

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg ulipristalacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do bjelkasta, okrugla bikonveksna tableta promjera 7 mm s utisnutim znakom "ES5" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ulipristalacetat je indiciran za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena koje nisu u menopauzi, kada embolizacija fibroida maternice i/ili kirurško liječenje nisu prikladni ili nisu bili uspješni.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter trebaju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju fibroida maternice.

Doziranje

Liječenje se sastoji od primjene jedne tablete od 5 mg jednom dnevno za cikluse liječenja od po najviše 3 mjeseca. Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje.

Liječenje treba početi tek kada nastupi menstruacija:

- Prvi ciklus liječenja treba početi tijekom prvog tjedna menstruacije.
- Ponovne cikluse liječenja treba početi najranije tijekom prvog tjedna druge menstruacije koja nastupi nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja.

Liječnik bolesnicu mora upozoriti na potrebu razdoblja bez liječenja.

Ponovljeno intermitentno liječenje ispitivano je u trajanju do 4 intermitentna ciklusa.

Ako bolesnica propusti dozu, treba uzeti ulipristalacetat što je prije moguće. Ako je doza propuštena za više od 12 sati, bolesnica ne smije uzeti propuštenu dozu već jednostavno nastaviti primjenjivati uobičajeni raspored doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. U nedostatku specifičnih ispitivanja ulipristalacetat ne preporučuje se u liječenju bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije osim ako bolesnica nije pod strogim nadzorom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ulipristalacetata u pedijatrijskoj populaciji. Djelotvornost i sigurnost ulipristalacetata utvrđena je samo u žena u dobi od 18 godina i starijih.

Način primjene

Peroralna primjena. Tablete treba progutati s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje.

Genitalno krvarenje nepoznate etiologije ili zbog uzroka različitih od fibroida maternice.

Karcinom maternice, cerviksa, jajnika ili dojke.

Podležeći poremećaj jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ulipristalacetat treba propisati samo nakon pažljivo utvrđene dijagnoze. Prije liječenja treba isključiti trudnoću. Ako se prije početka novog ciklusa liječenja sumnja na trudnoću, treba napraviti test za utvrđivanje trudnoće.

Kontracepcija

Istovremena primjena pilula koje sadrže samo progesteron, intrauterinih uređaja koji otpuštaju progesteron ili kombiniranih oralnih kontraceptiva se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5). Iako većina žena koja uzima terapijsku dozu ulipristalacetata ne ovulira, tijekom liječenja se preporučuje nehormonalna metoda kontracepcije.

Promjene endometrija

Ulipristalacetat ima specifično farmakodinamičko djelovanje na endometrij:

U bolesnica liječenih ulipristalacetatom mogu se primijetiti histološke promjene endometrija. Te su promjene reverzibilne i nestaju nakon prestanka liječenja.

Te se histološke promjene označavaju kao „Promjene endometrija povezane s primjenom modulatora progesteronskih receptora“ (PAEC) te ih se ne smije zamijeniti s hiperplazijom endometrija (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Osim toga, tijekom liječenja može doći do reverzibilnog zadebljanja endometrija.

U slučaju ponovljenog intermitentnog liječenja preporučuje se periodičko praćenje endometrija. To uključuje godišnji ultrazvučni pregled nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja.

Ako se opazi zadebljanje endometrija koje perzistira nakon ponovne pojave menstruacije tijekom razdoblja bez liječenja ili dulje od 3 mjeseca nakon završetka ciklusa liječenja i/ili ako se opazi promijenjeni uzorak krvarenja (vidjeti dio „Uzorak krvarenja“ dalje u tekstu), treba provesti pretrage, uključujući biopsiju endometrija, kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi, uključujući malignu bolest endometrija.

U slučaju hiperplazije (bez atipije) preporučuje se praćenje u skladu s uobičajenom kliničkom praksom (npr. kontrolni pregled nakon 3 mjeseca). U slučaju atipične hiperplazije treba obaviti pretrage i zbrinjavanje u skladu s uobičajenom kliničkom praksom.

Nijedan ciklus liječenja ne bi smio biti dulji od 3 mjeseca jer nije moguće procijeniti rizik od štetnog utjecaja na endometrij u slučaju nastavka liječenja bez prekida.

Uzorak krvarenja

Bolesnice treba obavijestiti da liječenje ulipristalacetatom obično uzrokuje značajno smanjenje količine menstrualne krvi ili amenoreju unutar prvih 10 dana liječenja. Ako je obilno krvarenje i dalje

prisutno, bolesnica treba obavijestiti svog liječnika. Menstrualni ciklus se obično uspostavlja unutar 4 tjedna nakon završetka pojedinog ciklusa liječenja.

Ako tijekom ponovljenog intermitentnog liječenja, nakon početnog smanjenja krvarenja ili amenoreje dođe do promijenjenog perzistentnog ili neočekivanog uzorka krvarenja kao što je intermenstrualno krvarenje treba napraviti pretrage endometrija, uključujući biopsiju endometrija, kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi, uključujući malignu bolest endometrija.

Ponovljeno intermitentno liječenje ispitivano je u trajanju do 4 intermitentna ciklusa liječenja.

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije značajnije izmijeniti eliminaciju ulipristalacetata. U nedostatku specifičnih ispitivanja ulipristalacetat ne preporučuje se u liječenju bolesnica s teškim oštećenjem bubrega osim ako bolesnica nije pod strogim nadzorom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre i zatajenja jetrene funkcije, od kojih su neki zahtijevali transplantaciju jetre (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja potrebno je napraviti testove jetrene funkcije. Liječenje se ne smije započeti ako transaminaze (alanin transaminaza (ALT) ili aspartat aminotransferaza (AST)) premašuju dvostruku vrijednost gornje granice normale (GGN) (izolirano ili u kombinaciji s bilirubinom $>2 \times$ GGN).

Tijekom prva 2 ciklusa liječenja testovi jetrene funkcije se moraju provoditi jednom mjesečno.

Za daljnje cikluse liječenja testovi jetrene funkcije se moraju napraviti jednom prije svakog novog ciklusa liječenja i kad je klinički indicirano.

Ako bolesnica tijekom liječenja pokaže znakove ili simptome koji odgovaraju oštećenju jetre (umor, astenija, mučnina, povraćanje, bol u desnom hipohondriju, anoreksija, žutica itd.), liječenje je potrebno prekinuti, odmah je pregledati i obaviti testove jetrene funkcije.

Bolesnice čije razine transaminaza (ALT ili AST) tijekom liječenja premašuju trostruku vrijednost gornje granice normale moraju prestati uzimati lijek te ih treba pomno pratiti.

Uz to, testove jetrene funkcije treba provesti 2 do 4 tjedna nakon prestanka liječenja.

