

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esmya 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg ulipristaaliasetaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä, läpimitaltaan 7 mm:n kokoinen kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus "ES5".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ulipristaaliasetaatin käyttöaiheena on jaksottainen kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden naisilla, jotka eivät ole saavuttaneet vaihdevuosisia, kun kohdun sileälihaskasvainten embolisaatio ja/tai leikkaus eivät ole sopivia hoitovaihtoehtoja tai kun nämä hoidot ovat epäonnistuneet.

4.2 Annostus ja antotapa

Esmya-hoidon voivat aloittaa ja sitä voivat valvoa vain lääkärit, joilla on kokemusta kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa hoitojaksoina, joista kukin kestää enintään 3 kuukautta. Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Hoidon saa aloittaa vain, kun kuukautiset ovat alkaneet:

- Ensimmäinen hoitojakso pitää aloittaa kuukautisten ensimmäisen viikon aikana.
- Uusintahoitotaksot pitää aloittaa aikaisintaan toisen kuukautiskierron ensimmäisen viikon aikana edellisen hoitojakson päättymisen jälkeen.

Hoitavan lääkärin on selitettävä potilaalle, että hoito edellyttää jaksoja, joiden aikana hoitoa ei anneta. Toistuvaa, jaksottaista hoitoa on tutkittu enintään neljän jaksottaisen hoitojakson ajalta.

Jos potilas unohtaa ottaa ulipristaaliasetaattia, se tulee ottaa mahdollisimman pian. Jos edellisestä annoksesta on yli 12 tuntia, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan jatkaa lääkitystä alkuperäisen hoitosuunnitelman mukaisesti.

Erittäisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Koska aihetta ei ole tutkittu tarkemmin, ulipristaaliasetaattia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ellei potilaan tilaa seurata tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ulipristaaliasetaatilla ei ole asianmukaista käyttöaihetta pediatrialle potilaille. Ulipristaaliasetaatin turvallisuus ja teho on vahvistettu vain 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys.

Emätinverenvuoto, jonka etiologia on tuntematon tai jonka syy on jokin muu kuin kohdun myoomat.

Kohtu-, kohdunkaulan, munasarja- tai rintasyöpä.

Olemassaoleva maksasairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ulipristaaliasetaattihoidon tulee perustua huolelliseen diagnoosiin. Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoitoa. Jos potilaan epäillään olevan raskaana ennen uuden hoitjakson aloittamista, potilaalle on tehtävä raskaustesti.

Ehkäisy

Pelkkää progestageenia sisältävien pillereiden, progestageenia vapauttavan kohdunsisäisen ehkäisyvälineen tai yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5). Vaikka hoitava annos ulipristaaliasetaattia estää munasolun irtoamisen useimmilta naisilta, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttämistä suositellaan hoidon aikana.

Kohdun limakalvon muutokset

Ulipristaaliasetaatilla on spesifinen farmakodynaaminen vaikutus kohdun limakalvoon:

Ulipristaaliasetaattihoitoa saavilla potilailla voidaan havaita kohdun limakalvon kudostuutoksia.

Nämä muutokset palautuvat, kun hoito lopetetaan.

Nämä histologiset muutokset luokitellaan progesteronireseptorien muuntajiin liittyviksi muutoksiksi (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, PAEC), eikä niitä tule sekoittaa kohdun limakalvon liikakasvuun (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Lisäksi kohdun limakalvon palautuvaa paksuuntumista voi esiintyä hoidon aikana.

Toistuvan jaksottaisen hoidon tapauksessa kohdun limakalvoa on suositeltavaa tarkkailla säännöllisesti. Tähän sisältyy kerran vuodessa tehtävä ultraäänitutkimus, joka tehdään kuukautisten jatkumisen jälkeen ajanjaksona, jona hoitoa ei anneta.

Jos kohdun limakalvon paksuuntumista havaitaan ja limakalvo on edelleen paksu kuukautisten paluun jälkeen ajanjaksoina, joilla hoitoa ei anneta, tai vielä yli 3 kuukauden kuluttua hoitjaksojen lopusta ja/tai vuodossa tapahtuu muutoksia (ks. kohta "Kuukautisvuodon muutokset" alla), asia on tutkittava ja on otettava koepala kohdun limakalvolta muiden taustalla olevien sairauksien, mukaan lukien limakalvon pahanlaatuisten muutosten poissulkemiseksi.

Liikakasvua (ilman poikkeavuuksia) on suositeltavaa seurata normaalin kliinisen käytännön mukaisesti (esim. seurantatarkistuksena 3 kuukautta myöhemmin). Jos poikkeavaa liikakasvua haivaitaan, on tehtävä normaalin kliinisen käytännön mukainen tutkimus ja hoito.

Mikään hoitjakso ei saa ylittää 3 kuukauden kestoa, sillä ei tiedetä, minkälaisia haittavaikutuksia kohdun limakalvoon voi kohdistua, kun hoitoa jatketaan keskeytyksellä.

Kuukautisvuodon muutokset

Potilaille tulee kertoa, että ulipristaaliasetaattihoito yleensä vähentää kuukautisvuodon määrää huomattavasti tai estää kuukautiset ensimmäisten 10 hoitopäivän aikana. Jos runsas vuoto jatkuu, potilaan tulee ilmoittaa siitä lääkärille. Kuukautiskierto palautuu yleensä normaaliksi neljässä viikossa kunkin hoitjakson päättymisestä.

Jos toistuvan jaksottaisen hoidon aikana vuodon jo vähennyttyä tai kuukautisten jäätyä pois, potilaan kuukautisvuodon havaitaan muuttuvan pysyvästi tai odottamattomasti (esim. kuukautisten välinen

vuoto), kohdun limakalvo on tutkittava ja siitä on otettava koepala muiden taustalla olevien sairauksien, mukaan lukien kohdunlimakalvon pahanlaatuisten muutosten poissulkemiseksi.

Toistuvaa, jaksottaista hoitoa on tutkittu enintään neljän jaksottaisen hoitojakson ajalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta merkitsevästi vaikuttavan ulipristaaliasetaatin eliminoitumiseen. Koska aihetta ei ole tutkittu tarkemmin, ulipristaaliasetaattia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ellei potilaan tilaa seurata tarkasti (ks. kohta 4.2).

Maksavaurio

Valmisteen ollessa markkinoilla on raportoitu maksavaurioita ja maksan vajaatoimintaa, joista osa on vaatinut maksansiirtoa (katso kohta 4.3).

Maksan toimintakokeet pitää tehdä ennen hoidon aloittamista. Hoitoa ei saa aloittaa, jos transaminaasit (alaniinitransaminaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)) ovat yli 2 x viitearvojen ylärajan (erikseen tai > 2 x viitearvojen ylärajan olevan bilirubiinin kanssa samanaikaisesti).

Maksan toimintakokeet pitää tehdä hoidon aikana vähintään kerran kuussa kahden ensimmäisen hoitojakson aikana. Lisähoitojaksojen kohdalla maksan toiminta on testattava kerran ennen kutakin uutta hoitojaksoa ja aina, kun se on kliinisesti aiheellista.

Jos potilaalla on maksavaurioon sopivia merkkejä tai oireita (väsymys, voimattomuus, pahoinvointi, oksentelu, kipu oikean kylkikaaren alla, ruokahaluttomuus, keltaisuus), hoito on lopetettava ja potilas on heti tutkittava ja on tehtävä maksan toimintakokeet.

Jos potilaan transaminaasiarvot (ALAT tai ASAT) nousevat > 3 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suuremmiksi hoidon aikana, hoito on lopetettava ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti.

