I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esmya 5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg ulipristaalatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett
Valge kuni valkjas ümmargune kaksikkumer 7 mm suurune tablett, mille ühel küljel on märgistus „ES5”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ulipristaalatsetaat on näidustatud emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite vahelduvaks raviks viljakas eas täiskasvanud naistel, kes ei ole menopausis ning kui emakafibroidide embolisatsioon ja/või kirurgilised raviviisid ei sobi või on ebaõnnestunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Esmyaga peab alustama ja jälgima emakafibroidide diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine
Ravi seisneb ühe 5 mg tableti manustamises igapäevaselt iga kuni kolme kuu pikkuse ravikuuri jooksul. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.
Ravi tohib alustada alles siis, kui menstruatsioon on ilmnenud:
- Esimest ravikuuri tuleb alustada menstruatsiooni esimesel nädalal.
- Korduvaid ravikuure tohib kõige varem alustada teise menstruaaltsükli esimesel nädalal pärast eelmise ravikuuri lõppu.
Raviarst peab patsiendile selgitama ravivabade intervallide vajadust.
Korduvat vahelduvat ravi on uuritud kuni nelja vahelduva ravikuuri kohta.

Kui patsient unustab annuse võtmata, peab patsient ulipristaalatsetaati võtma nii kiiresti kui võimalik. Kui annus jäi võtmata enam kui 12 tundi tagasi, ei pea patsient võtma vahelejäänud annust, vaid lihtsalt naasma tavapärase annustamisgraafiku juurde.

Patsientide erirühmad
Neerukahjustus
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Spetsiifiliste uuringute puudumise tõttu ei ole ulipristaalatsetaadi kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav, välja arvatud juhul, kui patsienti pidevalt jälgitakse (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Puudub ulipristaalatsetaadi asjakohane kasutus lastel. Ulipristaalatsetaadi ohutus ja efektiivsus on tõestatud vaid 18-aastastel ja vanematel naistel.
Manustamisviis
Suukaudne. Tablette tuleb neelata koos veega.

Ravimil on müügiluba lõppenud

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
Rasedus ja imetamine.
Tundmatu etioloogiaga või muust kui emakafibroididest põhjustatud suguelundite veritsus.
Emaka-, emakakaela-, munasarja- või rinnanäärmevähk.
Kaasuv maksahaigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ulipristaalatsetaati tohib määrata vaid pärast hoolikat diagnoosi kinnitamist. Enne ravi tuleb välistada patsiendil rasedus. Kui enne uue ravikuuri algust tekib kahtlus, et patsient võib olla rase, tuleb teha rasedustest.

Kontratseptsioon
Samaaegne kasutamine koos vaid progestageeni sisaldavate tablettide, progestageeni vabastava emakasisese vahendiga või kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kuigi enamikul ulipristaalatsetaadi terapeutilist annust manustavatel naistel esineb anovulatsioon, on ravi ajal soovitatav kasutada mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit.

Endomeetriumi muutused
Ulipristaalatsetaadil on endomeetriumile spetsiifiline farmakodünaamiline mõju: ulipristaalatsetaadiga ravitavatel patsientidel võib täheldada endomeetriumi histoloogia muutusi. Need muutused on pärast ravi lõpetamist pöörduvad.
Neid histoloogilisi muutusi nimetatakse progesterooni retseptori modulaatoriga seotud endometriaalseteks muutusteks (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes,* PAEC) ja neid ei tohi segi ajada endomeetriumi hüperplaasiaga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).
Lisaks võib ravi ajal tekkida tagasipöörduv endomeetriumi paksenemine.

Korduva vahelduva ravi korral tuleb endomeetriumi perioodiliselt kontrollida (nt iga-aastane ultraheliuuring pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel ajal).

Kui täheldatakse endomeetriumi paksenemist, mis püsib pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel ajal või üle 3 kuu pärast ravikuuride lõppu, ja/või muutunud veritsusmustrit (vt lõiku „Veritsus” allpool), siis tuleb kaasuvate haiguste, sealhulgas endomeetriumi pahaloomulise haiguse välistamiseks teha endomeetriumi biopsiat sisaldavaid uuringuid.

Atüüpiata hüperplaasia puhul soovitatakse tavapärase kliinilise praktika kohast kontrolli (nt järelkontroll 3 kuu pärast). Atüüpilise hüperplaasia korral tuleb seda uurida ja käsitleda tavapärase kliinilise praktika kohaselt.

Ükski ravikuur ei tohi ületada 3 kuud, sest ravi katkestusteta jätkamisel on endomeetriumi kõrvaltoimete tekkerisk teadmata.

Veritsus
Patsiente tuleb teavitada, et ravi ulipristaalatsetaadiga viib ravi esimese kümne päeva jooksul tavaliselt menstruaalvere olulise languse või amenorröani. Ülemäärase veritsuse püsimisel peavad patsiendid informeerima sellest oma arsti. Menstruaaltsüklid taastuvad üldjuhul nelja nädala jooksul pärast iga ravikuuri lõppu.
Kui korduva vahelduva ravi ajal esineb pärast veritsuse esialgset vähenemist või amenorröad muutunud püsivat või ootamatut veritsust (nt menstruatsioonidevaheline veritsus), tuleb kaasuvate haiguste, sealhulgas endomeetriumi pahaloomulise haiguse välistamiseks teha endomeetriumi biopsiat sisaldavaid uuringuid.