Istovremena primjena drugih lijekova

Istovremena primjena umjerenih (npr. eritromicina, soka od grejpa, verapamila) ili snažnih inhibitora CYP3A4 (ketokonazola, ritonavira, nefazodona, itrakonazola, telitromicina, klaritromicina) i ulipristalacetata se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena ulipristalacetata i snažnih induktora CYP3A4 (primjerice rifampicina, rifabutina, karbamazepina, okskarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbitala, primidona, gospine trave, efavirenza, nevirapina, dogoročna uporaba ritonavira) se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Bolesnice s astmom

Primjena u žena s teškom astmom koja nije adekvatno kontrolirana oralnim glukokortikoidima nije preporučljiva.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na djelovanje ulipristalacetata:

Hormonski kontraceptivi

Ulipristalacetat ima steroidnu strukturu i djeluje kao selektivni modulator progesteronskih receptora s prevladavajućim inhibitornim učincima. Stoga je vjerojatno da će hormonski kontraceptivi i progestageni reducirati djelotvornost ulipristalacetata kompetitivnim djelovanjem na progesteronske receptore. Iz tog se razloga ne preporučuje istovremena primjena lijekova koji sadrže progestagen (vidjeti dio 4.4 i 4.6).

Inhibitori CYP3A4

Nakon primjene umjerenog inhibitora CYP3A4 eritromicin propionata (500 mg dvaput dnevno tijekom 9 dana) kod zdravih ženskih dobrovoljaca, C_{max} i AUC ulipristalacetata povećali su se za 1,2 odnosno 2,9 puta, a AUC aktivnog metabolita ulipristalacetata povećala se za 1,5 puta dok se C_{max} aktivnog metabolita smanjila (za 0,52 puta).

Nakon primjene snažnog inhibitora CYP3A4 ketokonazola (400 mg jednom dnevno tijekom 7 dana) kod zdravih ženskih dobrovoljaca, C_{max} i AUC ulipristalacetata povećali su se za 2, odnosno 5,9 puta, a AUC aktivnog metabolita ulipristalacetata povećala se za 2,4 puta dok se C_{max} aktivnog metabolita smanjila (za 0,53 puta).

Prilagodba doze ne smatra se nužnom pri primjeni ulipristalacetata u bolesnica koje istovremeno primaju slabe inhibitore CYP3A4. Istovremena primjena umjerenih ili snažnih inhibitora CYP3A4 i ulipristalacetata nije preporučljiva (vidjeti dio 4.4).

Induktori CYP3A4

Nakon primjene snažnog induktora CYP3A4 rifampicina (300 mg dvaput dnevno tijekom 9 dana) kod zdravih ženskih dobrovoljaca, C_{max} i AUC ulipristalacetata i njegovog aktivnog metabolita izrazito su se smanjili za 90% ili više, a poluvijek za ulipristalacetat se smanjio za otprilike 2,2 puta što odgovara približnom smanjenju od 10 puta u izloženosti ulipristalacetatu. Istovremena primjena ulipristalacetata i snažnih induktora CYP3A4 (primjerice rifampicina, rifabutina, karbamazepina, okskarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbitala, primidona, gospine trave, efavirenza, nevirapina, dogoročna uporaba ritonavira) nije preporučljiva (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji utječu na želučani pH

Primjena ulipristalacetata (tablete od 10 mg) skupa s inhibitorom protonske pumpe esomeprazolom (20 mg dnevno tijekom 6 dana) rezultirala je približno 65% nižom prosječnom C_{max} te odgođenim t_{max} (od medijana od 0,75 sati do 1 sat) te 13% višom prosječnom AUC-om. Ne očekuje se da će ovaj učinak lijeka koji povećava želučani pH biti klinički značajan u dnevnoj primjeni tableta ulipristalacetata.

Mogućnost utjecaja ulipristalacetata na djelovanje drugih lijekova:

Hormonski kontraceptivi

Ulipristalacetat može interferirati s djelovanjem lijekova iz skupine hormonskih kontraceptiva (lijekova koji sadrže samo progestagen, proizvoda koji otpuštaju progestagen ili pilula kombiniranih oralnih kontraceptiva) te progestagena koji se primjenjuje iz drugih razloga. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena lijekova koji sadrže progestagen (vidjeti dio 4.4 i 4.6). Lijekove koji sadrže progestagen ne smiju se uzimati unutar 12 dana nakon prestanka liječenja ulipristalacetatom.

Supstrati P-gp-a

Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da je ulipristalacetat mogući inhibitor P-gp-a pri klinički relevantnim koncentracijama u stijenci probavnog sustava prilikom apsorpcije. Istovremena primjena ulipristalacetata i supstrata P-gp-a nije istražena, pa se interakcija ne može isključiti. Podaci iz *in vivo* istraživanja pokazuju kako uzimanje ulipristalacetata (u jednoj tableti od 10 mg) 1,5 sat prije uzimanja supstrata P-gp-a feksofenadina (60 mg) nema klinički relevantnih učinaka na farmakokinetičko djelovanje feksofenadina. Stoga se preporučuje odvojiti uzimanje ulipristalacetata i supstrata P-gp-a (npr. dabigatran-etaksilat, dikosin, feksofenadin) za barem 1,5 sat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u žena

Vjerojatno je da će ulipristalacetat negativno interferirati s pilulama koje sadrže samo progestagen, uređajima koji otpuštaju progestagen ili kombiniranim oralnim kontraceptivima pa se istovremena primjena ne preporučuje. Iako većina žena koja uzima terapijsku dozu ulipristalacetata ne ovulira, tijekom liječenja se preporučuje nehormonska metoda kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Primjena ulipristalacetata je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Nema podataka ili su podaci o primjeni ulipristalacetata u trudnica ograničeni.

Iako nije zamijećen teratogeni potencijal, podaci iz ispitivanja na životinjama nisu dostatni s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da se ulipristalacetat izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ulipristalacetat se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Učinak na novorođenčad/dojenčad nije ispitana. Rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Primjena ulipristalacetata je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Plodnost

Većina žena koja uzima terapijsku dozu ulipristalacetata ne ovulira, međutim, razina plodnosti za vrijeme uzimanja višestrukih doza ulipristalacetata nije proučavana.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ulipristalacetat malo utječe utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima budući da je primijećena blaga omaglica nakon primjene ulipristalacetata.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost ulipristalacetata procijenjena je u 1053 žene s fibroidima maternice koje su liječene s 5 mg ili 10 mg ulipristalacetata tijekom ispitivanja faze III. Najčešći nalaz u kliničkim ispitivanjima bio je amenoreja (79,2%) koja se smatra poželjnim ishodom za bolesnice (vidjeti dio 4.4).

Najčešća nuspojava bile su navale vrućine (valunzi). Većina nuspojava bile su blage do umjerene (95,0%) te nisu dovele do prekida primjene lijeka (98,0%), a povukle su se spontano.

