

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esmya 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg ulipristalacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do umazano bela okrogla bikonveksna tableta s premerom 7 mm, z vtisnjanim napisom »ES5« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ulipristalacetat je indiciran za intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah, ki še niso v menopavzi, kadar embolizacija materničnih fibroidov in/ali kirurško zdravljenje nista primerna ali pa nista uspela.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Esmya morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju materničnih leiomiomov.

Odmerjanje

Bolnica jemlje eno 5-miligramsko tableto enkrat dnevno v ciklih zdravljenja, ki trajajo do 3 mesece. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Cikli se smejo začeti samo ob nastopu menstruacije:

- prvi cikel zdravljenja se mora začeti v prvem tednu menstruacije.
- ponovna zdravljenja se lahko začnejo šele v prvem tednu druge menstruacije po zaključenem prejšnjem ciklu zdravljenja.

Lečeči zdravnik mora bolnici pojasniti, zakaj potrebuje obdobja brez zdravljenja.

Pri ponavljajočem se intermitentnem zdravljenju so preučili do 4 intermitentne cikle zdravljenja.

Če bolnica pozabi vzeti odmerek, mora vzeti ulipristalacetat čim prej. Če je odmerek zamudila za več kot 12 ur, ne sme vzeti izpuščenega odmerka, ampak mora preprosto nadaljevati običajni raspored odmerjanja.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Specifičnih študij niso opravili, zato uporaba ulipristalacetata pri bolnicah s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva, razen če bolnico pozorno spremljate (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Ulipristalacetat ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji. Varnost in učinkovitost ulipristalacetata so ugotovili samo pri ženskah, starih 18 let ali več.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Tablete je treba pogoltniti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

Krvavitve iz spolovil z neznano etiologijo ali krvavitve, katerih vzrok niso maternični leiomiomi.

Rak maternice, materničnega vratu, jajčnikov ali dojke.

Osnovna bolezen jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ulipristalacetat se sme predpisati samo po skrbni diagnozi. Pred zdravljenjem je treba izključiti nosečnost. Če pred začetkom novega cikla zdravljenja obstaja sum na nosečnost, je treba opraviti test za ugotavljanje nosečnosti.

Kontracepcija

Sočasna uporaba tablet, ki vsebujejo samo progestagen, materničnega vložka, ki sprošča progestagen ali kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Pri večini žensk, ki jemljejo terapevtske odmerke ulipristalacetata, ovulacija izostaja, kljub temu pa je med zdravljenjem priporočljivo uporabljati nehormonsko kontracepcijsko metodo.

Spremembe na endometriju

Ulipristalacetat ima specifično farmakodinamično delovanje na endometrij.

Pri bolnicah, ki prejemajo ulipristalacetat, se lahko pojavijo histološke spremembe endometrija. Po koncu zdravljenja so te spremembe reverzibilne.

Te histološke spremembe se imenujejo »spremembe endometrija, povezane z modulatorji progesteronskih receptorjev« (PAEC - Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes) in jih ne smemo zamenjati za hiperplazijo endometrija (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Poleg tega se lahko med zdravljenjem pojavi reverzibilna odebelitev endometrija.

V primeru ponavljajočega se intermitentnega zdravljenja se priporoča redno spremljanje stanja endometrija. To vključuje letni pregled z ultrazvokom po ponovnem pojavu menstruacije v obdobju brez zdravljenja.

Če opazimo odebelitev endometrija, ki ne izgine po ponovnem pojavu menstruacije v obdobju brez zdravljenja ali v več kot treh mesecih po koncu ciklov zdravljenja, in/ali če se vzorec krvavitev spremeni (glejte poglavje »Vzorec krvavitev« spodaj), bo to morda treba raziskati, med drugim z biopsijo endometrija, za izključitev morebitnih drugih obstoječih bolezni, tudi malignih sprememb endometrija.

V primeru hiperplazije endometrija (brez atipičnosti) se priporoča spremljanje skladno z običajno klinično prakso (npr. kontrolni pregled čez 3 mesece). V primeru atipične hiperplazije je treba uvesti preiskave in zdravljenje kot pri običajni klinični praksi.

Cikli zdravljenja ne smejo trajati več kot 3 mesece, saj je tveganje za neželeni vpliv na endometrij pri nadaljevanju zdravljenja brez prekinitev neznano.

Vzorec krvavitev

Bolnice je treba obvestiti, da ulipristalacetat v prvih 10 dneh zdravljenja ponavadi povzroči bistveno zmanjšanje menstrualnih krvavitev ali amenorejo. Če čezmerne krvavitve ne prenehajo, morajo bolnice obvestiti svojega zdravnika. Menstruacije se praviloma ponovno pojavijo v 4 tednih po koncu vsakega cikla zdravljenja. Ugotovili so, da po ponavljajočih se ciklih zdravljenja postanejo menstruacije manj obilne.

