 4 intermitterende 3-måneders behandlingsforløb til patienter med kraftig menstruation associeret med uterusfibromer. Studie 3 var et åbent studie, der vurderede ulipristalacetat 10 mg, hvor hvert 3-måneders behandlingsforløb blev efterfulgt af 10 dages dobbeltblindet behandling med gestagen eller placebo. Studie 4 var et randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie, der vurderede ulipristalacetat 5 eller 10 mg.

Studie 3 og 4 viste virkning til kontrol af symptomer på uterusfibromer (f.eks. uterinblødning) og til reduktion af fibromstørrelse efter hhv. 2 og 4 forløb.

I studie 3 blev der påvist virkning af gentaget intermitterende behandling i mere end 18 måneder (4 forløb med 10 mg en gang dagligt), og 89,7 % af patienterne var i amenorré ved udløb af behandlingsforløb 4.

I studie 4 var 61,9 % og 72,7 % af patienterne i amenorré ved udløb af både behandlingsforløb 1 og 2 kombineret (doser på hhv. 5 mg og 10 mg, $p=0,032$), 48,7 % og 60,5 % var i amenorré ved udløb af alle 4 behandlingsforløb kombineret (henholdsvis 5 mg dosis og 10 mg dosis, $p=0,027$). Ved udgangen af behandlingsforløb 4 blev 158 (69,6 %) patienter og 164 (74,5 %) vurderet som værende i amenorré ved doser på hhv. 5 mg og 10 mg ($p=0,290$).

Tabel 2: Resultater af vurdering af primære og udvalgte sekundære virkninger i langvarige fase III-studier

Parameter	Efter behandlingsforløb 2 (2 gange 3-måneders behandling)			Efter behandlingsforløb 4 (4 gange 3 måneders behandling)		
	Studie 3 ^a	Studie 4		Studie 3	Studie 4	
	10 mg/dag N=132	5 mg/dag N=213	10 mg/dag N=207	10 mg/dag N=107	5 mg/dag N=178	10 mg/dag N=176
Patienter, der starter på behandlingsforløb 2 eller 4	N=131	N=205	N=197	N=107	N=227	N=220
Patienter i amenorré ^{b,c}	116 (88,5 %)	152 (74,1 %)	162 (82,2 %)	96 (89,7 %)	158 (69,6 %)	164 (74,5 %)
Patienter med kontrolleret blødning ^{b,c,d}	I/T	N=199 175 (87,9 %)	N=191 168 (88,0 %)	I/T	N=202 148 (73,3 %)	N=192 144 (75,0 %)
Median ændring i myomvolumen i forhold til <i>baseline</i>	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

^a Behandlingsforløb 2 vurderet efter behandlingsforløb 2 plus 1 menstruation.

^b Patienter med manglende værdier blev udelukket fra analysen.

^c N og % inkluderer patienter, som er trukket ud.

^d Kontrolleret blødning blev defineret som ingen episoder med kraftig blødning og maksimalt 8 dages blødning (dage med pletblødning er ikke inkluderet) i de sidste 2 måneder af et behandlingsforløb.

I alle fase III-studier, herunder studier med gentaget intermitterende behandling, blev der observeres i alt 7 tilfælde af hyperplasi hos 789 patienter med egnede biopsier (0,89 %). De fleste af disse tilfælde reverserede spontant til normalt endometrium, efter menstruationen var vendt tilbage i den behandlingsfri periode. Hyperplasi var ikke hyppigere ved gentagne behandlingsforløb, inkl. data for 340 kvinder, som fik op til 4 forløb med ulipristalacetat 5 eller 10 mg, og begrænsede data for 43 kvinder, som fik op til 8 forløb med ulipristalacetat 10 mg. Den observerede frekvens svarer til kontrolgrupper og den almindelige forekomst, der er rapporteret i litteraturen for symptomatiske præmenopausale kvinder i denne aldersgruppe (gennemsnitsalder på 40 år).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ulipristal Acetate Gedeon Richter i alle undergrupper af den pædiatriske population med uterusfibromer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis på 5 eller 10 mg absorberes ulipristalacetat hurtigt med en C_{max} på $23,5 \pm 14,2$ ng/ml og $50,0 \pm 34,4$ ng/ml, der indtræffer ca. 1 t efter indtagelse, og med en $AUC_{0-\infty}$ på henholdsvis $61,3 \pm 31,7$ ng.t/ml og $134,0 \pm 83,8$ ng.t/ml. Ulipristalacetat transformeres