Od tih 1053 žena, sigurnost ponovljenih intermitentnih ciklusa liječenja (od kojih je svaki ograničen na 3 mjeseca) procijenjena je u 551 žene s fibroidima maternice koje su liječene s 5 ili 10 mg ulipristalacetata u dva ispitivanja faze III (uključujući 446 žena izloženih četirima intermitentnim ciklusima liječenja od kojih su 53 žene bile izložene osam intermitentnih ciklusa liječenja) i pokazala je sigurnosni profil sličan onome uočenom kod jednog ciklusa liječenja.

Tablični popis nuspojava

Na temelju združenih podataka iz četiri ispitivanja faze III u bolesnica s fibroidima maternice koje su liječene tijekom tri mjeseca prijavljene su sljedeće nuspojave. Nuspojave navedene u nastavku klasificirane su prema učestalosti i organskim sustavima. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave tijekom 1. ciklusa liječenja				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Učestalost nepoznata
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost na lijek*		
Psihijatrijski poremećaji			anksioznost emocionalni poremećaj		
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja*	omaglica		
Poremećaji uha i labirinta		vertigo			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				epistaksa	
Poremećaji probavnog sustava		bol u trbuhu mučnina	suha usta konstipacija	dispepsija flatulencija	
Poremećaji jetre i žuči					zatajenje jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne	alopecija** suha koža hiperhidroza		angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u koštano-mišićnom sustavu	bol u leđima		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	amenoreja zadebljanje endometrija*	navale vrućine (valunzi)* bol u zdjelici cista jajnika* bolne/osjetljive dojke	krvarenje iz maternice* metroragija iscjedak iz rodnice nelagoda u dojkama	ruptura cista na jajnicima* oticanje dojki	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	edem astenija		
Pretrage		povećana tjelesna težina	povišen kolesterol u krvi povišeni trigliceridi u krvi		

*vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

** Doslovni pojam „blažeg gubljenja kose“ zamijenjen je pojmom “alopecija”

Usporedba ponovljenih ciklusa liječenja pokazuje da je sveukupna učestalost nuspojava bila manja u slučaju uzastopnih ciklusa liječenja nego u prvom ciklusu liječenja, a svaka je nuspojava imala manju učestalost ili je ostala u istoj kategoriji učestalosti (osim dispepsije koja je razvrstana kao manje česta u 3. ciklusu liječenja na temelju pojave u jedne bolesnice).

Opis odabranih nuspojava

Zatajenje jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetrene funkcije. U malom broju ovih slučajeva bila je potrebna transplantacija jetre. Učestalost pojave zatajenja jetre i čimbenici rizika u bolesnica nisu poznati.

Zadebljanje endometrija

Do kraja prvog 3-mjesečnog ciklusa liječenja zadebljanje endometrija (> 16 mm potvrđeno ultrazvukom ili MRI snimanjem na kraju liječenja) primijećeno je u 10 do 15% bolesnica koje su uzimale ulipristalacetat. U narednim ciklusima liječenja učestalost zadebljanja endometrija bila je manja (u 4,9% bolesnica do kraja drugog odnosno u 3,5% bolesnica do kraja četvrtog ciklusa liječenja). Zadebljanje endometrija povlači se kad se liječenje prekine, a menstrualni ciklus ponovno uspostavi.

Uz to, reverzibilne promjene endometrija su obilježene kao PAEC te se razlikuju od hiperplazije endometrija. Pri histološkoj analizi biopтата endometrija ili tkiva maternice nakon histerektomije, potrebno je patologu napomenuti da je bolesnica uzimala ulipristalacetat (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Navale vrućine (valunzi)

Navale vrućine (valunzi) su bili prijavljene u 8,1% bolesnica, ali stope su varirale tijekom trajanja ispitivanja. U kontroliranim ispitivanjima s djelatnim usporednim lijekom stope su iznosile 24% (10,5% umjereno ili teško) za ulipristalacetat i 60,4% (39,6% umjereno ili teško) za bolesnike liječene leuprorelinom. U ispitivanju kontroliranom placebom, stopa pojava navala vrućine (valunga) iznosila je 1,0% za ulipristalacetat i 0% za placebo. U prvom 3-mjesečnom ciklusu liječenja u dva dugotrajna ispitivanja faze III učestalost za ulipristalacetat bila je 5,3% odnosno 5,8%.

Preosjetljivost na lijek

Simptomi preosjetljivosti na lijek kao što su generalizirani edem, pruritus, osip, oticanje lica ili urtikarija zabilježeni su u 0,4% bolesnica u ispitivanjima faze III.

Glavobolja

Glavobolja blage ili umjerene jačine prijavljena je u 5,8% bolesnica.

Ciste na jajnicima

Funkcionalne ciste na jajnicima primijećene su tijekom i nakon liječenja u 1,0% bolesnica te su u većini slučajeva spontano nestale unutar nekoliko tjedana.

Krvarenje iz maternice

Bolesnice s teškim menstrualnim krvarenjem zbog fibroida maternice su pod rizikom od prekomjernog krvarenja koje može zahtijevati kiruršku intervenciju. Prijavljeno je nekoliko slučajeva takvog krvarenja tijekom liječenja ulipristalacetatom ili unutar 2-3 mjeseca nakon prestanka liječenja ulipristalacetatom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranje ulipristalacetatom je ograničeno.

Pojedinačne doze do 200 mg i dnevne doze od 50 mg tijekom 10 uzastopnih dana bile su primjenjivane na ograničenom broju ispitanica i nisu prijavljene ozbiljne ili teške nuspojave.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, modulatori progesteronskih receptora. ATK oznaka: G03XB02.

Ulipristalacetat je peroralno aktivni sintetički selektivni modulator progesteronskih receptora kojeg karakterizira tkivno-specifični djelomično antagonistički učinak na progesteron.

Mehanizam djelovanja

Ulipristalacetat ima izravan učinak na endometrij.

Ulipristalacetat ima izravni učinak na fibroide smanjujući njihovu veličinu putem inhibicije proliferacije stanica i indukcije apoptoze.

Farmakodinamički učinci

Endometrij

Nakon početka dnevne primjene od 5 mg ulipristalacetata tijekom menstrualnog ciklusa većina ispitanica (uključujući bolesnice s miomom) dovršit će svoju prvu menstruaciju, ali neće imati više menstruaciju sve do prestanka liječenja. Nakon prestanka liječenja ulipristalacetatom menstrualni se ciklusi uglavnom uspostave unutar 4 tjedna.