Če se med ponavljajočim se intermitentnim zdravljenjem po začetnem zmanjšanju krvavitev ali amenoreji pojavi trajno spremenjen ali nepričakovan vzorec krvavitev, kot so vmesne krvavitve, bo

morda potreben pregled endometrija, vključno z biopsijo, za izključitev drugih bolezni, tudi malignih sprememb endometrija.

Pri ponavljajočem se intermitentnem zdravljenju so preučili do 4 intermitentne cikle zdravljenja.

Ledvična okvara

Ni pričakovati, da bi ledvična okvara bistveno spremenila izločanje ulipristalacetata. Specifičnih študij niso opravili, zato uporaba ulipristalacetata pri bolnicah s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva, razen če bolnico pozorno spremljate (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

V obdobju trženja so poročali o primerih okvare in odpovedi jeter, ki so v nekaterih primerih zahtevale transplantacijo jeter (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti preiskave delovanja jeter. Zdravljenje se ne sme uvesti, če vrednost transaminaz (alanin transaminaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) preseže 2 x ZMN (same ali v kombinaciji z bilirubinom > 2 x ZMN).

Med zdravljenjem je v prvih dveh ciklih zdravljenja treba najmanj enkrat mesečno opraviti preiskave delovanja jeter. Pri nadaljnjih ciklih zdravljenja je treba preiskave delovanja jeter opraviti pred vsakim novim ciklom zdravljenja in kadar za to obstajajo klinične indikacije.

Če bolnica kaže znake ali simptome, ki nakazujejo okvaro jeter (utrujenost, astenija, navzea, bruhanje, bolečina v desnem hipohondriju, anoreksija, zlatenica), je treba zdravljenje prekiniti, bolnico pa nemudoma pregledati in opraviti preiskave delovanja jeter.

Bolnice, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo koncentracije transaminaz (ALT ali AST) > 3-krat višje od zgornje meje normalnih vrednosti, morajo prenehati z zdravljenjem in jih je treba pozorno spremljati.

Poleg tega je treba opraviti preiskave jeter od 2 do 4 tedne po prenehanju zdravljenja.

Uporaba drugih zdravil

Sočasna uporaba zmernih (npr. eritromicin, sok grenivke, verapamil) ali močnih (npr. ketokonazol, ritonavir, nefazodon, itrakonazol, telitromicin, klaritromicin) zaviralcev CYP3A4 in ulipristalacetata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba ulipristalacetata in močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, rifabutina, karbamazepina, okskarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbitala, primidona, šentjanževke, efavirenza, nevirapina, dolgotrajna uporaba ritonavirja) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolnice z astmo

Za ženske s hudo obliko astme, ki je neustrezno nadzorovana s peroralnimi glukokortikoidi, uporaba zdravila ni priporočljiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na ulipristalacetat:

Hormonska kontracepcijska sredstva

Ulipristalacetat ima steroidno zgradbo in deluje kot selektivni modulator progesteronskih receptorjev z večinoma zaviralnim učinkom nanje. Verjetno je, da bodo ta hormonska kontracepcijska sredstva in progestageni prek kompetitivnega delovanja na receptor za progesteron zmanjšali učinkovitost ulipristalacetata. Zato sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo progestagen, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Zaviralci CYP3A4

Po uporabi zmernega zaviralca CYP3A4, eritromicinpropionata (500 mg dvakrat dnevno, 9 dni) pri zdravih prostovoljkah, se je vrednost C_{max} ulipristalacetata povečala 1,2-krat, vrednost AUC pa 2,9-

krat; vrednost AUC aktivnega presnovka ulipristalacetata se je povečala 1,5-krat, vrednost C_{max} aktivnega presnovka pa se je zmanjšala (0,52-krat).

Po dajanju močnega zaviralca CYP3A4, ketokonazola (400 mg enkrat dnevno v obdobju 7 dni) zdravim prostovoljkam, se je C_{max} ulipristalacetata povečala za 2-krat, AUC pa za 5,9-krat; AUC aktivnega metabolita ulipristalacetata se je povečala za 2,4-krat, medtem ko se je C_{max} aktivnega metabolita zmanjšala (0,53-kratna sprememba).