Lisäksi maksan toimintakokeet tulee tehdä 2–4 viikon kuluttua hoidon loppumisesta.

Samanaikaiset hoidot

Ulipristaaliasetaatin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti keskivahvoja (esim. erytromysiini, greippimehu, verapamiili) tai vahvoja (esim. ketokonatsoli, ritonaviiri, nefatsodoni, itrakonatsoli, telitromysiini, klaritromysiini) CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Ulipristaaliasetaatin ja vahvojen CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiinin, rifabutiini, karbamatsapiini, okskarbatsapiini, fenytoiniin, fosfenytoini, fenobarbitaali, primidoni, tai mäkikuisman, efavirensi, nevirapiini, ritonaviirin pitkäaikainen käyttö) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Astmapotilaat

Käyttöä ei suositella naisille, joilla on vaikea astma, jota ei ole saatu hallintaan suun kautta otettavilla glukokortikoideilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset ulipristaaliasetaattiin:

Hormonaaliset ehkäisy menetelmät

Ulipristaaliasetaatti on steroidirakenteinen ja vaikutukseltaan selektiivinen progesteronireseptorien muuntaja, jolla on pääasiassa inhibitorinen vaikutus progesteronireseptoreihin. Hormonaaliset ehkäisy menetelmät siis todennäköisesti heikentävät ulipristaaliasetaatin tehoa progesteronireseptoriin kohdistuvan kompetitiivisen vaikutuksen vuoksi. Tästä syystä progestageenia sisältävien lääkevalmisteiden samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

CYP3A4:n estäjät

Kun keskivahvaa CYP3A4:n estäjää erytromysiinipropionaattia (500 mg kahdesti vuorokaudessa 9 päivän ajan) annettiin terveille vapaaehtoisille naisille, ulipristaaliasetaatin C_{max} suureni 1,2-kertaisesti ja AUC suureni 2,9-kertaisesti. Ulipristaaliasetaatin aktiivisen metaboliitin AUC suureni 1,5-kertaisesti ja C_{max} pieneni (0,52-kertainen muutos).

Kun vahvaa CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia (400 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan) annettiin terveille vapaaehtoisille naisille, ulipristaaliasetaatin C_{max} suureni 2-kertaisesti ja AUC suureni 5,9-kertaisesti. Ulipristaaliasetaatin aktiivisen metaboliitin AUC suureni 2,4-kertaisesti ja C_{max} pieneni (0,53-kertainen muutos).

Heikkoja CYP3A4:n estäjiä saavien potilaitten ulipristaaliasetaattiannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Kohtalaisen vahvan tai vahvan CYP3A4:n estäjän ja ulipristaaliasetaatin samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.4).

CYP3A4:n induktorit

Vahvan CYP3A4:n induktorin rifampisiinin anto (300 mg kahdesti vuorokaudessa 9 päivän ajan) terveille vapaaehtoisille naisille pienensi merkittävästi ulipristaaliasetaatin ja sen aktiivisen metaboliitin C_{max} - ja AUC-arvoja vähintään 90 % ja lyhensi ulipristaaliasetaatin puoliintumisaikaa 2,2 kertaisesti, mikä vastaa noin 10-kertaista ulipristaaliasetaattitilastuksen pienenemistä. Ulipristaaliasetaatin ja vahvojen CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fosfenytoini, fenobarbitaali, primidoni, mäkikuisma, efavirensi, nevirapiini, ritonaviirin pitkäaikainen käyttö) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavat lääkevalmisteet

Ulipristaaliasetaatin (10 mg:n tabletin) antaminen yhdessä protonipumpun estäjän esomepratsolin kanssa (20 mg vuorokaudessa 6 päivän ajan) aiheutti noin 65 % alhaisemmat keskimääräisen C_{max} -arvon, viivästyneen t_{max} -arvon (mediaani muuttui 0,75 tunnista 1,0 tuntiin) ja 13 % suuremman keskimääräisen AUC-arvon. Mahalaukun pH:ta lisäävien lääkevalmisteiden ei odoteta vaikuttavan kliinisesti merkitsevällä tavalla ulipristaaliasetaattitablettien päivittäiseen käyttöön.

Ulipristaaliasetaatin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin:

Hormonaaliset ehkäisy menetelmät

Ulipristaaliasetaatti voi heikentää hormonaalisten ehkäisylääkevalmisteiden (pelkkää progestageenia sisältävien, progestageenia vapauttavien ehkäisyvälineiden tai yhdistelmäehkäisypillereiden) ja muusta syystä annettavien progestageenivalmisteiden tehoa. Tästä syystä progestageenia sisältävien lääkevalmisteiden samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Progestageenia sisältäviä lääkevalmisteita ei tule ottaa 12 päivään ulipristaaliasetaattihoidon lopettamisen jälkeen.

P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit

In vitro -tietojen perusteella ulipristaaliasetaatti voi maha-suolikanavan seinämään imeytyessään olla P-gp:n estäjä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla.

Ulipristaaliasetaatin ja P-gp:n substraattien samanaikaisesta käytöstä ei ole tietoa, eikä yhteisvaikutuksia voida poissulkea. *In vivo* -tulokset osoittavat, ettei 1,5 tuntia ennen P-gp:n substraatin feksofenadiinin (60 mg) antoa otetulla ulipristaaliasetaatilla (10 mg:n tabletti kerta-annoksena) ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta feksofenadiinin farmakokinetiikkaan. Siksi on suositeltavaa, että ulipristaaliasetaatin ja P-gp:n substraattien (esim. dabigatraanieteksiläatti, digoksiini tai feksofenadiini) samanaikaisessa käytössä noudatetaan ainakin 1,5 tunnin annosväliä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Ehkäisy naisille

Ulipristaaliasetaatti ja pelkkää progestageenia sisältävät pillerit, progestageenia vapauttavat kohdunsisäiset ehkäisyvälineet tai yhdistelmäehkäisypillerit vaikuttavat toisiinsa haitallisesti, joten niiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Vaikka hoitava annos ulipristaaliasetaattia estää munasolun irtoamisen useimmilta naisilta, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttämistä suositellaan hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Ulipristaaliasetaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ulipristaaliasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Vaikka teratogeenisuuden potentiaalia ei havaittu, eläimistä saadut tiedot ovat riittämättömät reproduktiivisen toksisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 5.3).

Imetys

Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ulipristaaliasetaatin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kappale 5.3). Ulipristaaliasetaatti erittyy ihmisen rintamaitoon. Vaikutusta vastasyntyneisiin/imeväisiin ei ole tutkittu. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Ulipristaaliasetaatti on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Hedelmällisyys

Vaikka hoitava annos ulipristaaliasetaattia estää munasolun irtoamisen useimmilta naisilta, useiden ulipristaaliasetaattiannosten vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ulipristaaliasetaatilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, sillä ulipristaaliasetaatin ottamisen jälkeen on havaittu vähäistä huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ulipristaaliasetaatin turvallisuutta arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa 1 053 naisella, joiden kohdun sileälihaskasvaimia hoidettiin 5 mg:n tai 10 mg:n ulipristaaliasetaattiannoksilla. Yleisin löydös kliinisissä tutkimuksissa oli amenorrea (79,2 %), jonka katsottiin olevan toivottu vaikutus potilaille (ks. kohta 4.4).

Yleisin haittavaikutus oli kuumat aallot. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita (95,0 %). Ne eivät aiheuttaneet lääkevalmisteen käytön keskeyttämistä (98,0 %) ja palautuivat spontaanisti.