Izravno djelovanje na endometrij rezultira u klasno specifičnim histološkim promjenama koje se nazivaju PAEC. Tipično, histološki izgled odgovara inaktivnom i slabo proliferativnom epitelu s asimetričnim stromalnim i epitelnim rastom koji rezultira upadljivim cistično proširenim žlijezdama s primjesom učinaka estrogena (mitotski) i progestina (sekretorni) na epitel. Takav je uzorak primijećen u otprilike 60% bolesnica koje su liječene ulipristalacetatom tijekom 3 mjeseca. Te su promjene reverzibilne i povlače se nakon prestanka liječenja. Te promjene ne treba zamijeniti s hiperplazijom endometrija.

Približno 5% bolesnica reproduktivne dobi koje imaju obilne menstruacije imaju debljinu endometrija veću od 16 mm. Kod približno 10-15% bolesnica liječenih ulipristalacetatom endometrij se može zadebljati (> 16 mm) tijekom prvog 3-mjesečnog ciklusa liječenja. U slučaju ponovljenih ciklusa liječenja primijećena je manja učestalost zadebljanja endometrija (u 4,9% bolesnica nakon drugog ciklusa liječenja i u 3,5% nakon četvrtog ciklusa liječenja). Zadebljanje nestaje nakon prestanka liječenja i ponovne pojave menstruacije. Ako zadebljanje endometrija perzistira nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja ili nakon 3 mjeseca od završetka ciklusa liječenja, možda će biti potrebne daljnje pretrage kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi.

Hipofiza

Dnevna doza ulipristalacetata od 5 mg inhibira ovulaciju u većine bolesnica kako je to određeno razinama progesterona koje se održavaju na oko 0,3 ng/ml.

Dnevna doza ulipristalacetata od 5 mg djelomično potiskuje razine FSH, ali razine serumskog estradiola održane su u srednje folikularnom rasponu u većine bolesnica te su slične razinama u bolesnica koje su primale placebo.

Ulipristalacetat ne utječe na serumske razine TSH-a, ACTH-a ili prolaktina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Preoperativna primjena:

Djelotvornost fiksne doze ulipristalacetata od 5 mg i 10 mg jednom dnevno proučavana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III koja su trajala 13 tjedana i u koja su uključene bolesnice s teškim menstrualnim krvarenjem povezanim s fibroidima maternice. Ispitivanje 1 bilo je dvostruko slijepo i kontrolirano placebo. Bolesnice u ovom ispitivanju trebale su biti anemične

prilikom ulaska u ispitivanje (Hb < 10,2 g/dl) i sve su trebale primati željezo peroralno 80 mg Fe++ pored ispitivanog lijeka. Ispitivanje 2 sadržavalo je djelatni usporedni lijek, leuprorelin primijenjen u dozi od 3,75 mg jednom mjesečno putem intramuskularne injekcije. U ispitivanju 2 koristila se metoda dvostrukog placeba za održavanje stanja slijepog ispitivanja. U oba ispitivanja količina menstrualne krvi procjenjivanja je uporabom usporedne analize higijenskih uložaka/tampona sa standardnim slikama uložaka/tampona (PBAC). Rezultat PBAC > 100 unutar prvih osam dana menstruacije smatra se prekomjernim gubitkom krvi kod menstruacije.

U ispitivanju 1 primijećena je statistički značajna razlika količine menstrualne krvi u korist bolesnica liječenih ulipristalacetatom u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 1 u nastavku) što je rezultiralo bržim i učinkovitijim liječenjem anemije nego kod primjene samog željeza. Slično tome bolesnice liječene ulipristalacetatom imale su veće smanjenje veličine mioma, što je procjenjivano MR-om.

U ispitivanju 2, smanjenje količine menstrualne krvi bilo je podjednako u bolesnica liječenih ulipristalacetatom i onih liječenih agonistom gonadotropin oslobađajućeg hormona (leuprorelin). Većina bolesnica liječenih ulipristalacetatom prestala je krvariti unutar prvog tjedna liječenja (amenoreja).

Veličina tri najveća mioma procijenjena je ultrazvukom na kraju liječenja (13. tjedan) te tijekom narednih 25 tjedana bez liječenja u bolesnica koje se nisu podvrgnule histerektomiji ili miomektomiji. Smanjenje veličine mioma općenito se održalo tijekom ovog razdoblja praćenja u bolesnica koje su početno liječene ulipristalacetatom, ali neki su miomi opet počeli rasti u bolesnica liječenih leuprorelinom.

Tablica 1: Rezultati primarnih i odabranih sekundarnih procjena djelotvornosti u ispitivanjima faze III

Parametar	Ispitivanje 1			Ispitivanje 2		
	placebo N=48	ulipristal- acetat 5 mg/dan N=95	ulipristal- acetat 10 mg/dan N=94	leuprorelin 3,75 mg/ mjesec N=93	ulipristal- acetat 5 mg/dan N=93	ulipristal- acetat 10 mg/dan N=95
Menstrualno krvarenje						
Medijan PBAC na početku	376	386	330	297	286	271
Promjena medijana u 13. tjednu	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Bolesnice s amenorejom u 13. tjednu	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Bolesnice čije je menstrualno krvarenje postalo normalno (PBAC < 75) u 13. tjednu	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Medijan promjene u volumenu mioma od početka do 13. ^a tjedna	+3,0%	-21,2%³	-12,3%⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a U ispitivanju 1, promjena ukupnog volumena mioma u odnosu na početak mjerena je MR-om. U ispitivanju 2, promjena volumena tri najveća mioma mjerena je ultrazvukom. Vrijednosti izražene podebljanim fontom u sjenčanim odjeljcima ukazuju na postojanje značajne razlike pri uspoređivanju ulipristalacetata i kontrolne skupine. Te su razlike uvijek išle u prilog ulipristalacetata.

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

Ponovljena intermitentna primjena:

Djelotvornost ponovljenih ciklusa liječenja s fiksnom dozom ulipristalacetata od 5 mg ili 10 mg jednom dnevno procijenjena je u dva ispitivanja faze III u kojima su se ocjenjivala do 4 intermitentna 3-mjesečna ciklusa liječenja u bolesnica s teškim menstrualnim krvarenjima povezanim s fibroidima maternice. Ispitivanje 3 bilo je otvoreno ispitivanje, kojim se ocjenjivao ulipristalacetat od 10 mg pri čemu bi nakon svakog 3-mjesečnog razdoblja liječenja uslijedilo dvostruko slijepo liječenje progestinom ili placebo u trajanju od 10 dana. Ispitivanje 4 bilo je randomizirano, dvostuko slijepo kliničko ispitivanje u kojem se ocjenjivao ulipristalacetat od 5 ili 10 mg.

Ispitivanja 3 i 4 pokazala su djelotvornost u kontroli simptoma fibroida maternice (npr. krvarenja iz maternice) i smanjivanju veličine fibroida nakon 2, odnosno 4 ciklusa liječenja.