Pri bolnicah, ki sočasno prejemajo ulipristalacetat in blage zaviralce CYP3A4, odmerka ni treba prilagajati. Sočasna uporaba zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 in ulipristalacetata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Induktorji CYP3A4

Uporaba močnega induktorja CYP3A4, rifampicina (300 mg dvakrat dnevno 9 dni), je pri zdravih prostovoljkah znatno zmanjšala C_{max} in AUC ulipristalacetata ter njegovega aktivnega presnovka za 90 % ali več in 2,2-kratno zmanjšala razpolovni čas ulipristalacetata, kar je enako približno 10-kratnemu zmanjšanju izpostavljenosti ulipristalacetatu. Sočasna uporaba ulipristalacetata in močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, rifabutina, karbamazepina, okskarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbitala, primidona, šentjanževke, efavirenza, nevirapina, dolgotrajna uporaba ritonavirja) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vplivajo na pH v želodcu

Uporaba ulipristalacetata (10-miligramske tablete) skupaj z zaviralcem protonske črpalke, esomeprazolom (20 mg dnevno 6 dni), je povzročila približno 65 % manjšo povprečno vrednost C_{max} , poznejši čas t_{max} (z mediane 0,75 ure na 1,0 ure) in 13 % večjo povprečno vrednost AUC. Ni pričakovati, da bi bil učinek zdravil, ki povečajo pH v želodcu, klinično pomemben za dnevno uporabo tablet ulipristalacetata.

Možnost vpliva ulipristalacetata na druga zdravila:

Hormonska kontracepcijska sredstva

Ulipristalacetat lahko vpliva na delovanje hormonskih kontracepcijskih sredstev (ki vsebujejo samo progestagen, vložkov, ki sproščajo progestagen ali kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet) in progestagena, ki se uporablja zaradi drugih razlogov. Zato sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo progestagen, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Zdravil, ki vsebujejo progestagen, bolnice ne smejo jemati 12 dni po prenehanju zdravljenja z ulipristalacetatom.

Substrati P-gp

Podatki *in vitro* kažejo, da ulipristalacetat pri klinično pomembnih koncentracijah lahko zavira P-gp v steni prebavil med absorpcijo. Sočasne uporabe ulipristalacetata in substrata P-gp niso raziskali, tako da interakcije ni mogoče izključiti. *In vivo* rezultati kažejo, da ulipristalacetat (uporaba v obliki ene 10 mg tablete) 1,5 ure pred uporabo substrata P-gp feksofenadina (60 mg) nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko feksofenadina. Zaradi tega se pri sočasni uporabi ulipristalacetata in substratov P-gp (dabigatran eteksilat, digoksin, feksofenadin) priporoča vsaj 1,5 urni razmik.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri ženskah

Verjetno je, da bo ulipristalacetat imel škodljivi učinek na tablete, ki vsebujejo samo progestagen, maternične vložke, ki sproščajo progestagen ali kombinirane peroralne kontracepcijske tablete, zato sočasna uporaba ni priporočljiva. Pri večini žensk, ki jemljejo terapevtske odmerke ulipristalacetata, ovulacija izostaja, kljub temu pa je med zdravljenjem priporočljivo uporabljati nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Ulipristalacetat je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Podatkov o uporabi ulipristalacetata pri nosečnicah ni, ali pa so omejeni.

Čeprav niso opazili nobenega teratogenega potenciala, študije na živalih niso zadostne za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Toksikološki podatki, ki so na voljo, so pokazali, da se ulipristalacetat izloča v mleko (podrobnosti so v poglavju 5.3). Ulipristalacetat se izloča v mleko pri človeku. Tveganje za novorojenčke/dojenčke ni bilo raziskano. In ga ni mogoče izključiti. Ulipristalacetat je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Plodnost

Pri večini žensk, ki jemljejo terapevtske odmerke ulipristalacetata, se pojavi anovulacija, vendar stopnje plodnosti pri jemanju večkratnih odmerkov ulipristalacetata niso raziskovali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ulipristalacetat ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, saj so pri zaužitju ulipristalacetata opazili blago omotico.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost ulipristalacetata so ocenili pri 1053 ženskah z materničnimi leiomiomi, ki so jih v študijah III. faze zdravili s 5 mg ali 10 mg ulipristalacetata. Najpogostejša ugotovitev v kliničnih preskušanjih je bila amenoreja (79,2 %), ki so jo obravnavali kot želeni rezultat pri bolnicah (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši neželeni učinek je bil vročinski obliv. Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni (95,0 %), niso povzročili prekinitve jemanja zdravila (98,0 %) in so izginili spontano.

Pri 551 ženskah od 1053 z materničnimi leiomiomi, ki so se zdravile s 5 ali 10 mg ulipristalacetata, so ocenili varnost ponavljajočih se intermitentnih ciklov zdravljenja (vsakega omejenega na 3 mesece) v dveh študijah III. faze (vključenih je bilo 446 žensk, ki so prejele 4 intermitentne cikle zdravljenja; 53 od njih je prejelo osem intermitentnih ciklov zdravljenja) in ugotovili podoben varnostni profil kot pri enem ciklu zdravljenja.