Korduvat vahelduvat ravi on uuritud kuni nelja vahelduva ravikuuri kohta.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Neerukahjustus
Neerukahjustusel ei ole eeldatavalt ulipristaalatsetaadi elimineerimisele olulist mõju. Spetsiifiliste uuringute puudumise tõttu ei ole ulipristaalatsetaadi kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav, välja arvatud juhul, kui patsienti pidevalt jälgitakse (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Turuletulekujärgselt on teatatud maksakahjustuse ja maksapuudulikkuse juhtudest, millest mõnel juhul on olnud vajalik maksasiirdamine (vt lõik 4.3).
Enne ravi alustamist peab tegema maksafunktsiooni analüüsid. Ravi ei tohi alustada, kui transaminaaside [alaniini transaminaas (ALAT) või aspartaadi aminotransferaas (ASAT)] sisaldus on rohkem kui 2 x üle normi ülemise piirväärtuse (kas eraldi või kombinatsioonis bilirubiiniga > 2 x üle normi ülemise piirväärtuse).
Esimese kahe ravikuuri jooksul peab ravi ajal maksafunktsiooni analüüse tegema kord kuus. Järgmiste ravikuuride korral peab maksafunktsiooni kontrollima iga kord enne uut ravikuuri ja kliinilisel näidustusel.
Kui patsiendil tekivad ravi ajal maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid (väsimus, asteenia, iiveldus, oksendamine, valu paremal ülakõhus, isutus, ikterus jne), tuleb ravi lõpetada, patsienti kohe uurida ja teha maksafunktsiooni analüüsid.
Patsientidel, kellel ravi ajal suureneb transaminaaside (ALAT või ASAT) sisaldus > 3 korda üle normivahemiku ülempiiri, tuleb ravi lõpetada ja neid hoolikalt jälgida.
Lisaks tuleb 2...4 nädalat pärast ravi lõpetamist maksafunktsiooni uuesti kontrollida.

Samaaegselt manustatavad ravimid
Mõõdukate (nt erütromütsiin, greipfruudimahl, verapamiil) või tugevate (nt ketokonasool, ritonaviir, nefasodoon, itrakonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin) CYP3A4 inhibiitorite ja ulipristaalatsetaadi koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Ulipristaalatsetaadi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, naistepuna, efavirens, nevirapiin, ritonaviiri pikaajaline tarvitamine) koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Astmaga patsiendid
Kasutamine raske astmaga naistel, kelle haigus ei allu piisavalt ravile suukaudsete glükokortikoididega, ei ole soovitatav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide mõju ulipristaalatsetaadi toimele:

Hormonaalsed kontratseptiivid
Ulipristaalatsetaadil on steroidne struktuur ja see toimib selektiivse progesterooni retseptori modulaatorina, millel on progesterooni retseptorile ülekaalukalt inhibeerivad omadused. Seega vähendavad hormonaalsed kontratseptiivid ja progestageenid tõenäoliselt ulipristaalatsetaadi efektiivsust, avaldades progesterooniretseptorile konkureerivat toimet. Seetõttu ei ole progestageeni sisaldavate ravimite samaaegne manustamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

CYP3A4 inhibiitorid
Pärast mõõduka CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini (500 mg kaks korda päevas 9 päeva jooksul) manustamist tervetele naissoost vabatahtlikele suurenesid ulipristaalatsetaadi C_{max} ja AUC vastavalt 1,2 ja 2,9 korda; ulipristaalatsetaadi aktiivse metaboliidi AUC tõusis 1,5 korda, samas kui aktiivse metaboliidi C_{max} langes (0,52 korda).

Pärast tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (400 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) manustamist tervetele naissoost vabatahtlikele suurenesid ulipristaalatsetaadi C_{max} ja AUC vastavalt 2 ja 5,9 korda; ulipristaalatsetaadi aktiivse metaboliidi AUC tõusis 2,4 korda, samas kui aktiivse metaboliidi C_{max} langes (0,53 korda).

Ravimil on müügiluba Euroopa Liidus

Samaaegselt nõrgatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid saavatele patsientidele ulipristaalatsetaadi manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja ulipristaalatsetaadi koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A4 indutseerijad
Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (300 mg kaks korda ööpäevas 9 päeva jooksul) manustamine tervetele naissoost vabatahtlikele vähendas märkimisväärselt (90% või enam) ulipristaalatsetaadi ning selle aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC ja vähendas ulipristaalatsetaadi poolväärtusaega 2,2 korda, vastates ulipristaalatsetaadi kontsentratsiooni ligikaudu 10-kordsele vähenemisele. Ulipristaalatsetaadi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, naistepuna, efavirens, nevirapiin, ritonaviiri pikaajaline tarvitamine) koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Mao pH-d mõjutavad ravimid
Ulipristaalatsetaadi (10 mg tablett) manustamine koos prootonpumba inhibiitoriga esomeprasool (20 mg ööpäevas 6 päeva jooksul) andis tulemuseks ligikaudu 65% madalama keskmise C_{max}-i, hilinenud t_{max}-i (mediaaniga 0,75 tundi kuni 1,0 tundi) ja 13% kõrgema keskmise AUC. See mao pH-d tõstvate ravimite toime ei ole arvatavasti ulipristaalatsetaadi tablettide igapäevase manustamise puhul kliiniliselt oluline.

<u>Ulipristaalatsetaadi mõju teiste ravimite toimele:</u>

Hormonaalsed kontratseptiivid
Ulipristaalatsetaat võib häirida hormonaalsete rasestumisvastaste ravimpreparaatide (ainult progestageeni sisaldavad ravimid, progestageeni vabastavad vahendid või kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased tabletid) ja muudel eesmärkidel manustatud progestageeni toimet. Seetõttu ei ole soovitatav progestageeni sisaldavate ravimite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Progestageeni sisaldavaid ravimeid ei tohi manustada 12 päeva jooksul pärast ulipristaalatsetaat-ravi lõpetamist.