U ispitivanju 3 djelotvornost liječenja dokazana je nakon > 18 mjeseci ponovljenog intermitentnog liječenja (4 ciklusa od 10 mg jednom dnevno), u 89,7% bolesnica postignuta je amenoreja na kraju 4. ciklusa liječenja.

U ispitivanju 4, u 61,9% odnosno 72,7% bolesnica amenoreja je postignuta na kraju prvog i drugog ciklusa liječenja zajedno (doza od 5 mg, odnosno 10 mg, $p=0,032$). Na kraju sva četiri ciklusa liječenja zajedno amenoreja je postignuta u 48,7%, odnosno 60,5% bolesnica (doza od 5 mg, odnosno 10 mg, $p=0,027$). Na kraju 4. ciklusa liječenja 158 (69,6%) ispitanica, odnosno 164 (74,5%) ispitanice koje su primale doze od 5 mg odnosno 10 mg bile su u amenoreji ($p=0,290$).

Tablica 2: Rezultati primarnih i odabranih sekundarnih procjena djelotvornosti u dugotrajnim ispitivanjima faze III

Parametar	Nakon 2. ciklusa liječenja (dva puta po 3 mjeseca liječenja)			Nakon 4. ciklusa liječenja (četiri puta po 3 mjeseca liječenja)		
	Ispitivanje 3 ^a	Ispitivanje 4		Ispitivanje 3	Ispitivanje 4	
Bolesnice koje započinju 2. ili 4. ciklus liječenja	10 mg/ dan N=132	5 mg/ dan N=213	10 mg/ dan N=207	10 mg/ dan N=107	5 mg/ dan N=178	10 mg/ dan N=176
Bolesnice s amenorejom ^{b,c}	N=131	N=205	N=197	N=107	N=227	N=220
	116 (88,5%)	152 (74,1%)	162 (82,2%)	96 (89,7%)	158 (69,6%)	164 (74,5%)
Bolesnice s kontroliranim krvarenjem ^{b,c,d}	NP	N=199	N=191	NP	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Medijan promjene u volumenu mioma u odnosu na početne vrijednosti	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a Procjena 2. ciklusa liječenja odgovara 2. ciklusu liječenja plus jedno menstrualno krvarenje.

^b Bolesnice za koje nedostaju podaci nisu uključene u analizu.

^c N i % uključuju bolesnice isključene tijekom ispitivanja

^d Kontrolirano krvarenje definirano je kao izostanak epizoda teških krvarenja i najviše 8 dana krvarenja (ne uključujući dane u kojima se javlja točkasto krvarenje) tijekom posljednja 2 mjeseca pojedinog ciklusa liječenja.

U svim ispitivanjima faze III, uključujući ispitivanja ponovljenog intermitentnog liječenja, hiperplazija je zamijećena u ukupno 7 od 789 ispitanica u kojih je provedena odgovarajuća biopsija (0,89%). U većini slučajeva endometriji se spontano vratio na normalnu debljinu nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja. Incidencija hiperplazije nije se povećala s ponovljenim ciklusima liječenja, uključujući podatke za 340 žena koje su primale do 4 ciklusa ulipristalacetata od 5 ili 10 mg i ograničene podatke za 43 žene koje su primale do 8 ciklusa ulipristalacetata od 10 mg. Opažena učestalost odgovara podacima za kontrolne skupine i prevalenciji objavljenoj u literaturi za žene ove dobne skupine (prosjek od 40 godina) sa simptomima predmenopauze.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter u svim podskupinama pedijatrijske populacije s leiomiomima uterusa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene pojedinačne doze od 5 ili 10 mg, ulipristalacetat se brzo apsorbira s C_{max} od $23,5 \pm 14,2$ ng/ml i $50,0 \pm 34,4$ ng/ml koja se događa približno 1 sat nakon gutanja, i s $AUC_{0-\infty}$ od $61,3 \pm 31,7$ ng/ml odnosno s $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Ulipristalacetat se brzo transformira u farmakološki aktivan metabolit s C_{max} od $9,0 \pm 4,4$ ng/ml i $20,6 \pm 10,9$ ng/ml koji se također pojavljuje 1 sat nakon gutanja te s $AUC_{0-\infty}$ od $26,0 \pm 12,0$ ng/ml odnosno $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Primjena ulipristalacetata (tablete od 30 mg) skupa s doručkom s visokim sadržajem masnoća rezultirala je približno 45% nižom prosječnom C_{max} , odgođenim t_{max} (od medijana od 0,75 sati do 3 sata) i 25% višom prosječnom $AUC_{0-\infty}$ u usporedbi s primjenom natašte. Slični su rezultati dobiveni za aktivni mono-N-demetilirani metabolit. Ne očekuje se da će ovaj kinetički učinak hrane biti od kliničke važnosti za dnevnu primjenu tableta ulipristalacetata.

Distribucija

Ulipristalacetat se znatno veže (> 98%) na proteine plazme, uključujući albumin, alfa-1-kiselii glikoprotein te na lipoproteine visoke i niske gustoće.

Ulipristalacetat i njegov aktivni mono-N-demetilirani metabolit izlučuju se u majčino mlijeko sa srednjom vrijednosti omjera za AUCt mlijeko/plazma od $0,74 \pm 0,32$ za ulipristalacetat.

Biotransformacija/Eliminacija

Ulipristalacetat se brzo pretvara u svoj mono-N-demetilirani metabolit te naknadno u svoje di-N-demetilirane metabolite. Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da je ta pretvorba posredovana uglavnom izooblikom citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Glavni način eliminacije je kroz stolicu dok se manje od 10% izlučuje mokraćom. Terminalni poluvijek ulipristalacetata u plazmi nakon pojedinačne doze od 5 ili 10 mg procijenjen je na približno 38 sati s prosječnim peroralnim klirensom (CL/F) od približno 100 l/h.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da ulipristalacetat i njegovi aktivni metaboliti ne inhibiraju CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 te 3A4 ili induciraju CYP1A2 u klinički značajnim koncentracijama. Stoga nije vjerojatno da će primjena ulipristalacetata promijeniti klirens lijekova koje metaboliziraju ovi enzimi.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da ulipristalacetat i njegov aktivni metabolit nisu supstrati P-gp-a (ABCB1).

Posebne populacije

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s ulipristalacetatom u žena s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom. Zbog metabolizma posredovanog enzimima CYP očekuje se da će oštećenje jetrene funkcije izmijeniti eliminaciju ulipristalacetata što može uzrokovati povećanu izloženost lijeku. Lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter kontraindiciran je u bolesnica s poremećajem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Većina nalaza opće toksičnosti bila je povezana s njegovim djelovanjem na progesteronske receptore (te pri višim koncentracijama na glukokortikoidne receptore) s aktivnošću antiprogesterona

primijećenom pri izloženosti sličnoj onoj pri terapijskim razinama. U ispitivanju na makaki majmunima u trajanju od 39 tjedana pri nižim dozama zabilježene su histološke promjene koje podsjećaju na PAEC.