Preglednica z neželenimi učinki

Na podlagi združenih podatkov štirih študij III. faze pri bolnicah z materničnimi leiomiomi, ki so jih zdravili 3 mesece, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost in organske sisteme. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki v 1. ciklu zdravljenja				Pogostnost neznana
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo*		
Psihiatrične motnje			tesnoba čustvene motnje		
Bolezni živčevja		glavobol*	omotica		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertigo			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				epistaksa	
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu navzea	suha usta obstipacija	dispepsija flatulenca	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					odpoved jeter*
Bolezni kože in podkožja		akne	alopecija** suha koža hiperhidroza		angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v mišicah in skeletu	bolečine v hrbtu		
Bolezni sečil			urinarna inkontinenca		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja odebelitev endometrija*	vročinski oblivi* bolečine v medenici ciste na jajčnikih* občutljive dojke/bolečina v dojkah	krvavitve v maternici* metroragija izloček iz spolovil neprijeten občutek v dojkah	počena cista na jajčnikih* otekanje dojk	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	edem astenija		
Preiskave		povečanje telesne mase	povišan holesterol v krvi povišani trigliceridi v krvi		

* glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«

** Dobesedni izraz blaga izguba las se je razvrstil kot izraz »alopecija«.

Pri primerjavi ponavljajočih se ciklov zdravljenja so bili neželeni učinki na splošno manj pogosti pri nadaljnjih ciklih zdravljenja kot med prvim in vsak neželeni učinek je bil manj pogost ali je ostal v isti skupini pogostnosti (razen dispepsije, ki je bila na podlagi pojavnosti pri eni bolnici opredeljena kot občasna v 3. ciklu zdravljenja).

Opis izbranih neželenih učinkov

Odpoved jeter

V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter. V majhnem številu teh primerov je bila potrebna presaditev jeter. Pogostost pojavljanja odpovedi jeter in dejavniki tveganja za bolnice niso znani.

Odebelitev endometrija

Pri 10–15 % bolnic, ki so prejemale ulipristalacetat, so do konca prvega 3-mesečnega cikla zdravljenja opazili odebelitev endometrija (> 16 mm ob ultrazvoku ali MRI na koncu zdravljenja). V naslednjih ciklih zdravljenja so odebelitev endometrija opazili manj pogosto (do konca drugega cikla zdravljenja pri 4,9 % bolnic in do konca četrtega cikla zdravljenja pri 3,5 % bolnic). Odebelitev endometrija se normalizira po koncu zdravljenja in ponovni vzpostavitvi menstruacije.

Poleg tega so reverzibilne spremembe endometrija razvrščene kot spremembe PAEC in se razlikujejo od hiperplazije endometrija. Če se vzorci histerektomije ali biopsije endometrija pošljejo na histološke preiskave, je treba patologa obvestiti, da bolnica jemlje ulipristalacetat (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Vročinski obliivi

O vročinskih obliivih so poročali pri 8,1 % bolnic, vendar pa je bil ta delež med preskušanci različen. V nadzorovani študiji s primerjalno zdravilno učinkovino je bil delež v skupini z ulipristalacetatom 24 % (10,5 % zmernih ali hudih), v skupini bolnic, ki so jih zdravili z levprorelinom pa 60,4 % (39,6 % zmernih ali hudih). V s placebom nadzorovani študiji je bil delež vročinskih obliivov v skupini z ulipristalacetatom 1,0 %, v skupini s placebom pa 0 %. V prvem 3-mesečnem ciklu zdravljenja v dveh dolgotrajnih kliničnih preskušanjih III. faze je bila pogostnost obliivov pri uporabi ulipristalacetata 5,3 % oz. 5,8 %.

Preobčutljivost na zdravilo

V preskušanjih III. faze so pri 0,4 % bolnikov poročali o simptomih preobčutljivosti na zdravilo, kot so generalizirani edem, pruritus, izpuščaj, otekel obraz ali urtikarija.

Glavobol

O blagem ali zmernem glavobolu so poročali pri 5,8 % bolnic.

Cista jajčnikov

Med zdravljenjem in po njem so pri 1,0 % bolnic opazili funkcionalne ciste jajčnikov, od katerih jih je večina izginila v nekaj tednih.

Maternična krvavitev

Bolnice z močnimi menstruacijami zaradi materničnih leiomiomov so izpostavljene tveganju čezmerne krvavitve, pri kateri je lahko potrebna kirurška intervencija. O nekaj primerih so poročali med zdravljenjem z ulipristalacetatom ali 2–3 mesece po koncu zdravljenja z ulipristalacetatom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem ulipristalacetata so omejene.

Omejenemu številu preskušancev so dajali enkratne odmerke do 200 mg in dnevne odmerke 50 mg v 10 zaporednih dneh, vendar niso poročali o nobenih hudih ali resnih neželenih učinkih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, modulatorji progesteronskih receptorjev. Oznaka ATC: G03XB02.

Ulipristalacetat je peroralno delujoči, sintetični selektivni modulator progesteronskih receptorjev, za katerega je značilen za tkivo značilni, delni progesteronski antagonistični učinek.

Mehanizem delovanja

Ulipristalacetat ima neposreden učinek na endometrij.