hurtigt til en farmakologisk aktiv metabolit med en C_{max} på $9,0 \pm 4,4$ ng/ml og $20,6 \pm 10,9$ ng/ml, der også indtraf ca. 1 t efter indtagelse, og med en $AUC_{0-\infty}$ på henholdsvis $26,0 \pm 12,0$ ng.t/ml og $63,6 \pm 30,1$ ng.t/ml.

Administration af ulipristalacetat (30 mg tablet) sammen med morgenmad med højt fedtindhold medførte en cirka 45 % mindre gennemsnitlig C_{max} , en forsinket T_{max} (fra en median på 0,75 t til 3 t) og en 25 % højere gennemsnitlig $AUC_{0-\infty}$ sammenlignet med administration i fastende tilstand. Lignende resultater blev opnået for den aktive mono-N-demetylerede metabolit. Denne kinetiske virkning af mad forventes ikke at være af klinisk relevans for den daglige administration af ulipristalacetat tabletter.

Distribution

Ulipristalacetat binder i høj grad (> 98 %) til plasmaproteiner, herunder albumin, alpha-1-syre-glykoprotein, højdensitetslipoprotein (HDL) og lavdensitetslipoprotein (LDL).

Ulipristalacetat og dets aktive mono-N-demetylerede metabolit udskilles i human mælk med et gennemsnitligt AUC_t -forhold mellem mælk og plasma på $0,74 \pm 0,32$ for ulipristalacetat.

Biotransformation/Elimination

Ulipristalacetat konverteres nemt til sine mono-N-demetylerede og derefter til sine di-N-demetylerede metabolitter. *In vitro*-data indikerer, at dette fortrinsvis medieres af cytokrom P450 3A4-isoform (CYP3A4). Den vigtigste eliminationsvej er via fæces, og mindre end 10 % udskilles i urinen. Ulipristalacetats terminale halveringstid i plasma efter en enkelt dosis på 5 eller 10 mg skønnes at være ca. 38 timer med en gennemsnitlig oral clearance (CL/F) på 100 l/t.

In vitro-data indikerer, at ulipristalacetat og dets aktive metabolit ikke hæmmer CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 og ikke inducerer CYP1A2 ved klinisk relevante koncentrationer. Derfor er det usandsynligt, at administration af ulipristalacetat vil ændre clearance af lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

In vitro-data indikerer, at ulipristalacetat og dets aktive metabolit ikke er P gp (ABCB1)-substrater.

Særlige populationer

Der er ikke foretaget farmakokinetiske undersøgelser af ulipristalacetat hos kvinder med nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af den CYP-medierede metabolisme forventes nedsat leverfunktion at ændre eliminationen af ulipristalacetat med deraf følgende øget eksponering. Ulipristal Acetate Gedeon Richter er kontraindiceret hos patienter med leversygdom (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

I generelle toksicitetsundersøgelser var de fleste fund relateret til stoffets virkning på progesteron-receptorer (og ved højere koncentrationer på glukokortikoidreceptorer), og der sås antiprogesteron-aktivitet ved eksponeringer svarende til terapeutiske niveauer. I et 39-ugers studie med cynomolgus aber blev der ved lave doser set histologiske ændringer, der ligner PAEC.