P-gp substraadid
In vitro andmed viitavad, et ulipristaalatsetaat võib olla imendumise ajal seedetrakti seinas kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides P-gp inhibiitor. Ulipristaalatsetaadi ja P-gp substraadi samaaegset manustamist ei ole uuritud ja koostoimeid ei saa välistada. *In vivo* tulemused näitavad, et ulipristaalatsetaadi (manustatud üks 10 mg tablett) manustamisel 1,5 tundi enne P-gp substraadi feksofenadiini (60 mg) manustamist, ei ole feksofenadiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist toimet. Seetõttu on soovitatav, et ulipristaalatsetaadi ja P-gp substraatide (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin, feksofenadiin) koosmanustamise vahe oleks vähemalt 1,5 tundi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

<u>Kontratseptsioon naistel</u>
Ulipristaalatsetaat mõjutab tõenäoliselt negatiivselt ainult progestageeni sisaldavate tablettide, progestageeni vabastavate vahendite ja kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide toimet, mistõttu ei ole nende koosmanustamine soovitatav. Kuigi enamikul ulipristaalatsetaadi terapeutilist annust manustavatel naistel esineb anovulatsioon, on ravi ajal soovitatav kasutada mittehormonaalset kontratseptsioonimeetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

<u>Rasedus</u>
Ulipristaalatsetaat on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).
Ulipristaalatsetaadi kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad või on piiratud.
Kuigi teratogeenset potentsiaali ei täheldatud, ei ole loomadel tehtud uuringutest saadud andmed reproduktiivtoksilisuse kohta piisavad (vt lõik 5.3).

Ravimi on müügiluba lõppenud

Imetamine
Saadavalolevad toksikoloogiaandmed loomade kohta näitavad ulipristaalatsetaadi eritumist rinnapiima (täpsemat teavet vt lõik 5.3). Ulipristaalatsetaat eritub inimese rinnapiima. Toimet vastsündinutele/imikutele ei ole uuritud. Seetõttu ei saa ohtu vastsündinule/imikule välistada. Ulipristaalatsetaat on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Fertiilsus
Enamikul ulipristaalatsetaadi terapeutilist annust manustavatel naistel esineb anovulatsioon, kuid fertiilsust pärast ulipristaalatsetaadi mitme annuse manustamist ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ulipristaalatsetaadil võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, kuna pärast ulipristaalatsetaadi manustamist on täheldatud kerge pearingluse teket.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Ulipristaalatsetaadi ohutust on hinnatud III faasi uuringutes 1053 emakafibroididega naisel, keda raviti 5 mg või 10 mg ulipristaalatsetaadiga. Levinuim leid kliinilistes uuringutes oli amenorröa (79,2%), mida peetakse nende patsientide puhul soovitud tulemuseks (vt lõik 4.4)
Levinuim kõrvaltoime oli kuumahood. Suur osa kõrvaltoimetest olid kerged ja mõõdukad (95,0%), ei viinud ravimi manustamise lõpetamiseni (98,0%) ja möödusid iseenesest.
Nimetatud 1053 naise seast hinnati korduvate vahelduvate ravikuuride (millest igaüks kestis 3 kuud) ohutust kahes III faasi uuringus 551-l emakafibroididega naisel, keda raviti 5 või 10 mg ulipristaalatsetaadiga (sh 446 naist, kes läbisid neli vahelduvat ravikuuri ja kellest 53 läbisid kaheksa vahelduvat ravikuuri); ohutusprofiil sarnanes ühe ravikuuri korral täheldatuga.

Kõrvaltoimete tabel
Nelja III faasi uuringu andmete põhjal teatati kolm kuud ravitud emakafibroididega patsientidel järgmistest kõrvaltoimetest. Alljärgnevalt loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras. Sagedused on jaotatud kui väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed 1. ravikuuri ajal				
	Väga sage	**Sage**	**Aeg-ajalt**	**Harva**	**Sagedus teadmata**
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ravimi suhtes*		
Psühhiaatrilised häired			Ärevus Emotsionaalsed häired		
Närvisüsteemi häired		Peavalu*	Pearinglus		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Ninaverejooks	
Seedetrakti häired		Kõhuvalu Iiveldus	Suukuivus Kõhukinnisus	Düspepsia Kõhupuhitus	
Maksa ja sapiteede häired					Maksapuudulikkus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne	Alopeetsia** Kuiv nahk Liigne higistamine		Angioödeem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused		Lihas-skeletivalu	Seljavalu		
Neerude ja kuseteede häired			Uriinipidamatus		
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired	Amenorröa Endomeetriumi paksenemine*	Kuumahood* Vaagnavalud Munasarjatsüst* Rindade tundlikkus/valu	Emakasisene verejooks* Metrorraagia Suguelundite eritis Ebamugavustunne rindades	Lõhkenud munasarjatsüst* Rindade turse	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	Ödeem Asteenia		
Analüüsid		Kehakaalu tõus	Vere kolesteroolitaseme tõus Vere triglütseriidide taseme tõus		

* vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”

**sõnasõnalise termini „juuksekao kerge vormi“ puhul kasutatakse terminit „alopeetsia”

Korduvaid ravikuure võrreldes oli üldine kõrvaltoimete esinemissagedus järgnevate ravikuuride ajal väiksem kui esimese ravikuuri ajal ja kõrvaltoimeid esines vähem või sama sagedusega (v.a düspepsia, mis klassifitseeriti ühel patsiendil aeg-ajalt esinevaks kõrvaltoimeks 3. ravikuuri jooksul).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksapuudulikkus
Turuletulekujärgselt on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest. Väga väiksel hulgal nendest juhtudest oli vajalik maksasiirdamine. Maksapuudulikkuse esinemise sagedus ja patsiendi riskifaktorid ei ole teada.