Ulipristalacetat deluje neposredno na leiomiome, saj z zaviranjem proliferacije celic in indukcijo apoptoze zmanjša njihovo velikost.

Farmakodinamični učinki

Endometrij

Če se jemanje odmerka 5 mg dnevno začne med menstruacijskim ciklom, se bo pri večini bolnic (vključno z bolnicami z miomom) prva menstruacija normalno končala, vendar do konca zdravljenja ne bodo imele več mesečne krvavitve. Ko se zdravljenje z ulipristalacetatom konča, se menstruacijski cikel navadno ponovno začne v 4 tednih.

Neposredno delovanje na endometrij povzroči za razred značilne spremembe histologije, ki se imenujejo spremembe PAEC. Pri histološkem pregledu se običajno kaže neaktivni epitelij, ki se slabo razmnožuje in je povezan z asimetrijo med stromalno in epiteljsko rastjo, kar povzroča močno cistično razširjene žleze in dodatne estrogenske (mitotske) in progestinske (sekrecijske) epiteljske učinke. Tak vzorec so opazili pri približno 60 % bolnic, ki so 3 mesece prejemale ulipristalacetat. Po koncu zdravljenja so bile te spremembe reverzibilne. Teh sprememb se ne sme zamenjati s hiperplazijo endometrija.

Pri približno 5 % bolnic v rodni dobi, ki imajo močno menstruacijsko krvavitev, je debelina endometrija večja od 16 mm. Pri približno 10–15 % bolnic, ki se zdravijo z ulipristalacetatom, se lahko v prvem 3-mesečnem ciklu zdravljenja endometrij odebeli (> 16 mm). Ob ponavljajočih se ciklih zdravljenja so redkeje opazili odebelitev endometrija (pri 4,9 % bolnic po drugem ciklu zdravljenja in pri 3,5 % bolnic po četrtem ciklu zdravljenja). Ta odebelitev izgine po koncu zdravljenja, ko nastopi menstruacijska krvavitev. Če odebelitev endometrija vztraja tudi po ponovnem pojavu menstruacije v obdobjih brez zdravljenja ali več kot 3 mesece po koncu ciklov zdravljenja, bo to morda potrebno raziskati skladno z običajno klinično prakso, da se izključijo druge obstoječe bolezni.

Hipofiza

Odmerek ulipristalacetata 5 mg dnevno zavira ovulacijo pri večini bolnic, kar se kaže z vzdrževanjem ravni progesterona pri približno 0,3 ng/ml.

Odmerek ulipristalacetata 5 mg dnevno delno zmanjša ravni FSH, ravni estradiola v serumu pa se pri večini bolnic vzdržujejo v srednjefolikularnem razponu in so podobne ravnem pri bolnicah, ki so prejemale placebo.

Ulipristalacetat ne vpliva na ravni TSH, ACTH ali prolaktina v serumu.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporaba pred kirurškim posegom:

Učinkovitost fiksnih odmerkov ulipristalacetata 5 mg in 10 mg enkrat dnevno so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, 13-tedenskih študijah III. faze, v katerih so sodelovale bolnice z zelo močno menstruacijsko krvavitvijo, povezano z materničnimi leiomiomi. Prva študija je bila dvojno slepa in nadzorovana s placebom. Bolnice, vključene v to študijo, so morale biti ob vključevanju v študijo anemične ($Hb < 10,2$ g/dl), vse bolnice pa so morale poleg preiskovanega zdravila peroralno prejemati tudi železo, 80 mg Fe^{++} . Druga študija je vključevala primerjalno zdravilno učinkovino,

levprorelin, 3,75 mg enkrat na mesec v obliki intramuskularnega injiciranja. V drugi študiji so za skrivanje skupin uporabili metodo dvojnega placeba. V obeh študijah se je izguba krvi med menstruacijo ocenjevala s Slikovno lestvico za ocenjevanje krvavitve (Pictorial Bleeding Assessment Chart – PBAC) Čezmerna izguba menstruacijske krvi je opredeljena kot vrednost PBAC > 100 v prvih 8 dneh menstruacije.

V prvi študiji so opazili statistično pomembno razliko v zmanjšanju izgube menstruacijske krvi v korist bolnic, ki so jih zdravili z ulipristalacetatom, v primerjavi s placebom (glejte spodnjo preglednico 1), kar je povzročilo hitrejšo in učinkovitejšo korekcijo anemije kot monoterapija z železom. Bolnice, ki so prejemale ulipristalacetat, so imele prav tako večje zmanjšanje miomov, ki so ga ocenili z MRI.