Ulipristalacetat har en embryoletal virkning hos rotter, kaniner (ved gentagne doser over 1 mg/kg), marsvin og aber på grund af dets virkningsmekanisme. Sikkerheden for et menneskeligt embryo kendes ikke. Der blev ikke observeret noget teratogent potentiale ved doser, der var lave nok til at fastholde drægtighed hos dyr.

Reproduktionsstudier udført hos rotter ved doser, der giver eksponering i samme område som den humane dosis, har ikke vist evidens for nedsat fertilitet på grund af ulipristalacetat hos behandlede dyr eller afkommet af behandlede dyr.

Karcinogenicitetsstudier (hos rotter og mus) viste, at ulipristalacetat ikke er karcinogent.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol
Croscarmellosenatrium
Talcum
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar blisterne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

alu/PVC/PE/PVDC eller alu/PVC/PVDC blister.
Pakke med 28, 30 og 84 tabletter.
Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1309/001
EU/1/18/1309/002
EU/1/18/1309/003
EU/1/18/1309/004
EU/1/18/1309/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

DD/MM/ÅÅÅÅ

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. **FREMSTILLER (E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Cenexi
17 Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Frankrig

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP der fremgår af, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før lægemiddelproduktet lanceres i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale informationsmaterialets indhold og format med medlemsstatens kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i forbindelse med lanceringen og derefter sikre, at alle ordinerende læger og patologer, der ser på prøver fra patienter, som behandles med Ulipristal Acetate

Gedeon Richter, og alle patienter som behandles med Ulipristal Acetate Gedeon Richter, får udleveret informationsmaterialet.

Informationsmaterialet skal bestå af følgende:

- Informationsmateriale til ordinerende læger (gynækologer), der indeholder:
 - Følgeskrivelse
 - Produktresumé
 - Lægevejledning vedr. ordinerings af Ulipristal Acetate Gedeon Richter
- Informationsmateriale til patologer, der indeholder
 - Patologvejledning
 - USB-nøgle (eller cd-rom) med billeder af digitale prøver (digitalt bibliotek med højopløste billeder)
 - Produktresumé
- Informationsmateriale til patienter, der indeholder
 - Patientkort

Informationsmaterialet skal indeholde følgende centrale elementer:

Lægevejledning vedr. ordinerings

- den behandlende læge bør sammen med patienten ud fra videnbaseret sundhedsfaglig praksis vurdere risikoen og fordelene ved alle tilgængelige behandlinger for at sætte patienten i stand til at træffe et kvalificeret valg.
- efter markedsføringen er der rapporteret tilfælde af leversvigt. I nogle få af disse tilfælde var levertransplantation påkrævet. Hyppigheden af leversvigt og patientrisikofaktorerne er ukendte.
- baselineleverfunktionstest kræves, før behandling påbegyndes, og før hvert nyt behandlingsforløb.
- patienter med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) $> 2 \times$ den øvre normale grænseværdi (ULN) (alene eller i kombination med bilirubin $> 2 \times$ ULN) må ikke behandles.
- leverfunktionen skal overvåges hver måned under de 2 første behandlingsforløb og derefter, når der er klinisk indikation herfor.
- behandlingen skal afbrydes, hvis patienten udvikler ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN.
- hvis en patient under behandlingen viser tegn eller symptomer, som tyder på leverskade, skal behandlingen afbrydes, patienten skal undersøges med det samme, og der skal udføres leverfunktionstest.
- der skal desuden udføres levertest 2-4 uger efter afbrydelse af behandlingen.
- detaljerede anbefalinger til behandling af fortykket endometrium.
- påmindelse om ulipristalacetats virkning på endometriet.
- behovet for at informere patologen om, at patienter er behandlet med Ulipristal Acetate Gedeon Richter, hvis biopsier/kirurgiske prøver sendes til analyse.
- indikationen.
- dosering: 5 mg tablet 1 gang dagligt i behandlingsforløb på op til 3 måneder. Behandlinger bør kun påbegyndes, når der var været menstruation: det første behandlingsforløb bør starte i den første menstruationsuge, genbehandlingsforløb bør tidligst starte i den første uge af den anden menstruation efter afslutning af det foregående behandlingsforløb. Den behandlende læge bør forklare patienten nødvendigheden af behandlingsfrie perioder.
- kontraindikationer: graviditet og amning, genitalblødning af ukendt ætiologi eller af andre årsager end uterusfibromer samt livmoder-, livmoderhals-, brystkræft og kræft i æggestokkene samt leversygdom.
- ingen sikkerhedsdata for endometriet for uafbrudte perioder over 3 måneder.
- behovet for i henhold til normal klinisk praksis at undersøge fortykkelse af endometriet efter seponering af behandlingen og menstruationens tilbagevenden for at udelukke andre underliggende sygdomme.
- anbefaling af periodisk overvågning af endometriet ved gentaget intermitterende behandling. Dette inkluderer årlig ultralydsundersøgelse, der skal udføres efter tilbagevenden af