Endomeetriumi paksenemine
10...15% patsientidest täheldati ulipristaalatsetaadi manustamisel esimese kolmekuulise ravikuuri lõpul endomeetriumi paksenemist (> 16 mm mõõdetuna ultraheli või MRT abil ravi lõpul). Järgnevate ravikuuride jooksul tähendati endomeetriumi paksenemist harvemini, (teise ja neljanda ravikuuri lõpul vastavalt 4,9% ja 3,5%-l patsientidest). Endomeetriumi paksenemine on pöörduv ravi lõpetamisel ja menstruaaltsüklite taastumisel.

Lisaks, endomeetriumi pöörduvaid muutusi nimetatakse PAEC-deks (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes)* ja need erinevad endomeetriumi hüperplaasiast. Hüsterektoomia või endomeetriumi biopsia proovimaterjalide saatmisel histoloogiliseks uuringuks peab patoloogi teavitama, et patsient on manustanud ulipristaalatsetaati (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kuumahood
Kuumahoogudest teatas 8,1% patsientidest, kuid esinemissagedused olid uuringuti erinevad. Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus olid esinemissagedused 24% (10,5% mõõduka kuni raske astmega) ulipristaalatsetaati manustanud patsientidel ja 60,4% (39,6% mõõduka kuni raske astmega) leuproreliiniga ravitud patsientidel. Platseebokontrolliga uuringus oli kuumahoogude esinemissagedus 1,0% ulipristaalatsetaadi puhul ja 0% platseebo puhul. Kahe pikaajalise III faasi kliinilise uuringu esimese kolmekuulise ravikuuri jooksul oli esinemissagedus ulipristaalatsetaadi puhul vastavalt 5,3% ja 5,8%.

Ülitundlikkus ravimi suhtes
Ravimi ülitundlikkuse sümptomitest nagu generaliseerunud ödeem, kihelus, lööve, näopaistetus või urtikaaria, teatati 0,4% III faasi uuringute patsientidest.

Peavalu
Kergest kuni mõõduka tugevusega peavalust teatati 5,8% patsientidest.

Munasarjatsüst
Funktsionaalseid munasarjatsüste täheldati ravi ajal ja pärast ravi 1,0% patsientidel ja enamikul juhtudel kadusid need iseenesest mõne nädala jooksul.

Emakasisene verejooks
Emakafibroididest tingitud tugeva menstruaalveritsusega patsientidel on ülemäärase verejooksu tekkeoht, mille puhul võib olla vajalik kirurgiline sekkumine. Teatatud on mõnest juhust ulipristaalatsetaat-ravi ajal või 2...3 kuu jooksul pärast ulipristaalatsetaat-ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused ulipristaalatsetaadi üleannustamisega on piiratud.
Väikesele hulgale uuringupatsientidele anti ühekordse annusena kuni 200 mg ravimit ja igapäevaste annustena 50 mg ravimit kümne järjestikuse päeva jooksul ning ühestki raskest ega ohtlikust kõrvaltoimest ei teatatud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, progesterooni retseptori modulaatorid. ATC-kood: G03XB02.

Ulipristaalatsetaat on suukaudne aktiivne sünteetiline selektiivne progesterooni retseptori modulaator, mida iseloomustab koespetsiifiline progesterooni osaline antagonistlik toime.

Toimemehhanism
Ulipristaalatsetaadil on endomeetriumile otsene mõju.

Ulipristaalatsetaat avaldab fibroididele otsest toimet, vähendades nende suurust rakkude proliferatsiooni inhibeerimise ja apoptoosi indutseerimise teel.

Farmakodünaamilised toimed
Endomeetrium
Kui igapäevase 5 mg annuse manustamist alustatakse menstruatsioonitsükli ajal, lõpetavad enamik patsiente (sh müoomiga patsiendid) esimese menstruatsiooni, kuid edasi enam menstruatsiooni kuni ravi lõpetamiseni ei toimu. Ulipristaalatsetaat-ravi lõpetamisel taastuvad menstruaaltsüklid üldiselt 4 nädala jooksul.

Otsene mõju endomeetriumile põhjustab klassispetsiifilisi muutusi histoloogias (nimetatakse PAEC). Tüüpiliseks histoloogiliseks leiuks on mitteaktiivne ja norgalt prolifereeruv epiteel koos stromaalse ja epiteliaalse kasvu asümmeetriaga,, mis viib prominentsete tsüstiliselt laienenud näärmete tekkeni, millel on nii östrogeeni (mitootilised) kui ka progestiini (sekretoorsed) sarnased toimed epiteelile. Sellist mustrit on täheldatud ligikaudu 60% ulipristaalatsetaadiga kolm kuud ravitud patsientidel. Need muutused on pärast ravi lõpetamist pöörduvad. Neid muutusi ei tohi segi ajada endomeetriumi hüperplaasiaga.

Ligikaudu 5% viljakas eas patsientidest, kellel esineb tugev menstruaalne veritsus, on endomeetriumi paksus üle 16 mm. Ligikaudu 10 - 15% ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientidest võib endomeetrium esimese kolmekuulise ravikuuri ajal pakseneda (> 16 mm). Korduvate ravikuuride puhul täheldati endomeetriumi paksenemist harvemini (4,9%-l patsientidest pärast teist ravikuuri ja 3,5%-l patsientidest pärast neljandat ravikuuri). See paksenemine kaob ravi lõpetamisel ja menstruatsiooni esinemisel. Kui endomeetriumi paksenemine püsib pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel perioodil või üle kolme kuu pärast ravikuuride lõpetamist, tuleb muude kaasuvate haiguste välistamiseks patsienti uurida vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale.

Hüpofüüs
Igapäevane ulipristaalatsetaadi 5 mg annus inhibeerib ovulatsiooni enamikul patsientidest, mida näitavad ligikaudu 0,3 ng/ml juures püsivad progesteroonitasemed.