V drugi študiji je bilo zmanjšanje izgube menstrualne krvi pri bolnicah, ki so prejemale ulipristalacetat in agonist gonadoliberina (levprorelinom), primerljivo. Večina bolnic, ki so jih zdravili z ulipristalacetatom, je prenehala krvaveti v prvem tednu zdravljenja (amenoreja). Velikost treh največjih miomov so z ultrazvokom ocenjevali na koncu zdravljenja (13. teden) in še 25 tednov po koncu zdravljenja pri bolnicah, pri katerih niso izvedli histerektomije ali miomektomije. Zmanjšanje velikosti miomov se je med sledenjem navadno ohranilo pri bolnicah, ki so izvirno prejemale ulipristalacetat, pri bolnicah, ki so prejemale levprorelin, pa je prišlo do nekaj ponovnih rašč.

Preglednica 1: Rezultati ocenjevanja primarne in izbrane sekundarne učinkovitosti v študijah III. faze

Parameter	Prva študija			Druga študija		
	Placebo N=48	Ulipristal acetat 5 mg/dan N=95	Ulipristal acetat 10 mg/dan N=94	Levprorelin 3,75 mg/mesec N=93	Ulipristal acetat 5 mg/dan N=93	Ulipristal acetat 10 mg/dan N=95
Menstruacijska krvavitev						
Mediana PBAC ob izhodišču	376	386	330	297	286	271
Mediana spremembe v 13. tednu	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Bolnice z amenorejo v 13. tednu	3 (6,3 %)	69 (73,4 %) ¹	76 (81,7 %) ²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Bolnice, pri katerih je menstruacijska krvavitev postala normalna (PBAC < 75) v 13. tednu	9 (18,8 %)	86 (91,5 %) ¹	86 (92,5 %) ¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Mediana spremembe prostornine miomov od izhodišča do 13. tedna	+3,0 %	-21,2 % ³	-12,3 % ⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a V prvi študiji so spremembo skupne prostornine miomov od izhodišča merili z MRI. V drugi študiji so spremembo prostornine treh največjih miomov merili z ultrazvokom. Okrepljene vrednosti in osenčena polja pomenijo, da je bila pri primerjavi med ulipristalacetatom in kontrolo pomembna razlika, ki je bila vedno v korist ulipristalacetata. Vrednosti p: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Ponavljajoča se intermitentna uporaba:

Učinkovitost ponavljajočih se ciklov zdravljenja s stalnimi odmerki ulipristalacetata 5 mg ali 10 mg enkrat dnevno so ocenili v dveh študijah III. faze z največ štirimi 3-mesečnimi cikli intermitentnega zdravljenja pri bolnicah z močnimi menstrualnimi krvavitvami, povezanimi z leiomiomi. Študija 3 je bila odprta študija, v kateri so ocenili 10 mg odmerke ulipristalacetata; vsakemu 3-mesečnemu ciklu zdravljenja je sledilo 10 dni dvojno slepega zdravljenja s progestinom ali placebom. Študija 4 je bila randomizirana, dvojno slepa klinična študija za oceno ulipristalacetata v odmerku 5 ali 10 mg.

Študiji 3 in 4 sta dokazali učinkovitost pri nadzoru simptomov leiomiomov (npr. krvavitve iz maternice) ter zmanjšanju velikosti leiomiomov po 2 in 4 ciklih zdravljenja.

V študiji 3 so dokazali učinkovitost zdravljenja po več kot 18 mesecih ponavljajočega se intermitentnega zdravljenja (4 cikli po 10 mg enkrat dnevno). Ob koncu 4. cikla zdravljenja je imelo amenorejo 89,7 % bolnic.

V študiji 4 je skupno 61,9 % in 72,7 % bolnic imelo amenorejo ob koncu skupnega prvega in drugega cikla zdravljenja (s 5 mg oziroma 10 mg odmerkom, $p = 0,032$). Amenorejo je imelo skupno 48,7 % in 60,5 % bolnic ob koncu vseh štirih ciklov zdravljenja (5 mg oziroma 10 mg odmerke, $p = 0,027$). Ob koncu četrtega cikla zdravljenja so ocenili, da je imelo amenorejo 158 (69,6 %) bolnic, ki so dobivale odmerke 5 mg, in 164 (74,5 %) bolnic, ki so dobivale odmerke 10 mg ($p = 0,290$).

Preglednica 2: Rezultati ocenjevanja primarne in izbrane sekundarne učinkovitosti v dolgotrajnih študijah III. faze

Parameter	Po 2. ciklu zdravljenja (dvakratno 3-mesečno zdravljenje)			Po 4. ciklu zdravljenja (štirikratno 3-mesečno zdravljenje)		
	Študija 3 ^a	Študija 4		Študija 3	Študija 4	
Bolnice, ki so začele 2. ali 4. cikel zdravljenja	10 mg/ dan N=132	5 mg/ dan N=213	10 mg/ dan N=207	10 mg/ dan N=107	5 mg/ dan N=178	10 mg/ dan N=176
Bolnice z amenorejo ^{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 %)
Bolnice z nadzorovano krvavitvijo ^{b,c,d}		N=199	N=191	/	N=202	N=192
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)		148 (73,3 %)	144 (75,0 %)
Mediana sprememba prostornine leiomiomov glede na izhodišče	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

^a Ocena 2. cikla zdravljenja ustreza 2. ciklu zdravljenja in eni menstruacijski krvavitvi.