Näiden 1 053 naisen joukossa toistuvien jaksottaisten hoitojaksojen (joista kukin kesti enintään 3 kuukautta) turvallisuutta tutkittiin kahdessa vaiheen III tutkimuksessa 551 naisella, joiden kohdun sileälihaskasvaimia hoidettiin 5 tai 10 mg:n ulipristaaliasetaattiannoksella (mukaan lukien 446 naista, joille tehtiin neljä jaksottaista hoitojaksoa, joista 53:lle tehtiin kahdeksan jaksottaista hoitojaksoa). Tässä tutkimuksessa ulipristaaliasetaattihoidon turvallisuusprofiili kahden jakson pituisen hoidon aikana oli vastaavanlainen kuin yhden hoitojakson aikana.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutustiedot on koottu neljästä vaiheen III tutkimuksesta, joissa hoidettiin kolmen (3) kuukauden ajan potilaita, joilla oli kohdun sileälihaskasvaimia. Alla luetellut haittavaikutukset on luokitettu yleisyyden ja elinluokitusjärjestelmän mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Haittavaikutukset hoitojakson 1 aikana				Esiintymistiheys tuntematon
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	
Immuunijärjestelmä			Lääkeyliherkkyys*		
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus Emotionaaliset häiriöt		
Hermosto		Päänsärky*	Heitehuimaus		
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Nenäveren vuoto	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu Pahoinvointi	Suun kuivuminen Ummetus	Dyspepsia Ilmavaivat	
Maksa ja sappi					Maksan vajaatoiminta *
Iho ja ihonalainen kudos		Akne	Hiustenlähtö** Ihon kuivuminen Liikahikoilu		Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Muskuloskeletaalin kipu	Selkäkipu		
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsainkontinenssi		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea Kohdun limakalvon paksuuntuminen*	Kuumat aallot* Lantiikipu Munasarjakysta* Rintojen aritus/kipu	Verenvuoto kohdusta* Metrorragia Poikkeava erite sukupuolielimistä Epämukavuuden tunne rinnoissa	Puhjennut munasarjakysta* Rintojen turpoaminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Edeema Voimattomuus		
Tutkimukset		Painonnousu	Kohonnut veren kolesteroliarvo Kohonneet veren triglyseridiarvot		

* lue kohta "Valittujen haittavaikutusten kuvaus"

** Sanatarkka termi oli lievä hiustenlähtö, mutta tämä esitettiin tässä "hiustenlähtönä".

Toistuvia hoitojaksoja vertailtaessa haittavaikutusten kokonaisesiintyminen oli harvinaisempaa myöhemmissä hoitojaksoissa kuin ensimmäisessä, ja kaikki haittavaikutukset ilmenivät harvemmin tai pysyivät samassa esiintymistiheyden mukaisessa luokituksessa (pois lukien ruoansulatushäiriöt, jotka luokiteltiin melko harvinaisiksi hoitojaksossa 3 yhdellä potilaalla tehtyjen havaintojen perusteella).

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen ollessa markkinoilla on raportoitu maksan vajaatoimintaa. Maksansiirto oli tarpeen pienellä määrällä näistä tapauksista. Maksan vajaatoiminnan esiintymistiheyttä ja potilaiden riskitekijöitä ei tunneta.

Kohdun limakalvon paksuuntuminen

10–15 prosentilla potilaista ulipristaaliasetaatin kanssa ilmeni kohdun limakalvon paksuuntumista (>16 mm ultraäänen tai magneettikuvauksen perusteella hoidon lopussa) ensimmäisen kolmen kuukauden hoitojakson loppuun mennessä. Myöhemmissä hoitojaksoissa kohdun limakalvon paksuuntumista havaittiin harvemmin (4,9 prosentilla ja 3,5 prosentilla potilaista toisen ja vastaavasti neljännen hoitojakson loppuun mennessä). Limakalvot palautuvat normaaleiksi hoidon loputtua ja normaalin kuukautiskierron käynnistyttyä.

Kohdun limakalvon palautuvat muutokset luokitellaan progesteronireseptorien muuntajiin liittyviksi muutoksiksi (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, PAEC); ne eivät siis ole sama asia kuin kohdun limakalvon liikakasvu. Jos kohdun limakalvosta lähetetään hysterektomianäytteitä tai näytepaloja histologista tutkimusta varten, patologille tulee ilmoittaa, että potilas on käyttänyt ulipristaaliasetaattia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kuumat aallot

Kuumia aaltoja raportoitiin 8,1 %:lla potilaista, mutta määrissä oli vaihtelua tutkimusten välillä. Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa näitä haittavaikutuksia oli 24 %:lla ulipristaaliasetaatilla hoidetuista potilaista (keskivaikeiden tai vaikeiden haittavaikutusten osuus oli 10,5 %) ja 60,4 %:lla leuproreliinilla hoidetuista potilaista (keskivaikeiden tai vaikeiden haittavaikutusten osuus oli 39,6 %). Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa kuumia aaltoja oli ulipristaaliasetaattiryhmässä 1,0 %:lla ja plaseboryhmässä 0 %:lla. Kahden pitkäaikaisen vaiheen III tutkimuksen ensimmäisten kolmen kuukauden aikana esiintymistiheydet olivat 5,3 % ja vastaavasti 5,8 % ulipristaaliasetaatin kanssa.

Lääkeyliherkkyys

Lääkeyliherkkyyden oireita, kuten yleistynyttä edeemaa, kutinaa, ihottumaa, kasvojen turvotusta tai urtikariaa raportoitiin 0,4 %:lla potilaista vaiheen III tutkimuksissa.

Päänsärky

Lievää tai keskivaikeaa päänsärkyä raportoitiin 5,8 %:lla potilaista.

Munasarjakysta

Toimivia munasarjakystia havaittiin hoidon aikana ja sen jälkeen 1,0 %:lla potilaista, ja useimmissa tapauksissa ne hävisivät spontaanisti muutaman viikon sisällä.

Verenvuoto kohdusta

Jos potilaan kuukautisvuodot ovat muuttuneet kohdun sileälihaskasvaimien vuoksi runsaiksi, on olemassa kirurgista hoitoa vaativan liikavuodon vaara. Muutamia tapauksia on raportoitu ulipristaaliasetaattihoidon aikana tai 2-3 kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ulipristaaliasetaatin yliannostuksesta on rajallisesti tietoa.

Yksittäisiä enintään 200 milligramman annoksia ja 50 mg:n vuorokausiannoksia annettiin rajoitetulle joukolla koehenkilöitä 10 perättäisenä päivänä, eikä vaikeita tai vakavia haittavaikutuksia ilmoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progesteronireseptorin modulaattorit, ATC-koodi: G03XB02.

Ulipristaaliasetaatti on suun kautta annettava synteettinen, selektiivinen progesteronireseptorin modulaattori, jolle ominaista on kudosspesifinen progesteronille antagonistinen vaikutus.

Vaikutusmekanismi

Ulipristaaliasetaatti vaikuttaa suoraan kohdun limakalvoon.

Ulipristaaliasetaatti pienentää kohdun sileälihaskasvaimia estämällä solujen proliferaatiota ja indusoimalla apoptoosin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kohdun limakalvo

Kun hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella kuukautiskierron aikana, useimmilla potilailla (mukaan lukien potilaat, joilla on myoomia) on yhdet kuukautiset hoitojakson alussa, mutta ei enää myöhemmin hoidon aikana. Kun ulipristaaliasetaattihoito lopetetaan, kuukautiskierto palaa ennalleen yleensä neljässä viikossa.