Igapäevane ulipristaalatsetaadi 5 mg annus pärsib osaliselt FSH tasemeid, kuid seerumi östradiooli tasemed püsivad enamiku patsientide puhul keskfollikulaarses vahemikus ja sarnanevad platseebot saavate patsientide tasemetega.

Ulipristaalatsetaat ei mõjuta TSH, ACTH ega prolaktiini seerumitasemeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Operatsioonieelne kasutamine:
Ulipristaalatsetaadi 5 mg ja 10 mg fikseeritud ühekordsete igapäevaste annuste efektiivsust hinnati kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas 13-nädalases uuringus, milles osalesid väga tugeva

Ravimil on müügiluba lõppenud

emakafibrididega seotud menstruaalveritsusega patsiendid. 1. uuring oli topeltpime ja platseebokontrollitud. Sellest uuringust osa võtvad patsiendid pidid olema uuringu alustamisel aneemilised (Hb < 10,2 g/dl) ja kõik patsiendid said lisaks uuringuravimile suukaudseid rauatablette 80 mg Fe++. 2. uuring hõlmas aktiivset võrdlusravimit leuproreliini annuses 3,75 mg manustatuna üks kord kuus intramuskulaarse süstena. 2. uuringus kasutati uuringu pimeduse säilitamiseks *double-dummy* meetodit. Mõlemas uuringus hinnati menstruaalvere kadu illustreeritud veritsuse hindamise graafiku (*Pictorial Bleeding Assessment Chart* – PBAC) abil. PBAC > 100 menstruatsiooni esimese 8 päeva jooksul peetakse ülemääraseks menstruaalvere kaoks.

1. uuringus täheldati statistiliselt olulist erinevust menstruaalvere kao vähenemises ulipristaalatsetaadiga ja platseeboga ravitud patsientide vahel (vt allolev tabel 1) ulipristaalatsetaadi kasuks, mis viis kiirema ja efektiivsema aneemia kõrvaldamiseni, võrreldes ainult rauatablettide kasutamisega. Samamoodi esines ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientide hulgas müoomi suuruse suurem vähenemine, mida hinnati MRT-ga.

2. uuringus oli menstruaalvere kao vähenemine ulipristaalatsetaadiga ja gonadotropiini vabastava hormooni agonistiga (leuproreliin) ravitavate patsientide hulgas samaväärne. Enamiku ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientide veritsus lõppes ravi esimese nädala jooksul (amenorröa). Kolme suurima müoomi suurust hinnati ultraheliga ravi lõpul (13. nädalal) ja täiendavalt veel 25 nädala jooksul pärast ravi patsientidel, kellele ei teostatud hüsterektoomiat ega müomektoomiat. Müoomi suuruse vähenemine üldjuhul säilis selle järelperioodi jooksul algselt ulipristaalatsetaadiga ravitud patsientide puhul, kuid leuproreliiniga ravitud patsientidel esines mõningane tagasikasv.

Tabel 1: Esmased ja valitud teisesed tulemusnäitajad III faasi uuringutes

Parameeter	**1. uuring**			**2. uuring**		
	Platseebo N=48	**Ulipristaal-atsetaat 5 mg/päev N=95**	**Ulipristaal-atsetaat 10 mg/päev N=94**	**Leuproreliin 3,75 mg/ kuu N=93**	**Ulipristaal-atsetaat 5 mg/päev N=93**	**Ulipristaal-atsetaat 10 mg/päev N=95**
Menstruaal-veritsus Keskmine PBAC algselt	376	386	330	297	286	271
Keskmine muutus 13. nädalal	–59	**–329**	**–326**	–274	–268	–268
Amenorröaga patsiendid 13. nädalal	3 (6,3%)	**69 (73,4%)**[1]	**76 (81,7%)**[2]	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Patsiendid, kelle menstruaal-veritsus normaliseerus (PBAC < 75) 13. nädalal	9 (18,8%)	**86 (91,5%)**[1]	**86 (92,5%)**[1]	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Keskmine müoomi mahu muutus algsest kuni 13. nädalani[a]	+3,0%	**–21,2%**[3]	**–12,3%**[4]	–53,5%	–35,6%	–42,1%

[a] 1. uuringus mõõdeti müoomi kogumahu muutust võrreldes baasväärtusega MRT abil. 2. uuringus mõõdeti kolme suurima müoomi mahtu ultraheli abil. Paksus kirjas olevad väärtused varjutatud ruutudel tähistavad, et ulipristaalatsetaadi ja kontrolli võrdluste vahel oli statistiliselt oluline erinevus. Erinevused olid alati ulipristaalatsetaadi kasuks.
P väärtused: [1] = < 0,001, [2] = 0,037, [3]= < 0,002, [4] = < 0,006.

Korduv vahelduv kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kahes III faasi uuringus hinnati ulipristaalatsetaadi 5 mg ja 10 mg fikseeritud ühekordsete igapäevaste annustega tehtud korduvate ravikuuride efektiivsust kuni 4 vahelduva kolmekuulise ravikuuri jooksul emakafibroididega seotud tugeva menstruaalveritsusega patsientidel. 3. uuring oli avatud 10 mg ulipristaalatsetaadi annust hindav uuring, milles igale kolmekuulisele ravikuurile järgnes 10 päeva topeltpimedat ravi progestiini või platseeboga. 4. uuring oli randomiseeritud, topeltpime kliiniline uuring, mis hindas ulipristaalatsetaadi 5 või 10 mg annuseid.