menstruation i behandlingsfri periode). Hvis der observeres fortykkelse af endometriet, der varer ved, efter at menstruationerne er vendt tilbage i behandlingsfrie perioder eller 3 måneder efter afslutningen af behandlingsforløb, og/eller der observeres et ændret blødningsmønster, skal der foretages en undersøgelse, herunder endometriebiopsi, for at udelukke andre underliggende sygdomme, herunder endometriemalignitet.

Informationsmateriale til patologer

- Ulipristal Acetate Gedeon Richters vigtigste virkninger på PAEC (progesteron-receptor-modulator-associerede endometriske ændringer), og hvordan de adskiller sig fra virkningerne af østrogen alene.
- differentialdiagnosen mellem PAEC, østrogen alene og endometriehyperplasi.

Patientkort

- informer patienterne om risikoen for leverskade ved brug af Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Forklar og præcisér, at levertransplantation i nogle få tilfælde var nødvendig.
- informer patienterne om, at de skal oplyse deres læger om eventuelle leverproblemer, de måtte have.
- informer patienterne om ikke at tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter i tilfælde af leverproblemer.
- informer patienterne om, at leverfunktionen skal overvåges, før hvert behandlingsforløb påbegyndes, hver måned under behandlingen og få uger efter, at behandlingen er ophørt.
- informer patienterne om tegn og symptomer på mulig leverskade, så de er bekendt med situationer, hvor de skal afbryde behandlingen og kontakte en læge i rette tid.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tabletter
Ulipristalacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg ulipristalacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter
30 tabletter
84 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Blistert opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1309/001 28 tabletter
EU/1/18/1309/002 84 tabletter
EU/1/18/1309/003 30 tabletter
EU/1/18/1309/004 28 tabletter
EU/1/18/1309/005 84 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ulipristal Acetate Gedeon Richter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tabletter
Ulipristalacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gedeon Richter

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

ULIPRISTAL ACETATE GEDEON RICHTER 5mg TABLETTER

PATIENTKORT

DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ULIPRISTAL ACETATE GEDEON RICHTER

Ulipristal Acetate Gedeon Richter kan give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. En mulig bivirkning er alvorlig leverskade. Der er indberettet tilfælde af leversvigt hos kvinder, der har taget Ulipristal Acetate Gedeon Richter; i få af disse tilfælde var det nødvendigt med en levertransplantation.

Dette kort indeholder oplysninger om blodprøver, du skal have taget under hele behandlingen, og hvad du skal gøre, hvis der opstår leverbivirkninger.

Du må ikke tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter, hvis du har leverproblemer. Fortæl det til din læge, hvis du ved, at du har problemer med leveren, eller hvis du er i tvivl om, hvordan din lever har det.

DET SKAL DU GØRE FØR, UNDER OG EFTER BEHANDLING

Jævnlig blodprøver

Du skal have taget blodprøver, inden du påbegynder hvert behandlingsforløb, for at finde ud af, hvordan din lever fungerer. Alt efter resultatet af blodprøverne vil lægen beslutte, om behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter er egnet til dig.