Kohdun limakalvoon suoraan kohdistuva vaikutus aiheuttaa luokkaspesifisiä muutoksia, jotka määritetään progesteronireseptorien muuntajiin liittyviksi muutoksiksi (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, PAEC). Tyypillinen histologinen ilmentymä on inaktiivinen ja heikosti proliferoiva epiteeli, johon liittyy strooman ja epiteelin kasvun epäsymmetrisyys ja jonka seurauksena muodostuu promientteja kystisesti laajentuneita rauhasia, ja epiteelissä havaitaan sekä estrogeeni- (mitoottinen) että progesteronivaikutus (sekretorinen). Tämä ilmiö on havaittu noin 60 %:lla potilaista, joiden ulipristaaliasetaattihoito on kestänyt 3 kuukautta. Muutokset häviävät itsestään hoidon loputtua. Näitä muutoksia ei pidä sekoittaa kohdun limakalvon liikakasvuun.

Kohdun limakalvon paksuus on yli 16 mm noin 5 %:lla hedelmällisessä iässä olevista naisista, joilla on runsaat kuukautisvuodot. Noin 10–15 %:lla ulipristaaliasetaattihoitoa saavista potilaista kohdun limakalvo voi paksuuntua (> 16 mm) ensimmäisen kolmen kuukauden hoitojakson aikana. Toistuvien hoitojaksojen aikana kohdun limakalvon paksuuntumista havaittiin harvemmin (4,9 prosentilla potilaista toisen hoitojakson jälkeen ja 3,5 prosentilla neljännen hoitojakson jälkeen). Paksuuntuma häviää hoidon loputtua ja kuukautisten alettua. Jos kohdun limakalvo on paksu kuukautiskierron palautumisen jälkeen ajanjaksoina, joina hoitoa ei anneta, tai vielä yli kolmen (3) kuukauden kuluttua hoitojaksojen lopusta, asia on tutkittava normaalin kliinisen käytännön mukaisesti muiden taustalla olevien sairauksien poissulkemiseksi.

Aivolisäke

5 mg:n vuorokausiannos ulipristaaliasetaattia estää ovulaation useimmilta potilailta, ja progesteronipitoisuus pysyy noin tasolla 0,3 ng/ml.

5 mg:n vuorokausiannos ulipristaaliasetaattia estää osittain follitropiinin erittymistä, mutta seerumin estradiolipitoisuus pysyy suurimmalla osalla potilaista follikulaarisella keskialueella ja on samanlainen kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Ulipristaaliasetaatti ei vaikuta seerumin TSH-, ACTH- tai prolaktiinipitoisuuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Leikkausta edeltävä käyttö:

Ulipristaaliasetaatin vaikutusta kerran päivässä annettuina 5 mg:n ja 10 mg:n kiinteinä annoksina arvioitiin kahdessa faasin III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui naisia, joilla oli kohdun sileälihaskasvaimiin liittyvät erittäin runsaat kuukautisvuodot. Tutkimus 1 oli kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu. Tutkimukseen

otettiin potilaita, joilla oli tutkimuksen alussa anemia (Hb < 10,2 g/dl), ja kaikille potilaille määrättiin tutkimuslääkevalmisteen lisäksi suun kautta otettavaa rautaa (80 mg Fe⁺⁺). Tutkimuksessa 2 käytettiin vaikuttavana vertailuaineena 3,75 mg leuproreliinia, joka annettiin lihaksensisäisenä injektiona kerran kuukaudessa. Tutkimuksen 2 sokkoutus varmistettiin käyttämällä kaksoisplasebotekniikkaa (double-dummy). Kummassakin tutkimuksessa kuukautisvuodon aiheuttama verenhukka arvioitiin käyttämällä kuukautisvuodon kuvatestiä (PBAC). Liikavuodoksi luokiteltiin PBAC >100 kuukautisten ensimmäisten 8 vuorokauden aikana.

Tutkimuksessa 1 havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero kuukautisvuodon aiheuttaman verenhukan vähenemisessä ulipristaaliasetaattia saaneiden potilaiden hyväksi verrattuna plaseboa saaneisiin (katso taulukko 1). Ulipristaali-ryhmän anemia korjautui nopeammin ja tehokkaammin kuin pelkkää rautaa saaneilla. MRI-arvioissa todettiin myös, että ulipristaaliasetaatilla hoidettujen potilaitten myoomat olivat pienempiä.

Tutkimuksessa 2 kuukautisvuodon aiheuttaman verenhukan väheneminen oli ulipristaaliasetaatilla hoidetuilla potilailla yhdenmukainen gonadotropiinia vapauttavan hormonin agonistilla (leuproreliinilla) hoidettujen kanssa. Vuoto loppui useimmilta ulipristaaliasetaattia saaneista potilaista ensimmäisen hoitoviikon aikana (amenorrea).

Kolmen suurimman myooman koko arvioitiin ultraäänellä hoidon lopussa (viikolla 13) ja toisen kerran viikolla 25 ilman hoitoa potilailla, joille ei ollut tehty hysterektomiaa tai myomektomiaa. Myoomat pysyivät yleensä pieninä ulipristaaliasetaattia saaneilla potilailla seurantajakson aikana, mutta leuproreliinia saaneilla esiintyi jonkin verran myoomien suurenemista.

Taulukko 1: Primaaristen ja valikoitujen sekundaaristen tehoon liittyvien päätetapahtumien tulokset faasin III tutkimuksista

Parametri	Tutkimus 1			Tutkimus 2		
	Plasebo N=48	Ulipristaali- asettaatti 5 mg/vrk N=95	Ulipristaali- asettaatti 10 mg/vrk N=94	Leuproreliini 3,75 mg/ kk N=93	Ulipristaali- asettaatti 5 mg/vrk N=93	Ulipristaali- asettaatti 10 mg/vrk N=95
Kuukautisvuoto						
Lähtötason mediaani PBAC	376	386	330	297	286	271
Mediaani muutos viikolla 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Potilaat, joilla oli amenorrea viikolla 13	3 (6,3 %)	69 (73,4 %) ¹	76 (81,7 %) ²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Potilaat, joiden kuukautisvuoto normalisoitui (PBAC <75) viikolla 13	9 (18,8 %)	86 (91,5 %) ¹	86 (92,5 %) ¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Mediaani muutos myoomien tilavuudessa lähtötasolta viikolle 13 ^a	+3,0 %	-21,2 % ³	-12,3 % ⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a Tutkimuksessa 1 myoomien kokonaistilavuuden muutos lähtötasolta mitattiin käyttämällä MRI-kuvausta. Tutkimuksessa 2 kolmen suurimman myooman tilavuus mitattiin ultraäänellä. Varjostetuissa ruuduissa näkyvät, lihavoidut arvot osoittavat merkitsevää eroa ulipristaaliasetaatin ja vertailuaineen välillä. Nämä erot olivat aina ulipristaaliasetaatin hyväksi.

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

Toistuva jaksottainen käyttö:

Ulipristaaliasetaatin 5 mg:n tai 10 mg:n kiinteiden päiväannosten toistuvien hoitojaksojen tehokkuus arvioitiin kahdessa vaiheen III tutkimuksessa, joissa arvioitiin enintään neljä jaksottaista kolmen kuukauden hoitojaksoa potilailla, joilla oli kohdun sileälihaskasvaimia (myoomia) ja niihin liittyen voimakasta kuukautisvuotoa. Tutkimus 3 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin ulipristaaliasetaatin 10 mg:n annostusta; tässä tutkimuksessa jokaista kolmen kuukauden hoitojaksoa seurasi 10 päivän kaksoissokkoutettu hoito progestiinin tai plasebolla. Tutkimus 4 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus, jossa arvioitiin ulipristaaliasetaatin 5 tai 10 mg:n annostusta.