3. ja 4. uuringus täheldati emakafibroididega kaasuvate sümptomite (nt emakasisese verejooksu) vähenemist ja fibroidide suuruse vähenemist pärast 2. ja 4. ravikuuri.
3. uuringus täheldati ravi efektiivsust pärast üle > 18-kuulist korduvat vahelduvat ravi (4 ravikuuri 10 mg annusega üks kord päevas), 89,7%-l patsientidest lõppes veritsus 4. ravikuuri lõpul.
4. uuringus lõppes veritsus 61,9%-l ja 72,7%-l patsientidest nii 1. kui ka 2. ravikuuri lõpul kombineerituna (vastavalt 5 mg annus ja 10 mg annus, p = 0,032); 48,7%-l ja 60,5%-l patsientidest lõppes veritsus kõigi nelja ravikuuri lõpul kombineerituna (vastavalt 5 mg ja 10 mg annus, p = 0,027).
4. ravikuuri lõpul täheldati veritsuse lõppemist 158-l (69,6%) ja 164-l (74,5%) patsiendil vastavalt 5 mg ja 10 mg annuse korral (p = 0,290).

Tabel 2. Esmased ja valitud teisesed tulemusnäitajad III faasi pikaajalistes uuringutes

Parameeter	**Pärast 2. ravikuuri** (vastab kahele kolmekuulisele ravikuurile)			**Pärast 4. ravikuuri** (vastab neljale kolmekuulisele ravikuurile)		
	3. uuring[a]	**4. uuring**		**3. uuring**	**4. uuring**	
2. või 4. ravikuuriga alustavad patsiendid	**10 mg/ ööpäevas** N=132	**5 mg/ ööpäevas** N=213	**10 mg/ ööpäevas** N=207	**10 mg/ ööpäevas** N=107	**5 mg/ ööpäevas** N=178	**10 mg/ ööpäevas** N=176
Amenorröaga patsiendid[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%)
Patsiendid, kelle **menstruaal-veritsus normali-seerus**[b,c,d]	NA	N=199	N=191	NA	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Keskmine **müoomi mahu** muutus algsest	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

[a] 2. ravikuuri hinnang vastab 2. ravikuurile ja ühele menstruaalveritsusele.
[b] Puuduvate väärtustega patsiente selles analüüsis ei arvestatud.
[c] N ja % hõlmavad ravi lõpetanud patsiente.
[d] Normaliseerunud menstruaalveritsus tähendab seda, et kahekuulise ravikuuri jooksul ei esinenud tugevat veritsust ning veritsus kestis maksimaalselt 8 päeva (v.a määrimine).

Kõigis III faasi uuringutes, sealhulgas korduva vahelduva ravi uuringutes, täheldati 789 patsiendist, kellele tehti nõuetekohane biopsia, hüperplaasiat kokku 7 juhul (0,89%). Ülekaalukal enamikul taastus tavapärane endomeetrium spontaanselt pärast menstruatsiooni jätkumist ravikuuride vahelisel perioodil. Hüperplaasia levimus korduvate ravikuuride ajal korral ei suurenenud, sh arvestades 340 naise andmeid, kes said kuni 4 kuuri 5 mg ja 10 mg ulipristaalatsetaati, ja 43 naise piiratud andmeid, kes said kuni 8 kuuri 10 mg ulipristaalatsetaati. Täheldatud sagedus vastab kontrollrühmadele ja kirjanduses teatatud levimusele antud vanuserühma (keskmiselt 40 aastat) kuuluvate sümptomaatiliste premenopausaalsete naiste kohta.

<u>Lapsed</u>

Ravimil on müügiluba lõppenud

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Esmya'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta emaka leiomüoomide ravi puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Pärast ühekordse 5 mg või 10 mg annuse suukaudset manustamist imendub ulipristaalatsetaat kiiresti, kusjuures C_{max} 23,5 ± 14,2 ng/ml ja 50,0 ± 34,4 ng/ml saabub ligikaudu tunni jooksul pärast ravimi võtmist ja $AUC_{0-\infty}$ on vastavalt 61,3 ± 31,7 ng.h/ml ja 134,0 ± 83,8 ng.h/ml. Ulipristaalatsetaat metaboliseeritakse kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks, mille C_{max} 9,0 ± 4,4 ng/ml ja 20,6 ± 10,9 ng/ml saabuvad samuti ligikaudu tunni jooksul pärast ravimi võtmist ja mille $AUC_{0-\infty}$ on vastavalt 26,0 ± 12,0 ng.h/ml ja 63,6 ± 30,1 ng.h/ml.
Ulipristaalatsetaadi (30 mg tablett) manustamisel koos rasvarohke hommikusöögiga oli tulemuseks ligikaudu 45% madalam keskmine C_{max}, t_{max} hilinemine (keskmiselt 0,75 tundi kuni 3 tunnini) ja 25% suurem keskmine $AUC_{0-\infty}$ kui tühja kõhuga manustamisel. Aktiivse mono-N-demetüülitud metaboliidiga saadi sarnased tulemused. See toidu mõju ei ole ulipristaalatsetaadi tablettide igapäevasel manustamisel arvatavalt kliiniliselt oluline.

Jaotumine
Ulipristaalatsetaat on suures ulatuses (> 98%) seotud plasmavalkudega, sealhulgas albumiini, alfa-l-happe glükoproteiini, kõrge tihedusega lipoproteiini ja madala tihedusega lipoproteiiniga.

Ulipristaalatsetaat ja selle aktiivne mono-N-demetüülitud metaboliit eritatakse rinnapiima keskmise AUCt piim/plasma suhtega, mis ulipristaalatsetaadi puhul on 0,74 ± 0,32.