^b Bolnice z manjkajočimi vrednostmi so bile izključene iz analize.

^c N in % vključujeta bolnice, ki so se prenehale zdraviti.

^d Nadzorovana krvavitev je bila opredeljena kot odsotnost epizod močnih krvavitev in največ 8 dni krvavitve (ne vključuje dni pojavljanja madežev) v zadnjih 2 mesecih cikla zdravljenja.

V vseh študijah III. faze, vključno s študijami ponavljajočega se intermitentnega zdravljenja, so med 789 bolnicami, pri katerih so opravili ustrezno biopsijo (0,89 %), opazili skupno 7 primerov hiperplazije. Pri veliki večini se je po ponovnem nastopu menstruacije v času brez zdravljenja endometrijski spremenil v normalno stanje. Na podlagi podatkov pri 340 ženskah, ki so prejele do

4 cikle 5 ali 10 mg ulipristalacetata, in omejenih podatkov pri 43 ženskah, ki so prejele do 8 ciklov 10 mg ulipristalacetata, se incidenca hiperplazije ob ponavljajočih se ciklih zdravljenja ni povečala. Opažena pogostost je bila skladna s kontrolnimi skupinami in prevalenco, o kateri poročajo v literaturi, pri simptomatskih ženskah pred menopavzo v tej starostni skupini (povprečno 40 let).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Esmya za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju materničnih leiomiomov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi enkratnega 5- ali 10-miligramskega odmerka se ulipristalacetat hitro absorbira, pri čemer je vrednost C_{max} $23,5 \pm 14,2$ ng/ml, približno 1 uro po zaužitju pa $50,0 \pm 34,4$ ng/ml, in $AUC_{0-\infty}$ $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml oziroma $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Ulipristalacetat se hitro pretvori v farmakološko aktivni presnovek z vrednostjo C_{max} $9,0 \pm 4,4$ ng/ml in $20,6 \pm 10,9$ ng/ml približno eno uro po zaužitju ter $AUC_{0-\infty}$ $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml oziroma $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Uporaba ulipristalacetata (30-miligramske tablete) skupaj z zajtrkom z veliko maščobami je povzročila približno 45 % manjšo povprečno vrednost C_{max} , poznejši čas t_{max} (z mediane 0,75 ure na 3 ure) in 25 % večjo povprečno vrednost $AUC_{0-\infty}$ v primerjavi z uporabo na tešče. Pri aktivnem mono-N-demetiliranem presnovku so dobili približno enake rezultate. Ni pričakovati, da bi bil kinetični učinek hrane klinično pomemben za dnevno uporabo tablet ulipristalacetata.

Porazdelitev

Ulipristalacetat se v veliki meri veže (> 98 %) na beljakovine v plazmi, vključno z albuminom, glikoproteinom kisline alfa-1, lipoproteinom velike gostote in lipoproteinom majhne gostote.

Ulipristalacetat in njegov aktivni mono-N-demetilirani presnovek se izločata v materinem mleku s povprečnim razmerjem AUCt mleko/plazma, ki znaša $0,74 \pm 0,32$ za ulipristalacetat.

Biotransformacija/Izločanje

Ulipristalacetat se hitro pretvori v mono-N-demetilirane, potem pa še v di-N-demetilirane presnovke. Podatki *in vitro* kažejo, da to večinoma poteka prek izoforme 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). Glavna pot izločanja je z blatom, manj kot 10 % pa se izloči z urinom. Ocenili so, da je končna razpolovna doba ulipristalacetata v plazmi po enkratnem odmerku 5 mg ali 10 mg približno 38 ur, povprečni peroralni očistek (CL/F) pa približno 100 l/h.

Podatki *in vitro* kažejo, da ulipristalacetat in njegovi aktivni presnovki pri klinično pomembnih koncentracijah ne zavirajo encimov CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 ali inducirajo CYP1A2. Zato ni verjetno, da bo uporaba ulipristalacetata spremenila očistek zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

Podatki *in vitro* kažejo, da ulipristalacetat in njegov aktivni presnovek nista substrata P-gp (ABCB1)

Posebne skupine bolnikov

Pri ženskah z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter niso opravili nobenih farmakokinetičnih študij z ulipristalacetatom. Zaradi presnavljanja prek CYP pričakujejo, da bo jetrna okvara spremenila izločanje ulipristalacetata, kar bo povzročilo povečano izpostavljenost. Zdravilo Esmya je kontraindicirano pri bolnicah z jetrno boleznijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Večina ugotovitev študij splošne toksičnosti je bila povezana z delovanjem na progesteronske receptorje (in v večjih koncentracijah na glukokortikoidne receptorje), pri čemer so delovanje proti progesteronu opazili pri izpostavljenosti, podobni terapevtskim ravnom. V 39-tedenski študiji pri opicah iz rodu *Cynomolgus* so pri majhnih odmerkih opazili histološke spremembe, podobne spremembam PAEC.