Tutkimukset 3 ja 4 osoittivat tehokkuuden kohdun myoomaoireiden (esim. kohdun verenvuoto) hillitsemisessä ja myoomien koon pienentämisessä kahden ja neljän hoitojakson jälkeen. Tutkimuksessa 3 hoitotehokkuus määritettiin yli 18 kuukauden toistuvassa jaksottaisessa hoidossa (neljä hoitojaksoa, jossa potilaat saivat 10 mg kerran vuorokaudessa), jolloin 89,7 prosentilla potilaista kuukautisvuoto oli jäänyt pois hoitojakson 4 päätteeksi.

Tutkimuksessa 4 61,9 prosentilla ja 72,7 prosentilla potilaista kuukautisvuoto puuttui kummankin hoitojakson 1 ja 2 lopuksi (5 mg:n annos ja vastaavasti 10 mg:n annos; $p=0,032$). 48,7 prosentilla ja 60,5 prosentilla potilaista kuukautisvuoto puuttui kaikkien neljän hoitojakson lopussa (5 mg:n annos ja vastaavasti 10 mg:n annos, $p=0,027$). Hoitojakson 4 lopussa kuukautisvuodon arvioitiin puuttuvan 158 potilaalla (69,6 %, 5 mg:n annos) ja 164 potilaalla (74,5 %, 10 mg:n annos), $p=0,290$.

Taulukko 2: Ensisijaisten ja valikoitujen toissijaisten tehokkuuden arviointien tulokset pitkäaikaisissa vaiheen III tutkimuksissa

Parametri	Hoitojakson 2 jälkeen (kaksi kolmen kuukauden hoitoa)			Hoitojakson 4 jälkeen (neljä kolmen kuukauden hoitoa)		
	Tutkimus 3 ^a	Tutkimus 4		Tutkimus 3	Tutkimus 4	
Potilaat, jotka aloittavat hoitojakson 2 tai 4	10 mg/vrk N=132	5 mg/vrk N=213	10 mg/vrk N=207	10 mg/vrk N=107	5 mg/vrk N=178	10 mg/vrk N=176
Potilaat, joilla ei ole kuukautisvuotoa ^{b,c}	N=131 116 (88,5 %)	N=205 152 (74,1 %)	N=197 162 (82,2 %)	N=107 96 (89,7 %)	N=227 158 (69,6 %)	N=220 164 (74,5 %)
Potilaat, joiden verenvuoto on hallinnassa ^{b,c,d}	Ei mitään	N=199 175 (87,9 %)	N=191 168 (88,0 %)	Ei mitään	N=202 148 (73,3 %)	N=192 144 (75,0 %)
Myooman tilavuuden mediaanimuutos lähtötasoon nähden	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

^a Hoitojakson 2 arviointi vastaa hoitojaksoa 2 plus yhtä kuukautisvuotoa.

^b Analyysiin ei otettu mukaan potilaita, joilta puuttui arvoja.

^c N ja %-osuus sisältävät tutkimuksesta pois jääneet potilaat

^d Hallinnassa olevaksi verenvuodoksi määriteltiin tilanne, jossa ei ollut lainkaan voimakasta verenvuotoa ja verenvuotoa oli enintään kahdeksana päivänä (pois lukien päivät, joina näkyi verensekaista emätineritettä) hoitojakson kahden viimeisen kuukauden aikana.

Kaikkissa vaiheen III tutkimuksissa, mukaan lukien toistuvan jaksottaisen hoidon tutkimukset, hyperplasiaa havaittiin yhteensä seitsemällä 789 potilaasta, joille oli tehty asianmukainen biopsia (0,89 %). Suurimmassa osassa tapauksia kohdun limakalvo palautui normaaliksi itsestään, kun kuukautiset palasivat jaksolla, jona hoitoa ei annettu. Hyperplasiatapausten määrä ei lisääntynyt toistuvilla hoitojaksoilla, mukaan lukien tiedot 340 naisesta, joille annettiin korkeintaan 4 hoitojaksoa 5 tai 10 mg:n ulipristaaliasetaattiannoksilla ja rajoitetut tiedot 43 naisesta, joille annettiin korkeintaan 8 hoitojaksoa 10 mg:n ulipristaaliasetaattiannoksilla. Havaittu esiintyvyys vastaa kontrolliryhmissä havaittua esiintyvyyttä ja kirjallisuudessa mainittua yleisyyttä oireisten esivaihevuosi-ikäisten naisten kohdalla (keskimäärin 40-vuotiaat).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kohdun sileälihaskasvainten hoitoon tarkoitetun Esmyan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun yksi 5 tai 10 mg:n annos on annettu suun kautta, ulipristaaliasetaatti imeytyy nopeasti. Noin tunnin kuluttua antamisesta C_{max} on 5 mg:n annoksella $23,5 \pm 14,2$ ng/ml ja 10 mg:n annoksella $50,0 \pm 34,4$ ng/ml, ja $AUC_{0-\infty}$ on 5 mg:n annoksella $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml ja 10 mg:n annoksella $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Ulipristaaliasetaatti muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, jonka C_{max} on noin tunnin kuluttua annoksen antamisesta $9,0 \pm 4,4$ ng/ml (5 mg:n annoksella) ja $20,6 \pm 10,9$ ng/ml (10 mg:n annoksella), ja $AUC_{0-\infty}$ on $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml (5 mg:n annoksella) ja $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml (10 mg:n annoksella).

Kun ulipristaaliasetaatti (30 mg:n tabletti) annettiin paljon rasvaa sisältävän aamiaisen kanssa, keskimääräinen C_{max} oli noin 45 prosenttia pienempi, T_{max} viivästyi (keskimäärin 0,75 tunnista kolmeen tuntiin) ja keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ oli 25 prosenttia suurempi kuin paastotilassa annettuna. Vastaavia tuloksia saatiin aktiivisen mono-N-demetyloituneen metaboliitin osalta. Tällä ruokaan liittyvällä kineettisellä vaikutuksella ei odoteta olevan kliinisesti oleellista merkitystä ulipristaaliasetaattitablettien käyttöön.

Jakautuminen

Ulipristaaliasetaatti sitoutuu runsaasti (>98 %) plasmaproteiineihin, myös albumiiniin ja happamaan alfa-l-glykoproteiiniin, high density lipoproteiiniin (HDL:ään) ja low density lipoproteiiniin (LDL:ään).

Ulipristaaliasetaatti ja sen aktiivinen mono-N-demetyloitunut metaboliitti erittyvät äidinmaitoon niin, että ulipristaaliasetaatin maito/plasmasuhteen keskimääräinen AUC_t-arvo on $0,74 \pm 0,32$.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Ulipristaaliasetaatti muuntuu nopeasti mono-N-demetyloituneiksi ja sen jälkeen di-N-demetyloituneiksi metaboliiteiksi. *In vitro* -tiedot osoittavat, että tämä metabolia tapahtuu pääasiassa sytokromi P450 3A4:n isoformin (CYP3A4:n) kautta. Ulipristaaliasetaatti eliminoiduu ensisijaisesti ulosteen mukana, ja alle 10 % eliminoiduu virtsan mukana. Ulipristaaliasetaatin loppuvaiheen puoliintumisaika plasmassa yhden 5 tai 10 mg:n annoksen jälkeen on arviolta 38 tuntia. Suun kautta otetun ulipristaaliasetaatin näennäisen puhdistuman (CL/F) keskiarvo on noin 100 l/h.