Biotransformatsioon/Eritumine
Ulipristaalatsetaat konverteeritakse kiiresti mono-N-demetüülitud ja edasi di-N-demetüülitud metaboliitideks. *In vitro* andmed osutavad sellele, et see toimub peamiselt tsütokroom P450 3A4 isovormi (CYP3A4) kaudu. Peamine eritumistee on roojaga ja alla 10% eritub uriiniga. Pärast ühekordse 5 mg või 10 mg annuse manustamist on ulipristaalatsetaadi lõplik poolväärtusaeg plasmas hinnanguliselt ligikaudu 38 tundi, keskmine kliirens (CL/F) ligikaudu 100 l/h.

In vitro andmed viitavad, et ulipristaalatsetaat ja selle aktiivne metaboliit ei inhibeeri kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ega 3A4 ning ei indutseeri CYP1A2. Seetõttu ei mõjuta ulipristaalatsetaadi manustamine tõenäoliselt nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite kliirensit.

In vitro andmed viitavad, et ulipristaalatsetaat ja selle aktiivne metaboliit pole P-gp (ABCB1) substraadid.

Patsientide erirühmad
Puuduliku neeru- või maksafunktsiooniga naistel ei ole tehtud farmakokineetilisi uuringuid ulipristaalatsetaadiga. CYP-vahendatud metabolismi tõttu mõjutab maksakahjustus arvatavalt ulipristaalatsetaadi elimineerimist oluliselt, põhjustades plasmataseme suurenemist. Maksahaigusega patsientidele on Esmya vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Enamik üldise toksilisuse uuringute tulemusi olid seotud ravimi toimega progesterooni retseptoritele (ja kõrgemates kontsentratsioonides glükokortikoidretseptoritele) koos progesteroonivastase toimega, mida täheldati terapeutilise tasemega sarnaste annuste manustamisel. Makaakidel teostatud 39-nädalases uuringus täheldati madalate annuste puhul PAEC-le sarnaseid histoloogilisi muutusi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Oma toimemehhanismi tõttu on ulipristaalatsetaadil embrüoletaalne toime rottidel, küülikutel (korduvates annustes üle 1 mg/kg), merisigadel ja ahvidel. Ohutus inimese embrüole on teadmata. Annuste korral, mis olid piisavalt väikesed, et loomadel säilis tiinus, ei täheldatud teratogeenset toimet.

Rottidel teostatud reproduktsiooni uuringud, mille puhul manustati annuseid, mis andsid sarnase plasmataseme nagu inimestele manustatavad annused, ei ole näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele ulipristaalatsetaadiga ravitud loomadel ega ravitud emasloomade järglastel.

Kartsinogeensuse uuringuid (rottidel ja hiirtel) näitasid, et ulipristaalatsetaat ei ole kartsinogeenne.

Ravimil on müügiluba lõppenud

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Naatriumkroskarmelloos
Talk
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVC/PE/PVDC või Al/PVC/PVDC blister.
Pakendis on 28, 30 või 84 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/750/001

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23 veebruar 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP.KK.AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Prantsusmaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Igas liikmesriigis peab enne ravimpreparaadi müüki müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusmaterjali sisu ning vormi riikliku pädeva asutuse juures.
Müügiloa hoidja peab tagama, et müügi alustamisel ja sellele järgnevalt on kõik Esmya väljakirjutajad ning Esmyaga ravitud patsientide analüüse üle vaatavad patoloogid, samuti Esmyaga ravitavad patsiendid, infomaterjaliga varustatud.

Infomaterjal peab sisaldama järgmist.

Ravimil on müügiluba lõppenud

- Infomaterjal ravimi väljakirjutajatele (günekoloogidele), milles sisaldub:
    - kaaskiri
    - ravimi omaduste kokkuvõte
    - juhis Esmyat väljakirjutavatele arstidele
- Infomaterjal patoloogidele, milles sisaldub:
    - juhis patoloogidele
    - mälupulk või CD ROM digitaalsete näidiste piltidega (digitaalne raamatukogu kõrglahutusega piltidega)
    - ravimi omaduste kokkuvõte
- Infomaterjal patsientidele, milles sisaldub
    - Patsiendi hoiatuskaart

Infomaterjal peab sisaldama järgmiseid peamiseid elemente.

<u>Ravimi määramise juhend arstile</u>

- Raviarstid peavad koos patsiendiga hindama tõenduspõhisuse alusel kõigi võimalike ravivõimaluste riske ja kasulikkust, et patsiendid saaksid teha teadliku otsuse.
- Ravimi müügiloa andmise järel on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest. Mõnel juhul oli vaja maksasiirdamist. Maksapuudulikkuse esinemissagedus ja patsiendi riskitegurid ei ole teada.
- Enne ravi alustamist ja enne iga uut ravikuuri on nõutavad ravieelsed maksafunktsiooni analüüsid.
- Ravida ei tohi patsiente, kellel alaniini transaminaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisaldus on > 2 x üle normivahemiku ülemise piiri (kas isoleeritult või kombinatsioonis > 2 x üle normivahemiku ülemise piiri ulatuva bilirubiini sisaldusega).
- Esimese kahe ravikuuri jooksul peab maksafunktsiooni kontrollima kord kuus, seejärel kliinilisel näidustusel.
- Kui patsiendil on ALAT või ASAT ≥ 3 x üle normivahemiku ülemise piiri, peab ravi lõpetama.
- Kui patsiendil tekivad ravi ajal maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb ravi lõpetada, patsienti kohe uurida ja teha maksafunktsiooni analüüsid.
- Lisaks tuleb 2...4 nädalat pärast ravi lõpetamist maksatalitlust uuesti kontrollida.
- Täpsed soovitused endomeetriumi paksenemise käsitlemiseks.
- Meeldetuletus ulipristaalatsetaadi toime kohta endomeetriumile.
- Vajadus patoloogide teavitamiseks patsientide Esmyaga ravimisest – juhul kui biopsia/kirurgilised proovid saadetakse analüüsimisele.
- Näidustus.
- Annustamine: 5 mg tablett üks kord ööpäevas iga kuni kolmekuulise ravikuuri jooksul. Ravi tohib alustada alles siis, kui menstruatsioon on ilmnenud: esimene ravikuur peab algama menstruatsiooni esimesel nädalal, korduvaid ravikuure tohib kõige varem alustada teise menstruaaltsükli esimesel nädalal pärast eelmise ravikuuri lõppu. Raviarst peab patsiendile selgitama ravivabade intervallide vajadust.
- Vastunäidustused: rasedus ja imetamine, ebaselge etioloogiaga suguelundite veritsus või muud põhjused peale emakafibroidide ja emaka-, emakakaela-, munasarja- või rinnavähi, samuti kaasuv maksahaigus.
- Ohutusandmete puudumine endomeetriumi osas üle 3 kuu kestval pideval ravil.
- Vajadus uurida vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale endomeetriumi püsivat paksenemist pärast ravi lõpetamist ja menstruatsioonitsükli taasalgamisel, et välistada muud kaasuvad haigused.
- Korduva vahelduva ravi korral soovitatakse perioodilisi uuringuid endomeetriumi kontrollimiseks (nt iga-aastane ultraheliuuring pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel perioodil). Kui täheldatakse endomeetriumi paksenemist, mis püsib pärast menstruatsioonide taastumist ravikuuride vahelisel ajal või üle 3 kuu pärast ravikuuride lõppu, ja/või muutunud veritsusmustrit, siis tuleb kaasuvate haiguste, sealhulgas endomeetriumi pahaloomulise haiguse välistamiseks teha endomeetriumi biopsiat sisaldavaid uuringuid.