Zbog svog mehanizma djelovanja, ulipristalacetat ima letalne učinke na embrije štakora, kunića (pri ponovljenim dozama iznad 1 mg/kg), zamoraca i majmuna. Neškodljivost lijeka za humani embrio nije poznata. Pri dozama koje su dovoljno niske za održavanje gestacije kod životinja nije zabilježen teratogeni učinak.

Reprodukcijske studije provedene na štakorima pri dozama koje stvaraju izloženost u istom rasponu kao i humane doze nisu dokazale štetni utjecaj na plodnost u liječenih životinja ili na podmlatku liječenih ženki.

Ispitivanja kancerogenosti (na štakorima i miševima) su pokazala kako ulipristat acetat nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
manitol
karmelozanatrij, umrežena
talk
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PVC/PE/PVDC ili Al/PVC/PVDC blister.
Pakiranje od 28, 30 i 84 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD/MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francuska

Gedeon Richter Plc.
1103 Budimpešta
Gyömrői út 19-21.
Mađarska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije puštanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (MAH) će usuglasiti sadržaj i oblik edukacijskih materijala s nadležnim državnim tijelom. MAH će osigurati da, u trenutku puštanja lijeka u promet i nakon toga, svi propisivači lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter i patolozi koji analiziraju uzorke uzete od bolesnika liječenih lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter, kao i bolesnice liječene lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter, imaju dostupan edukacijski materijal.

Edukacijski materijal sastojat će se od sljedećeg:

- Edukacijskog materijala za propisivače (ginekologe) koji sadrži:
 - Popratno pismo
 - Sažetak opisa svojstava lijeka
 - Vodič za liječnika za propisivanje lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter
- Edukacijskog materijala za patologe koji sadrži
 - Vodič za patologa
 - Prijenosnu memoriju USB ili CD ROM sa snimkama digitalnih uzoraka (digitalna knjižnica sa snimkama visoke rezolucije)
 - Sažetak opisa svojstava lijeka
- Edukacijskog materijala za bolesnice koji sadrži
 - Karticu za bolesnicu

Edukacijski materijali sadržavat će sljedeće ključne stavke:

Vodič za liječnika za propisivanje lijeka

- liječnik koji vodi liječenje zajedno s bolesnicom i koristeći se medicinom temeljenom na rezultatima trebao bi ocijeniti rizike i koristi od svih dostupnih oblika liječenja kako bi bolesnice mogle donijeti informiranu odluku.
- u okviru iskustva nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre. U malom broju slučajeva bilo je potrebno presađivanje jetre. Učestalost zatajenja jetre i čimbenici rizika za bolesnice nepoznati su.
- potrebno je napraviti testove početne jetrene funkcije prije početka liječenja i prije svakog novog ciklusa liječenja.
- ne smiju se liječiti bolesnice koje imaju razine alanin transaminaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) više od dvostruke vrijednosti gornje granice normale (GGN) (izolirano ili u kombinaciji s bilirubinom $>2 \times$ GGN-a).
- jetrene funkcije moraju se pratiti jednom mjesečno tijekom prva 2 ciklusa liječenja, a nakon toga kad je klinički indicirano.
- liječenje se mora prekinuti ako razine ALT ili AST u bolesnice dosegnu više od trostruke vrijednosti GGN-a.
- ako bolesnica tijekom liječenja pokaže znakove ili simptome koji odgovaraju oštećenju jetre, treba prekinuti liječenje, odmah je pregledati i obaviti testove jetrene funkcije.
- osim toga, testove jetrene funkcije treba provesti 2 do 4 tjedna nakon prestanka liječenja.
- detaljne preporuke za liječenje zadebljanja endometrija
- podsjetnik na učinke ulipristalacetata na endometriju
- potrebu za informiranjem patologa da su bolesnice bile liječene lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter ako se uzorci iz biopsije/kirurškog zahvata šalju na analizu
- indikacija
- doziranje: tableta od 5 mg jednom dnevno tijekom pojedinih ciklusa liječenja u trajanju od po najdulje 3 mjeseca svaki. Liječenje treba početi tek kada nastupi menstruacija: prvi ciklus liječenja treba početi tijekom prvog tjedna menstruacije, a ponovne cikluse liječenje treba početi najranije tijekom prvog tjedna druge menstruacije koja nastupi nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja. Liječnik bolesnicu mora upozoriti na potrebu razdoblja bez liječenja.
- Kontraindikacije: trudnoću i dojenje, krvarenje iz rodnice nepoznate etiologije ili iz razloga koji nisu fibroidi maternice te karcinom maternice, cerviksa, jajnika ili dojke, kao i podležeći poremećaj jetre.
- odsutnost podataka o sigurnosti kontinuiranog liječenja duljeg od 3 mjeseca za endometriju.
- potrebu za ispitivanjem perzistentnog zadebljanja endometrija nakon prekida liječenja i ponovne uspostave menstrualnog krvarenja kako bi se isključile druge bolesti u podlozi, a prema standardnim kliničkim protokolima.
- preporuku za periodičko praćenje endometrija u slučaju ponovljenog intermitentnog liječenja. To uključuje godišnji ultrazvučni pregled nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja. Ako se opazi zadebljanje endometrija koje perzistira nakon ponovne pojave menstruacije tijekom razdoblja bez liječenja ili dulje od 3 mjeseca nakon završetka ciklusa liječenja i/ili ako se opazi promijenjeni uzorak krvarenja, treba provesti

pretrage, uključujući biopsiju endometrija, kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi, uključujući malignu bolest endometrija.

•

Edukacijski materijal za patologe

- Ključne učinke lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter na promjene endometrija povezane s modulatorom progesteronskih receptora (PAEC) te kako ih razlikovati od učinaka neoponiranog estrogena.
- Diferencijalnu dijagnozu između PAEC-a, neoponiranog estrogena i hiperplazije endometrija.

Kartica za bolesnicu

- obavijestiti bolesnice o riziku od oštećenja jetre kod primjene lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Objasniti i pojasniti da je u malom broju slučajeva bilo potrebno presađivanje jetre.
- informirati bolesnice da moraju upozoriti svoje liječnike ako imaju bilo kakvih problema s jetrom.
- informirati bolesnice da ne uzimaju lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter ako imaju probleme s jetrom.
- informirati bolesnice da moraju pratiti jetrenu funkciju prije početka svakog ciklusa liječenja, jednom mjesečno tijekom liječenja i unutar razdoblja od nekoliko tjedana nakon prestanka liječenja.
- informirati bolesnice o simptomima i znakovima mogućeg oštećenja jetre kako bi razumjele u kojim situacijama trebaju prestati uzimati lijek i na vrijeme se obratiti liječniku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tablete
ulipristalacetat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg ulipristalacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta
30 tablete
84 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati blistere u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ulipristal Acetate Gedeon Richter

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tablete
ulipristalacetat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

ULIPRISTAL ACETATE GEDEON RICHTER 5 mg TABLETE

KARTICA ZA BOLESNICU

ŠTO MORATE ZNATI PRIJE UZIMANJA?

Lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Jedna od mogućih nuspojava je ozbiljno oštećenje jetre. Zabilježeni su slučajevi zatajenja jetre kod žena koje su uzimale lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter; u malom broju ovih slučajeva bila je potrebna transplantacija jetre.

U ovoj kartici nalaze se informacije o krvnim pretragama koje ćete morati obavljati tijekom liječenja i o tome što morate učiniti ako se pojave nuspojave vezane uz jetru.

Nemojte uzimati lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter ako imate problema s jetrom.

Recite svojem liječniku ako znate da imate problema s jetrom ili ako niste sigurni u stanje svoje jetre.

ŠTO MORATE NAPRAVITI PRIJE, TIJEKOM I NAKON LIJEČENJA?

Redovito obavljati krvne pretrage

Trebate napraviti krvne pretrage prije početka svakog ciklusa liječenja kako biste provjerili kakva je funkcija Vaše jetre. Ovisno o rezultatima tih pretraga, liječnik će odlučiti je li liječenje lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter prikladno za Vas.

Tijekom liječenja lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter Vaš će liječnik redovito obavljati krvne pretrage kako bi provjerio funkciju Vaše jetre. Te pretrage moraju se obavljati svaki mjesec, uključujući i nekoliko tjedana nakon što završite ciklus liječenja (vidjeti raspored u nastavku). Te krvne pretrage pružit će liječniku informacije o funkciji Vaše jetre i ključne su za praćenje Vašeg liječenja.

TABLICA U NASTAVKU OLAKŠAT ĆE VAM PRAĆENJE KRVNIH PRETRAGA

	DATUM
1. PRETRAGA (prije početka liječenja)	
Početak liječenja	
2. PRETRAGA (4 tjedna nakon početka liječenja)	
3. PRETRAGA (8 tjedana nakon početka liječenja)	
4. PRETRAGA (12 tjedana nakon početka liječenja)	
5. PRETRAGA (2 do 4 tjedna nakon prestanka uzimanja lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter)	

ZNAKOVI I SIMPTOMI MOGUĆIH PROBLEMA S JETROM

Prestanite uzimati lijek i odmah se obratite liječniku ako uočite bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma:

- umor, teški zamor
- žutilo kože / žutilo očiju

- tamnu mokraću
- bol u gornjem desnom dijelu trbuha
- svrbež
- mučninu
- povraćanje

Liječnik mora odmah provjeriti Vašu jetru i odlučiti možete li nastaviti liječenje.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ulipristal Acetate Gedeon Richter 5 mg tablete ulipristalacetat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ulipristal Acetate Gedeon Richter i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Esmyu
3. Kako uzimati Esmyu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Esmyu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ulipristal Acetate Gedeon Richter i za što se koristi

Ulipristal Acetate Gedeon Richter sadrži djelatnu tvar ulipristalacetat. Koristi se za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice (poznatih pod nazivom miomi) koji su nekancerozni tumori uterusa (maternice).

Ulipristal Acetate Gedeon Richter se koristi u odraslih žena (starijih od 18 godina) prije nego uđu u menopauzu.

U nekih žena fibroidi maternice mogu uzrokovati obilno menstrualno krvarenje („mjesečnicu“), bol u zdjelici (nelagodu u trbuhu) te stvarati pritisak na druge organe.

Ovaj lijek djeluje mijenjajući aktivnost progesterona, hormona koji se inače stvara u organizmu. Koristi se za dugotrajno liječenje fibroida kako bi se smanjila njihova veličina, zaustavilo ili smanjilo krvarenje te povećao broj crvenih krvnih stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Esmyu

Trebate znati da većina žena nema menstrualno krvarenje (mjesečnicu) tijekom liječenja ovim lijekom te nekoliko tjedana nakon toga.

Nemojte uzimati Esmyu

- ako ste alergični na djelatnu(e) tvar(i) ili neki drugi sastojak lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter (naveden u dijelu 6).
- ako imate poremećaj jetre kao podležću bolest.
- ako ste trudni ili dojite.
- ako imate vaginalno krvarenje koje nije uzrokovano fibroidima maternice.
- ako imate rak maternice, vrata maternice, jajnika ili dojke.

Upozorenja i mjere opreza

- Prije nego što počnete uzimati lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter, obavite krvne pretrage kako bi se utvrdilo kako radi Vaša jetra. Ovisno o rezultatima tih pretraga, Vaš liječnik odlučit će je li liječenje lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter prikladno za Vas. Pretrage će

se ponavljati jednom mjesečno u prva 2 ciklusa liječenja. Za daljnje cikluse liječenja Vaša jetra provjeravat će se jednom prije svakog novog ciklusa liječenja i ako osjetite bilo koji od simptoma navedenih u nastavku. Osim toga, 2 do 4 tjedna nakon prestanka liječenja bit će provedena dodatna provjera Vaše jetre.

Ako tijekom liječenja primijetite bilo kakve znakove koji mogu biti povezani s jetrom kao što su mučnina ili povraćanje, umor, teški zamor, žutica (žutilo očiju ili kože), tamna mokraća, svrbež ili bol u gornjem dijelu trbuha, prestanite uzimati lijek i odmah obavijestite liječnika, koji će provjeriti funkciju Vaše jetre i odlučiti možete li nastaviti liječenje.

- Ako trenutno uzimate hormonalnu kontracepciju (primjerice pilule za kontrolu začeca) (pogledajte „Drugi lijekovi i Ulipristal Acetate Gedeon Richter“), morate koristiti drugu pouzdanu metodu barijerne kontracepcije (poput kondoma) dok uzimate Esmyu.
- Ako imate bolest jetre ili bubrega, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete Esmyu.
- Ako patite od teškog oblika astme, liječenje lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter možda neće biti prikladno za Vas. To trebate raspraviti sa svojim liječnikom.

Liječenje lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter obično uzrokuje znatno smanjenje ili čak i prestanak menstrualnog krvarenja („mjesečnice“) unutar prvih 10 dana liječenja. Međutim, ako se nastavi prekomjerno krvarenje, obavijestite svog liječnika.

Vaša mjesečnica trebala bi se ponovno pojaviti unutar 4 tjedna nakon prekida liječenja lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Stijenka maternice može se zadebljati kao rezultat uzimanja lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Te se promjene povlače nakon prekida liječenja te nakon ponovnog početka mjesečnice.

Djeca i adolescenti

Esmyu ne smiju uzimati djeca mlađa od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost ulipristalacetata za ovu dobnu skupinu još nije utvrđena.