In vitro -tietojen perusteella ulipristaaliasetaatti ja sen aktiivinen metaboliitti eivät inhiboi CYP1A2-, 2A6-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- ja 3A4 -entsyymejä eivätkä indusoi CYP1A2-entsyymin toimintaa kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla. Ulipristaaliasetaatin anto ei siis todennäköisesti vaikuta näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden puhdistumaan.

In vitro -tietojen perusteella ulipristaaliasetaatti ja sen aktiiviset metaboliitit eivät ole P-gp:n substraatteja (ABCB1).

Erityisryhmät

Ulipristaaliasetaatista ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia naisilla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. CYP-entsyymivälitteisen metabolian vuoksi on odotettavissa, että maksan vajaatoiminta muuttaa ulipristaaliasetaatin eliminaatiota ja lisää altistusta. Esmya on vasta-aiheinen potilailla, joilla on maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Useimmat yleisten toksisuustutkimusten löydökset koskivat lääkevalmisteen vaikutusta progesteronireseptoreihin (ja suurempina pitoisuuksina glukokortikoidireseptoreihin). Antiprogesteronivaikutus havaittiin hoitotasoa vastaavilla altistuksilla. Cynomolgus-apinoilla havaittiin 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa PAEC-tyyppisiä muutoksia pienillä annoksilla.

Ulipristaaliasetaatilla on vaikutusmekanisminsa vuoksi alkiokuolemia aiheuttava vaikutus rotilla, kaneilla (toistuvilla annoksilla yli 1 mg/kg), marsuilla ja apinoilla. Turvallisuutta ihmisalkioille ei tunneta. Annoksilla, jotka olivat riittävän alhaisia tiineyden säilymiseksi eläinlajeilla, ei havaittu teratogeenista vaikutusta.

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisille annettavaa annosta vastaavaa altistusta, lääkettä saaneissa eläimissä tai niiden jälkeläisissä ei todettu merkkejä ulipristaaliasetaatin aiheuttamasta hedelmällisyyden heikkenemisestä.

Rotilla ja hiirillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset osoittivat, ettei ulipristaaliasetaatti ole karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli
Kroskarmelloosinatrium
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Al/PVC/PE/PVDC- tai Al/PVC/PVDC-läpipainopakkaus.
28, 30 ja 84 tabletin pakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest
Hungary

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23 helmikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14 marraskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PP.KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
France

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelly Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiiliin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen lääkevalmisteen tuontia markkinoille kussakin jäsenmaassa myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava tuotteeseen liittyvän koulutusmateriaalin sisältö ja muoto kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

MAH:n on varmistettava, että markkinoille tuonnin aikana ja sen jälkeen kaikki Esmya-lääkemääräyksiä kirjoittavat henkilöt ja Esmya-hoitoa saaneiden potilaiden näytteitä tutkivat patologit sekä Esmya-hoitoa saaneet potilaat saavat koulutusmateriaalit käyttöönsä.

Koulutusmateriaalien sisältö:

- Lääkemääräyksien kirjoittajille (gynekologeille) tarkoitettu materiaali:
 - o Saatekirje
 - o Valmisteyhteenvedo
 - o Lääkärin opas Esmya-lääkemääräyksiin.
- Patologeille tarkoitettu materiaali:
 - o Patologin opas
 - o USB-muistitikku tai CD-levy, joilla on digitaalikuvia näytteistä (tarkkoja kuvia sisältävä digitaalikirjasto)
 - o Valmisteyhteenvedo.
- Potilaille tarkoitettu materiaali:
 - o Potilaskortti.

Koulutusmateriaalien keskeinen sisältö:

Lääkärin opas lääkemääräyksiin

- Hoitavan lääkärin on arvioitava yhdessä potilaan kanssa näyttöön perustuvan lääketieteen pohjalta kaikkien saatavilla olevien hoitojen riskit ja hyödyt, jotta potilaat voivat tehdä tietoon perustuvan päätöksen.
- Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia maksan vajaatoiminnasta. Maksansiirto oli tarpeen joissakin harvoissa tapauksissa. Maksan vajaatoiminnan ja potilaiden riskitekijöiden yleisyys ei ole tiedossa.
- Lähtötason maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja ennen kutakin uutta hoitojaksoa.
- Potilaille, joiden alaniinitransaminaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) on $> 2 \times$ viitearvojen ylärajan (erikseen tai $> 2 \times$ viitearvojen ylärajan olevan bilirubiinin kanssa samanaikaisesti), ei saa antaa tätä hoitoa.
- Maksan toimintaa on tarkkailtava kerran kuussa kahden ensimmäisen hoitojakson aikana ja sen jälkeen aina, kun se on kliinisesti aiheellista.
- Hoito on lopetettava, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvot nousevat $> 3 \times$ viitearvojen ylärajaa suuremmiksi.
- Jos potilaalla on maksavaurioon sopivia merkkejä tai oireita, hoito on lopetettava ja potilas on heti tutkittava ja on tehtävä maksan toimintakokeet.
- Lisäksi maksan toimintakokeet tulee tehdä 2-4 viikon kuluttua hoidon loppumisesta.
- Yksityiskohtaiset suositukset kohdun limakalvon paksuuntumisen hoitoon.
- Kertaus ulipristaaliasetaatin vaikutuksesta kohdun limakalvoon.
- Huomautus tarpeesta ilmoittaa patologille, että potilas on saanut Esmya-hoitoa, kun biopsia-/leikkausnäytteitä lähetetään analysoitaviksi.
- Käyttöaihe.
- Annostus: yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa hoitojaksoina, joista kukin kestää enintään 3 kuukautta. Hoidon saa aloittaa vain, kun kuukautiset ovat alkaneet: Ensimmäinen hoitojakso pitää aloittaa kuukautisten ensimmäisen viikon aikana. Uusintahoitajaksot pitää aloittaa aikaisintaan toisena kuukautiskierrona ensimmäisen viikon aikana aiemman hoitojakson päättymisen jälkeen. Hoitavan lääkärin on selitettävä potilaalle, että hoito edellyttää jaksoja, joiden aikana hoitoa ei anneta.
- Vasta-aiheet: raskaus ja imetys, emätinvuoto, jonka etiologia on tuntematon tai jokin muu kuin kohdun myoomat, sekä kohtu-, kohdunkaula-, munasarja- tai rintasyöpä sekä olemassaoleva maksasairaus.
- Jatkuvan, yli kolme kuukautta kestävä hoidon kohdun limakalvoa koskevia turvallisuustietoja ei ole käytettävissä.
- Jos kohdun limakalvo pysyy paksuna vielä hoidon päätyttyä ja kuukautiskierron palaututtua, potilas on tutkittava normaalin kliinisen käytännön mukaisesti muiden mahdollisten syiden poissulkemiseksi.
- Toistuvan jaksottaisen hoidon tapauksessa kohdun limakalvoa on suositeltavaa tarkkailla säännöllisesti. Tähän sisältyy kerran vuodessa tehtävä ultraäänitutkimus, joka tehdään kuukautisten jatkumisen jälkeen ajanjaksona, jona hoitoa ei anneta. Jos kohdun limakalvon

paksuuntumista havaitaan ja limakalvo on edelleen paksu kuukautisten jatkumisen jälkeen ajanjaksona, jona hoitoa ei anneta, tai vielä yli 3 kuukauden kuluttua hoitojaksojen lopusta ja/tai vuodossa tapahtuu muutoksia, asia on tutkittava ja on otettava koepala kohdun limakalvolta muiden taustalla olevien sairauksien, mukaan lukien limakalvon pahanlaatuisten muutosten poissulkemiseksi.