Under behandlingen med Ulipristal Acetate Gedeon Richter tager din læge jævnligt blodprøver for at kontrollere din leverfunktion. Det skal ske hver måned, samt få uger efter, at du har afsluttet et behandlingsforløb (se skemaet nedenfor). Disse blodprøver fortæller lægen, hvordan din lever fungerer, og de er meget vigtige i forbindelse med overvågning af din behandling.

I NEDENSTÅENDE SKEMA KAN DU HOLDE ØJE MED DINE BLODPRØVER:

	DATO
1. BLODPRØVE (før behandlingsstart)	
Behandlingsstart	
2. BLODPRØVE (4 uger efter behandlingsstart)	
3. BLODPRØVE (8 uger efter behandlingsstart)	
4. BLODPRØVE (12 uger efter behandlingsstart)	
5. BLODPRØVE (2- 4 uger efter afslutning af Ulipristal Acetate Gedeon Richter-behandling)	

TEGN OG SYMPTOMER PÅ MULIGE LEVERPROBLEMER

Afbryd behandlingen, og søg straks læge, hvis du observerer et eller flere af følgende tegn eller symptomer:

- ekstrem træthed
- gulfarvning af hud/øjne
- mørkfarvet urin
- smerter øverst til højre i maveregionen
- kløe
- kvalme
- opkastning

Lægen skal straks undersøge din lever og beslutte, om du kan fortsætte med behandlingen.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tabletter

Ulipristalacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter
3. Sådan skal du tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

Ulipristal Acetate Gedeon Richter indeholder det aktive stof ulipristalacetat. Det bruges til at behandle moderate til svære symptomer på fibromer i uterus (kaldes også muskelknuder i livmoderen eller myomer), der er godartede tumorer i uterus (livmoderen).

Ulipristal Acetate Gedeon Richter anvendes til voksne kvinder (over 18 år), før de kommer i overgangsalderen.

Uterusfibromer kan hos nogle kvinder give kraftig menstruationsblødning, bækkenmerter (mavegener) og trykke på andre organer.

Dette lægemiddel virker ved at ændre progesterons aktivitet. Progesteron er et naturligt forekommende hormon i kroppen. Ulipristal Acetate Gedeon Richter anvendes til langvarig behandling af dine fibromer for at reducere deres størrelse, for at stoppe eller reducere blødning og for at øge antallet af røde blodlegemer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Du skal vide, at de fleste kvinder ikke har menstruation under behandlingen og i nogle få uger derefter.

Tag ikke Ulipristal Acetate Gedeon Richter

- hvis du er allergisk over for ulipristalacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i pkt. 6).
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du er gravid, eller hvis du ammer.
- hvis du har blødning fra skeden, der ikke skyldes uterusfibromer.
- hvis du har livmoder-, livmoderhals-, brystkræft eller kræft i æggestokkene.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Før du påbegynder behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter, bliver der taget blodprøver for at finde ud af, hvor godt din lever fungerer. Alt efter resultatet af disse prøver beslutter din læge, om behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter er egnet til dig. Prøverne gentages hver måned under de 2 første behandlingsforløb. Ved efterfølgende behandlingsforløb bliver din lever kontrolleret én gang før hvert nye behandlingsforløb, og hvis du oplever et eller flere af de symptomer, som er beskrevet nedenfor. Desuden bør leverfunktionen kontrolleres 2-4 uger efter, at behandlingen er ophørt. Hvis du under behandlingen oplever nogen tegn, der har forbindelse til leveren, f.eks. kvalme, opkastning, træthed, ekstrem træthed, gulsot (gulfarvning af øjne eller hud), mørkfarvet urin, kløe eller smerter øverst i maveregionen, skal du afbryde behandlingen og straks søge læge, som kontrollerer leverfunktionen og beslutter, om du kan fortsætte med behandlingen.
- Hvis du i øjeblikket anvender hormonprævention (f.eks. p-piller) (se ”Brug af anden medicin sammen med Ulipristal Acetate Gedeon Richter”), bør du også bruge en anden pålidelig barriereprævention (f.eks. et kondom), mens du tager Ulipristal Acetate Gedeon Richter.
- Hvis du har en lever- eller nyresygdom, skal du fortælle det til lægen eller på apoteket, før du tager Ulipristal Acetate Gedeon Richter.
- Hvis du lider af svær astma, er behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter måske ikke egnet til dig. Du bør tale om dette med din læge.

Behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter medfører normalt en væsentlig reduktion eller stopper måske også din menstruation i løbet af de første 10 dages behandling. Hvis den kraftige blødning fortsætter, skal du informere deres læge.

Din menstruation bør normalt vende tilbage i løbet af 4 uger, efter behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter er stoppet. Livmoderslimhinden kan blive tykkere eller ændre sig, når du tager Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Disse ændringer forsvinder, efter at behandlingen er stoppet, og din menstruation starter igen.

Børn og unge

Ulipristal Acetate Gedeon Richter bør ikke anvendes til børn under 18 år, da ulipristalacetats sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af de lægemidler, der er nævnt herunder, eftersom disse lægemidler kan påvirke Ulipristal Acetate Gedeon Richter eller blive påvirket af Ulipristal Acetate Gedeon Richter:

- Visse lægemidler mod hjertesygdomme (f.eks. digoxin).
- Visse lægemidler, der bruges for at forebygge slagtilfælde og blodpropper (f.eks. dabigatranetexilat).
- Visse lægemidler mod epilepsi (f.eks. phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital, carbamazepin, oxcarbazepin, primidon).
- Visse lægemidler mod hiv-infektion (f.eks. ritonavir, efavirenz, nevirapin).
- Lægemidler mod visse bakterieinfektioner (f.eks. rifampicin, telithromycin, clarithromycin, erythromycin, rifabutin).
- Visse lægemidler mod svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol (undtagen shampoo), itraconazol).
- Naturlægemidler med perikon (*Hypericum perforatum*), der anvendes mod depression eller angst.
- Visse lægemidler mod depression (f.eks. nefazodon).
- Visse lægemidler mod for højt blodtryk (f.eks. verapamil).

Ulipristal Acetate Gedeon Richter vil sandsynligvis nedsætte virkningen af visse hormonelle præventionsmidler. Desuden vil hormonelle præventionsmidler (f.eks. norethindron eller levonorgestrel) også sandsynligvis nedsætte virkningen af Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Derfor

frarådes brug af hormonelle præventionsmidler, og du bør bruge en anden pålidelig barriereprævention (f.eks. et kondom), når du er i behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter.

Brug af Ulipristal Acetate Gedeon Richter sammen med mad og drikke

Du skal undgå at drikke grapefrugtjuice, når du tager Ulipristal Acetate Gedeon Richter.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter, hvis du er gravid. Behandling under graviditet kan påvirke graviditeten (det vides ikke, om Ulipristal Acetate Gedeon Richter kan skade barnet, eller om det kan forårsage abort). Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Ulipristal Acetate Gedeon Richter, skal du straks holde op med at tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter og kontakte din læge eller apoteket.

Ulipristal Acetate Gedeon Richter vil sandsynligvis nedsætte virkningen af visse hormonelle præventionsmidler (se ”Brug af anden medicin sammen med Ulipristal Acetate Gedeon Richter”). Ulipristal Acetate Gedeon Richter går over i mælken. Du må derfor ikke amme dit barn, når du tager Ulipristal Acetate Gedeon Richter.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ulipristal Acetate Gedeon Richter kan forårsage let svimmelhed (se pkt. 4 ”Bivirkninger”). Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

3. Sådan skal du tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er én 5 mg tablet om dagen i behandlingsforløb på op til 3 måneder. Hvis du har fået ordineret flere 3-måneders behandlingsforløb med Ulipristal Acetate Gedeon Richter, må du tidligst starte hvert forløb i den anden menstruationsperiode efter afslutning af det foregående behandlingsforløb.