Drugi lijekovi i Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od lijekova u nastavku jer ovi lijekovi mogu utjecati na lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter ili Ulipristal Acetate Gedeon Richter može utjecati na njih:

- Određeni lijekovi koji se koriste za liječenje srca (primjerice digoksin).
- Određeni lijekovi koji se koriste za sprječavanje moždanog udara i stvaranja krvnih ugrušaka (primjerice, dabigatran eteksilat).
- Određeni lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije (primjerice, fenitoin, fosfenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, primidon).
- Određeni lijekovi za liječenje infekcija virusom HIV-a (primjerice ritonavir, efavirenz, nevirapin).
- Lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija (primjerice, rifampicin, telitromicin, klaritromicin, eritromicin, rifabutin).
- Određeni lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (primjerice, ketokonazol (osim šampona), itrakonazol).
- Biljni lijekovi koji uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) koja se koristi za liječenje depresije ili tjeskobe.
- Određeni lijekovi koji se koriste za liječenje depresije (primjerice nefazodon).
- Određeni lijekovi koji se koriste za smanjenje krvnog tlaka (npr. verapamil).

Vjerojatno je da će Ulipristal Acetate Gedeon Richter smanjiti djelotvornost nekih hormonskih kontraceptiva. Osim toga hormonski kontraceptivi i progestageni (primjerice, noretindron ili levonorgestrel) također će vjerojatno smanjiti djelotvornost lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter.

Stoga se hormonski kontraceptivi ne preporučuju te tijekom liječenja lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter treba koristiti alternativnu pouzdanu metodu barijerne kontracepcije poput kondoma.

Ulipristal Acetate Gedeon Richter s hranom i pićem

Tijekom liječenja lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter izbjegavajte piti sok od grejpa.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter ako ste trudni. Liječenje za vrijeme trudnoće može utjecati na Vašu trudnoću (nije poznato može li Ulipristal Acetate Gedeon Richter naškoditi Vašem djetetu ili uzrokovati pobačaj). Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter, odmah prekinite uzimanje lijeka i obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Vjerojatno je da će Ulipristal Acetate Gedeon Richter smanjiti djelotvornost nekih hormonskih kontraceptiva (pogledajte „Drugi lijekovi i Ulipristal Acetate Gedeon Richter“).

Ulipristal Acetate Gedeon Richter se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga nemojte dojit svoju bebu dok uzimate Esmyu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ulipristal Acetate Gedeon Richter može uzrokovati blagu omaglicu (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“). Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako osjetite te simptome.

3. Kako uzimati Esmyu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 5 mg na dan za cikluse liječenja od po najdulje 3 mjeseca. Ako Vam je propisano nekoliko ciklusa 3-mjesečnog liječenja lijekom Ulipristal Acetate Gedeon Richter, svaki ciklus trebate početi najranije tijekom razdoblja druge menstruacije koja nastupi nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja.

Lijek Ulipristal Acetate Gedeon Richter uvijek morate početi uzimati unutar prvog tjedna Vaše menstruacije.

Tablete treba progutati s vodom te se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Esmye nego što ste trebali

Iskustva s višestrukim dozama Esmye uzetim istovremeno su ograničena. Nisu prijavljeni ozbiljni štetni učinci prilikom uzimanja više doza lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter istovremeno. Bez obzira na to morate pitati svog liječnika ili ljekarnika za savjet ako ste uzeli više lijeka Ulipristal Acetate Gedeon Richter nego što je to bilo potrebno.

Ako ste zaboravili uzeti Esmyu

Ako propustite dozu za manje od 12 sati, uzmite je čim se sjetite. Ako propustite dozu za više od 12 sati, preskočite propuštenu tabletu i uzmite jednu tabletu kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Esmyu

Ulipristal Acetate Gedeon Richter se mora neprekidno svakodnevno uzimati tijekom ciklusa liječenja od po najduže 3 mjeseca. Tijekom pojedinog ciklusa liječenja nemojte prestati uzimati tablete bez savjeta svog liječnika čak i ako se osjećate bolje jer se simptomi mogu pojaviti kasnije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Esmyu i odmah obavijestite liječnika ako osjetite neki od sljedećih simptoma:

- oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem, osip i poteškoće s disanjem. To su mogući simptomi angioedema (učestalost nepoznata).
- mučnina ili povraćanje, teški zamor, žutica (žutilo očiju ili kože), tamna mokraća, svrbež ili bol u gornjem dijelu trbuha. To su mogući znakovi oštećenja jetre (učestalost nepoznata), koje je u malom broju slučajeva dovelo do transplantacije jetre. Vidjeti i dio 2. Upozorenja i mjere opreza.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje ili odsutnost menstrualnog krvarenja (amenoreja)
- zadebljanje stijenke maternice (zadebljanje endometrija).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- bol u trbuhu, osjećaj mučnine
- akne
- bol u mišićima i kostima (koštano-mišićna bol)
- vrećica tekućine unutar jajnika (cista na jajnicima), osjetljivost/bol u dojka, bol u donjem dijelu trbuha (zdjelici)
- navale vrućine
- premorenost (umor)
- porast tjelesne težine.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- alergija na lijek
- tjeskoba
- promjene raspoloženja
- omaglica
- suha usta, zatvor
- gubitak kose, suha koža, pojačano znojenje
- bol u leđima
- nemogućnost zadržavanja mokraće
- krvarenje iz maternice, iscjedak iz vagine, nenormalno vaginalno krvarenje
- nelagoda u dojka
- oticanje zbog zadržavanja tekućine (edem)
- ekstremni umor (astenija)
- povišen kolesterol u krvi što je vidljivo u krvnim pretragama, povišene masnoće u krvi (trigliceridi) što je vidljivo u krvnim pretragama.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- krvarenje iz nosa
- probavne tegobe, nadutost
- pucanje vrećice s tekućinom unutar jajnika (puknuće ciste na jajnicima)
- oticanje dojki.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Esmyu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blistere čuvajte u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ulipristal Acetate Gedeon Richter sadrži

- Djelatna tvar je ulipristalacetat. Jedna tableta sadrži 5 mg ulipristalacetata.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, manitol, umrežena karmelozanatrij, talk i magnezijev stearat.

Kako Ulipristal Acetate Gedeon Richter izgleda i sadržaj pakiranja

Ulipristal Acetate Gedeon Richter je bijela do bjelkasta, okrugla bikonveksna tableta promjera 7 mm, s utisnutim znakom “ES5” na jednoj strani.

Dostupna je u Al/PVC/PE/PVDC blisterima u kutijama koje sadrže 28, 30 i 84 tablete ili Al/PVC/PVDC blisterima u kutijama koje sadrže 28 i 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Proizvođač

Cenexi
17, Rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francuska

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>