Patologien koulutusmateriaali

- Esmyan tärkeimmät PAEC (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes) -vaikutukset eli progesteronireseptorien muuntajiin liittyvät muutokset sekä näiden erot verrattuna pelkän estrogeenin käyttöön.
- erotusdiagnoosi PAEC:n, pelkän estrogeenihoidon ja kohdun limakalvon hyperplasian välillä.

Potilaskortti

- Kerro potilaalle Esmya käyttöön liittyvästä maksavaurion riskistä. Selitä ja selvennä, että maksansiirto oli tarpeen joissakin harvoissa tapauksissa.
- Kerro potilaalle tarpeesta varoittaa lääkäreitä mahdollisista maksaongelmistaan.
- Kerro potilaalle, ettei Esmyyä saa ottaa, jos maksaongelmia esiintyy.
- Kerro potilaalle maksan toiminnan tarkkailun tarpeesta ennen kunkin hoitojakson aloittamista, kerran kuukaudessa hoidon aikana ja muutaman viikon kuluttua hoidon loppumisesta.
- Kerro potilaalle mahdollisen maksavaurion oireista ja merkeistä, jotta he ovat tietoisia tilanteista, joissa heidän tulee lopettaa hoito ja ottaa yhteyttä lääkäriin viipymättä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKARTONKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esmya 5 mg tabletit
Ulipristaaliasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ulipristaaliasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 tablettia
30 tablettia
84 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Esmya

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esmya 5 mg tabletit
Ulipristaaliasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ESMYA 5 mg TABLETIT

POTILASKORTTI

MITÄ SINUN PITÄÄ TIETÄÄ ENNEN LÄÄKKEEN KÄYTTÖÄ?

Esmya voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Eräs mahdollisista haittavaikutuksista on vakava maksan kohdistuva vaurio. Maksan vajaatoimintaa on raportoitu Esmya-valmistetta käyttävillä naisilla; maksansiirto oli tarpeen pienellä määrällä näistä tapauksista. Tässä kortissa on tietoa verikokeista, joita sinulta tulee ottaa hoidon aikana ja tietoa siitä, mitä sinun tulee tehdä, jos maksan haittavaikutuksia ilmenee.

Älä ota Esmyaa, jos sinulla on maksaongelmia. Kerro lääkärillesi, jos tiedät, että sinulla on maksaongelmia tai jos sinulla on epäilyksiä maksasi kunnosta.

MITÄ HOITOA ENNEN, SEN AIKANA JA SEN JÄLKEEN TULEE TEHDÄ?

Käy säännöllisesti verikokeissa

Sinulta pitää ottaa verikokeita ennen kunkin hoitajakson aloittamista, jotta voidaan selvittää, miten maksasi toimii. Näiden kokeiden tulosten perusteella lääkäri päättää, sopiiko Esmya-hoito sinulle.

Esmya-hoidon aikana lääkärisi määrää sinut verikokeisiin säännöllisesti maksasi toiminnan tarkistamiseksi. Nämä kokeet pitää tehdä kerran kuukaudessa, mukaan lukien muutama viikko sen jälkeen, kun hoitajakso on loppunut (katso alla oleva aikataulu). Nämä verikokeet kertovat lääkärille maksasi toiminnasta ja ovat elintärkeitä hoitosi seuraamisessa.

ALLA OLEVAN TAULUKON AVULLA VOIT SEURATA VERIKOKEITASI:

	PÄIVÄMÄÄRÄ
1. KOE (ennen hoidon aloittamista)	
Hoidon aloitus	
2. KOE (4 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen)	
3. KOE (8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen)	
4. KOE (12 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen)	
5. KOE (2–4 viikkoa Esmya-hoidon lopettamisen jälkeen)	

MAHDOLLISTEN MAKSAONGELMIEN MERKKEJÄ JA OIREITA

Lopeta hoito ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jotain seuraavista merkeistä tai oireista:

- uupumus, vaikea väsymys
- ihon tai silmien keltaisuus
- virtsan tumma väri
- kipu oikealla ylävatsalla
- kutina
- pahoinvointi
- oksentelu

Lääkärin tulee tarkistaa maksasi kunto välittömästi ja päättää, voitko jatkaa hoitoa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Esmya 5 mg tabletit

Ulipristaaliasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mikä Esmya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Esmyaa
3. Miten Esmyaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Esmyan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Esmya on ja mihin sitä käytetään

Esmyan vaikuttava aine on ulipristaaliasetaatti. Sitä käytetään hyvänlaatuisten kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien kohtalaisten tai vaikea-asteisten oireiden hoitoon. Esmya on tarkoitettu aikuisille (yli 18-vuotiaille) naisille, jotka eivät ole vielä vaihevuosi-ässä.

Joillekin naisille kohdun myoomat voivat aiheuttaa runsaat kuukautisvuodot, lantiokipua (epämukavuuden tunnetta vatsassa) ja painetta muissa elimissä.

Tämä lääke vaikuttaa elimistön luonnollisen hormonin, progesteronin, toimintaan. Sitä käytetään pitkäaikaisessa myoomien hoidossa pienentämään niiden kokoa, lopettamaan verenvuoto tai vähentämään sitä ja lisäämään veren punasolujen määrää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Esmyaa

Sinun on hyvä tietää, että useimmilla naisilla ei ole lainkaan kuukautisvuotoa hoidon aikana ja joitakin viikkoja sen jälkeen.

Älä ota Esmyaa

- jos olet allerginen ulipristaaliasetaatille tai Esmyan jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on olemassaoleva maksasairaus
- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on emätinvuotoa, joka ei johdu kohdun myoomista
- jos sinulla on kohtu-, kohdunkaulan, munasarja- tai rintasyöpä.

Varoitukset ja varotoimet

- Ennen Esmya-hoidon aloittamista sinulta pitää ottaa verikokeita, jotta voidaan selvittää, miten hyvin maksasi toimii. Näiden kokeiden tulosten perusteella lääkärisi päättää, sopiiko Esmya-hoito sinulle. Kokeet toistetaan kerran kuukaudessa ensimmäisten kahden hoitajakson aikana. Lisähoitajaksojen kohdalla maksasi toiminta tarkastetaan kerran ennen kutakin uutta hoitajaksoa ja jos sinulla esiintyy jotain alla kuvailuista oireista. Lisäksi ylimääräinen

maksakoe tulee tehdä 2–4 viikon kuluttua hoidon loppumisesta.

Jos sinulla ilmenee hoidon aikana maksaan liittyviä merkkejä, kuten pahoinvointia tai oksentelua, uupumusta, vaikeaa väsymystä, keltaisuutta (silmien tai ihon keltaisuutta), virtsan tummaa väriä, kutinaa, tai kipua ylävatsalla, sinun tulee lopettaa hoito ja ottaa heti yhteyttä lääkäriin, joka tarkastaa maksasi toiminnan ja päättää, voitko jatkaa hoitoa.