Ravimil on müügiluba lõpenud

Infomaterjal patoloogidele

- Esmya peamised toimed progesterooni retseptori modulaatoriga seostatavatele endomeetriumi muutustele (PAEC) ning kuidas nad erinevad ilma progesteroonita manustatud östrogeenide toimetest.
- PAEC, ilma progesteroonita manustatud östrogeenide toime ja endomeetriumi hüperplaasia diferentsiaaldiagnoosimine.

Patsiendi hoiatuskaart

- Teavitage patsiente maksakahjustuse riskist ravimi Esmya kasutamisel. Selgitage, et väikesel arvul juhtudel on vaja olnud maksasiirdamist.
- Teave patsientidele vajaduse kohta teavitada arste kõigist maksaga seotud probleemidest, mis neil võivad olla.
- Teave patsientidele, et maksaprobleemide korral ei tohi Esmyat võtta.
- Teave patsientidele vajaduse kohta kontrollida maksatalitlust enne iga ravikuuri alustamist, ravi ajal kord kuus ja mõni nädal pärast ravi lõppu.
- Teave patsientidele võimaliku maksakahjustuse sümptomite ja nähtude kohta, et nad oleksid teadlikud olukordadest, mil ravi tuleb lõpetada ja õigeaegselt arsti poole pöörduda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esmya 5 mg tabletid
Ulipristaalatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 5 mg ulipristaalatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
30 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimil on müügiluba lõppenud

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Esmya

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esmya 5 mg tabletid
Ulipristaalatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

ESMYA 5 mg TABLETID

PATSIENDI HOIATUSKAART

MIDA ON VAJA TEADA ENNE RAVIMI KASUTAMIST?

Esmya võib põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Üks võimalik kõrvaltoime on tõsine maksakahjustus. Esmya't kasutanud naistel on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest, väiksel hulgal nendest juhtudest oli vajalik maksasiirdamine.
Sellel kaardil on teave raviga seotud vajalike vereanalüüside kohta ning selle kohta, mida teil tuleb teha siis, kui tekivad maksaga seotud kõrvaltoimed.

Ärge võtke Esmya't, kui teil on probleeme maksaga. Kui te teate, et teil on probleeme maksaga või kui te pole kindel, kas teie maks on korras, pidage nõu oma arstiga.

MIDA TULEB TEHA ENNE RAVI, RAVI AJAL JA PÄRAST RAVI?

Laske regulaarselt vereanalüüse teha

Enne iga ravikuuri alustamist on vaja teha vereanalüüsid, et saada teada, kuidas teie maks töötab. Arst otsustab analüüside tulemuste järgi, kas ravi Esmya'ga sobib teile.

Ravi ajal Esmyaga teeb arst teile maksatalitluse kontrollimiseks regulaarselt vereanalüüse. Neid analüüse tuleb teha iga kuu ja ka mõni nädal pärast ravikuuri lõppu (vt ajakava allpool). Nende vereanalüüside järgi on arstil võimalik hinnata teie maksatalitlust, seepärast on need teie ravi jälgimise juures väga tähtsad.

ALLOLEV TABEL AITAB TEIL VEREANALÜÜSIDE AEGU MEELES PIDADA:

	KUUPÄEV
1. ANALÜÜS (enne ravi algust)	
Ravi algus	
2. ANALÜÜS (4 nädalat pärast ravi algust)	
3. ANALÜÜS (8 nädalat pärast ravi algust)	
4. ANALÜÜS (12 nädalat pärast ravi algust)	
5. ANALÜÜS (2…4 nädalat pärast Esmya'ga ravimise lõpetamist)	

VÕIMALIKE MAKSAPROBLEEMIDE NÄHUD JA SÜMPTOMID
Lõpetage ravi ja võtke kohe ühendust arstiga, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest või sümptomitest:

- tugev väsimus
- naha/silmade kollasus
- tumenenud uriin
- valu paremal ülakõhus

Ravimil on müügiluba lõppenud

- sügelus
- iiveldus (süda on paha)
- oksendamine

Arst peab kohe teie maksa kontrollima, et otsustada, kas te võite ravi jätkata.

Ravimil on müügiluba lõppenud