Du skal altid starte med at tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter i løbet af menstruationens første uge.

Tabletten skal synkes med vand og kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

Hvis du har taget for meget Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Der er begrænset erfaring med Ulipristal Acetate Gedeon Richter, når der tages flere doser på én gang. Der er ikke rapporteret om alvorlige, skadelige virkninger efter indtagelse af flere doser af dette lægemiddel på én gang. Ikke desto mindre skal du spørge lægen eller apoteket til råds, hvis du tager for meget Ulipristal Acetate Gedeon Richter.

Hvis du har glemt at tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Hvis du glemmer at tage en dosis i mindre end 12 timer, skal du tage den hurtigst muligt. Hvis du glemmer en dosis i mere end 12 timer, skal du springe den glemte tablet over og kun tage en enkelt tablet som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Ulipristal Acetate Gedeon Richter skal tages dagligt i behandlingsforløb på op til 3 måneder uden afbrydelse. I hvert behandlingsforløb må du ikke holde op med at tage tabletterne, medmindre din læge beder dig om det, heller ikke selvom du har det bedre, eftersom symptomerne kan komme igen senere.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at bruge Ulipristal Acetate Gedeon Richter, og kontakt straks en læge, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer:

- hævelse af ansigt, tunge eller svælg, synkebesvær, nældefeber og vejrtrækningsbesvær. Disse er mulige symptomer på angioødem (hyppighed ikke kendt).
- Kvalme eller opkastning, ekstrem træthed, gulsot (gulfarvning af øjne eller hud), mørkfarvet urin, kløe eller smerter øverst i maveregionen. Disse symptomer kan være tegn på leverskade (hyppighed ikke kendt), som i få tilfælde har medført levertransplantation. Se også punkt 2 Advarsler og forsigtighedsregler.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Reduktion eller udeblivelse af menstruation (amenorré).
- Fortykkelse af livmoderslimhinden (fortykket endometrium).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine.
- Fornemmelse af at snurre rundt (vertigo).
- Mavesmerter, kvalme.
- Akne.
- Smerter i muskler og knogler (muskuloskeletale smerter).
- Væskefyldt blære på æggestokkene (ovariecyste), brystømhed/-smerter, bækkenmerter, hedeture.
- Træthed.
- Vægtøgning.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lægemiddelallergi.
- Angst.
- Humørsvingninger.
- Svimmelhed.
- Mundtørhed, forstoppelse.
- Hårtab, tør hud, svedtendens.
- Rygsmerter.
- Urinlækage.
- Blødning fra livmoderen (uterinblødning), udflåd fra skeden, unormal blødning fra skeden.
- Gener i brystet.
- Hævelse pga. væskeophobning (ødem).
- Ekstrem træthed (asteni).
- Forhøjet kolesterol i blodet (ses i blodprøver), forhøjede triglycerider (fedt i blodet – ses i blodprøver).

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Næseblødning.
- Fordøjelsesbesvær, oppustethed.
- Brud på væskesæk i æggestokkene (ovariecyste).
- Hævelse af bryst.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks](#)

V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar blisteret i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ulipristal Acetate Gedeon Richter indeholder:

- Aktivt stof: Ulipristalacetat. En tablet indeholder 5 mg ulipristalacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, croscarmellosenatrium, talcum og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Ulipristal Acetate Gedeon Richter er en hvid til næsten hvid, rund, buet tablet på 7 mm præget med koden "ES5" på den ene side.

Det fås i alu/PVC/PE/PVDC blister i kartoner a 28, 30 og 84 tabletter eller alu/PVC/PVDC blister i kartoner a 28 og 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

Fremstiller

Cenexi

17, rue de Pontoise

F-95520 Osny

Frankrig

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.