- Jos käytät hormonaalista ehkäisymenetelmää (esimerkiksi ehkäisytabletteja, katso kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Esmya”), vaihda se Esmya-hoidon ajaksi luotettavaan este-ehkäisymenetelmään, kuten kondomeihin.
- Jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Esmyan ottamista.
- Jos sinulla on vaikea astma, Esmya-hoito ei välttämättä sovi sinulle. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Esmya-hoito yleensä vähentää kuukautisvuodon määrää huomattavasti tai estää kuukautiset ensimmäisten 10 hoitopäivän aikana. Jos sinulla on kuitenkin edelleen runsasta vuotoa, kerro asiasta lääkärillesi. Kuukautiset palaavat ennalleen yleensä neljän (4) viikon sisällä Esmya-hoidon lopettamisesta.

Esmyan käyttäminen voi aiheuttaa kohdun limakalvon paksuuntumista tai muita kohdun limakalvomuutoksia. Nämä muutokset häviävät itsestään, kun hoito lopetetaan ja kuukautiset alkavat.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaitten lasten ei tule käyttää Esmyaa, koska ulipristaaliasetaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole todistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Esmya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat jotakin seuraavassa luettelossa mainituista lääkkeistä. Nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa Esmyan toimintaan tai Esmya voi vaikuttaa niiden toimintaan:

- sydänlääkkeet (esim. digoksiini)
- aivohalvauksia ja veritulppia estävät lääkkeet (esim. dabigatraanieteksilaatti)
- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. fenytoiini, fosfenytoini, fenobarbitaali, karbamatsiini, okskarbatsiini tai primidoni)
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri, efavirensi tai nevirapiini)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. rifampisiini, telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini tai rifabutiini)
- sieninfektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. ketokonatsoli (paitsi shampoo) tai itrakonatsoli)
- masennuksen ja ahdistuksen hoitoon käytettävät, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet
- masennuslääkkeet (esim. nefatsodoni)
- korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. verapamiili)

Esmya todennäköisesti heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Lisäksi hormonaaliset ehkäisyvalmisteet ja progestageenit (esim. noretindroni tai levonorgestreeli) todennäköisesti heikentävät Esmyan tehoa. Siksi Esmya-hoidon aikana ei ole suositeltavaa käyttää hormonaalisia ehkäisymenetelmiä. Ne tulisi korvata jollain luotettavalla este-ehkäisymenetelmällä, kuten kondomilla.

Esmya ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juomista Esmya-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota Esmyaa, jos olet raskaana. Esmya saattaa vaikuttaa haitallisesti raskauteen (ei ole tietoa siitä, voiko Esmya vahingoittaa syntymätöntä vauvaa tai aiheuttaa keskenmenon). Jos tulet raskaaksi Esmya-hoidon aikana, lopeta Esmyan käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Esmya todennäköisesti heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (katso kohta "Muut lääkevalmisteet ja Esmya").

Esmya erittyy äidinmaitoon. Tästä syystä imettäminen on kiellettyä Esmya-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Esmya voi aiheuttaa lievää huimausta (katso kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

3. Miten Esmyaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos on yksi 5 mg:n tabletti vuorokaudessa hoitajaksoina, joista kukin kestää enintään kolme (3) kuukautta. Jos sinulle on määrätty useita 3 kuukautta kestäviä Esmya-hoitajaksoja, sinun on aloitettava kukin hoitajakso aikaisintaan toisena kuukaufiskiirtona aiemman hoidon päättymisen jälkeen.

Aloita Esmyan ottaminen aina kuukautisten ensimmäisen viikon aikana.

Lääke nielaistaan veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Esmyaa kuin sinun pitäisi

On olemassa vain vähän tietoa siitä, miten Esmya vaikuttaa, jos monta annosta otetaan kerralla.

Vakavia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu sen jälkeen, kun useita annoksia tätä lääkettä on otettu kerralla. Kysy kuitenkin neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos otat enemmän Esmyaa kuin sinun pitäisi.

Jos unohdat ottaa Esmyaa

Jos unohdat ottaa annoksen ja huomaat sen alle 12 tunnissa, ota se heti kun muistat. Jos unohtamisesta on yli 12 tuntia, jätä unohtunut annos kokonaan väliin ja jatka seuraavalla annoksella normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Esmyan otton

Esmyaa otetaan päivittäin jatkuvasti hoitajaksojen aikana, joista kukin kestää enintään kolme (3) kuukautta. Älä lopeta tablettien ottamista ilman lääkärin ohjeita minkään hoitajakson aikana, vaikka tuntisit olosi paremmaksi, sillä oireet voivat uusiutua myöhemmin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Esmyan käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy jotain seuraavista oireista:

- kasvojen, kielen tai nielun turvotusta, nielemisvaikeuksia, nokkosihottumaa ja hengitysvaikeuksia. Nämä voivat olla angioedeeman oireita (esiintymistiheys tuntematon).
- pahoinvointia tai oksentelua, vaikeaa väsymystä, keltaisuutta (silmien tai ihon keltaisuutta), virtsan tummaa väriä, kutinaa, tai kipua ylävatsalla. Nämä oireet saattavat olla merkkejä maksavauriosta (esiintymistiheys tuntematon), joka pienellä määrällä tapauksista johti maksansiirtoon. Katso myös kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet".

Hyvin yleiset hättävaiikutukset (useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- kuukautisvuodon väheneminen tai loppuminen (amenorrea)
- kohdun limakalvon paksuuntuminen.

Yleiset hättävaiikutukset (enintään yhdellä kymmenestä):

- päänsärky
- pyörrytys (huimaus)
- vatsakipu, pahoinvointi
- akne
- lihas- ja luustokipu (muskuloskeletaalinen kipu)
- nestepussi munasarjoissa (munasarjakysta), rintojen aristus/kipu, alavatsan kipu (lantiokipu), kuumat aallot
- väsymys (uupumus)
- painonnousu.

Melko harvinaiset hättävaiikutukset (enintään yhdellä sadasta):

- lääkeallergia
- ahdistuneisuus
- mielialavaihtelut
- heitehuimaus
- suun kuivuminen, ummetus
- hiustenlähtö, ihon kuivuminen, lisääntynyt hikoilu
- selkäkipu
- virtsankarkailu
- verenvuoto kohdusta (kohtuverenvuoto), emätinvuoto, epänormaali verenvuoto emättimestä
- epämukavuuden tunne rinnoissa
- turvotus nesteen kertymisen vuoksi (edeema)
- äärimmäinen väsymys (voimattomuus)
- verikokeissa havaittu veren kolesteroliarvojen nousu, verikokeissa havaittu veren rasva-arvojen (triglyseridien) kohoaminen.

Harvinaiset hättävaiikutukset (enintään yhdellä tuhannesta):

- verenvuoto nenästä
- ruoansulatusvaivat, turvotus
- nesterakkulan rikkoutuminen munasarjoissa (munasarjakystan repeäminen)
- rintojen turvotus.

Hättävaiikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävaiikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaiikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaiikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaiikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Esmyan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Esmya sisältää

- Vaikuttava aine on ulipristaaliasetaatti. Yksi tabletti sisältää 5 mg ulipristaaliasetaattia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, kroskarmelloosinatrium, talkki ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Esmya on valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä, läpimitaltaan 7 mm:n kokoinen kummaltakin puolelta kupera tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "ES5".

Pakkaus sisältää Al/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyjä, joissa on yhteensä 28, 30 ja 84 tablettia tai Al/PVC/PVDC-läpipainolevyjä, joissa on yhteensä 28 ja 84 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Cenexi
17, rue de Pontoise
F-95520 Osny
France

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:

<http://www.ema.europa.eu>