Zaradi načina delovanja ima ulipristalacetat smrtne učinke na zarodke podgan, kuncev (pri ponavljajočih se odmerkih nad 1 mg/kg), morskih prašičkov in opic. Varnost za zarodek pri človeku ni znana. Pri odmerkih, ki so bili dovolj majhni za vzdrževanje brejosti pri živalskih vrstah, niso opazili nobenega teratogenega potenciala.

Študije razmnoževanja in plodnosti, ki so jih opravili na podganah pri odmerkih, pri katerih je bila izpostavljenost v enakem razponu kot odmerjanje pri človeku, niso pokazale nobenih dokazov zmanjšane plodnosti zaradi ulipristalacetata pri zdravljenih živalih in potomcih zdravljenih samic.

Študije kancerogenosti (na podganah in miših) so pokazale, da ulipristalacetat ni kancerogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
manitol
premreženi natrijev karmelozat
smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz Al/PVC/PE/PVDC ali Al/PVC/PVDC.
Pakiranje z 28, 30 in 84 tabletami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Madžarska

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/750/001

EU/1/12/750/002

EU/1/12/750/003

EU/1/12/750/004

EU/1/12/750/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. februar 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 14. november 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je ob prihodu zdravila na trg in ves čas trženja zdravila vsem zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo Esmya, patologom, ki pregledujejo vzorce

bolnic, ki se zdravijo z zdravilom Esmya, in bolnicam, ki se zdravijo z zdravilom Esmya, na voljo izobraževalno gradivo.

Izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednje:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo (ginekologi), ki vsebuje:
 - spremno pismo,
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila,
 - vodnik za predpisovanje zdravila Esmya za zdravnike.
- Izobraževalno gradivo za patologe, ki vsebuje:
 - vodnik za patologe,
 - pogon USB ali CD ROM z digitalnimi slikami vzorcev (digitalna knjižnica s slikami v visoki ločljivosti),
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- Izobraževalno gradivo za bolnice, ki vsebuje:
 - opozorilno kartico za bolnico.

Izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednje ključne elemente:

Vodnik za zdravnika o predpisovanju

- lečeči zdravniki morajo na podlagi z dokazi podprte medicine skupaj z bolnico ovrednotiti tveganja in koristi vseh razpoložljivih načinov zdravljenja, da bolnicam omogočijo sprejetje ozaveščene odločitve.
- v obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter. Pri majhnem številu teh primerov je bila potrebna presaditev jeter. Pogostnost odpovedi jeter in dejavniki tveganja pri bolnicah niso znani.
- pred uvedbo zdravljenja je treba opraviti izhodiščne preiskave delovanja jeter in nato pred vsakim novim ciklom zdravljenja.
- zdravljenje se ne sme uvesti pri bolnicah z vrednostjo alanin transaminaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) $> 2 \times \text{ZMN}$ (same ali v kombinaciji z bilirubinom $> 2 \times \text{ZMN}$).
- med zdravljenjem je treba v obdobju prvih dveh ciklov enkrat mesečno opraviti preiskave delovanja jeter, kasneje pa kot je klinično indicirano.
- zdravljenje je treba prekiniti, če se pri bolnici pojavijo vrednosti ALT ali AST $> 3 \times \text{ZMN}$.
- če bolnica med zdravljenjem kaže znake ali simptome, ki nakazujejo okvaro jeter, je treba zdravljenje prekiniti, bolnico pa nemudoma pregledati in opraviti preiskave delovanja jeter.
- poleg tega je treba opraviti preiskave jeter 2–4 tedne po prenehanju zdravljenja.
- podrobna priporočila za obravnavanje odebelitve endometrija,
- opomnik o učinku ulipristalacetata na endometrij,
- če se vzorci biopsije/kirurški vzorci pošiljajo na analizo, je treba patologe obvestiti, da so bolnice prejemale zdravilo Esmya,
- indikacija,
- odmerjanje: 5 mg tableta enkrat dnevno v ciklih zdravljenja, od katerih vsak traja do 3 mesece. Cikli se smejo začeti samo ob nastopu menstruacije: prvi cikel zdravljenja se mora začeti v prvem tednu menstruacije, ponovna zdravljenja pa se lahko začnejo šele v prvem tednu druge menstruacije po zaključenem prejšnjem ciklu zdravljenja. Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora bolnici pojasniti, zakaj potrebuje obdobja brez zdravljenja,
- kontraindikacije: nosečnost in dojenje, krvavitve iz spolovil z neznano etiologijo ali zaradi drugih razlogov razen materničnih leiomiomov, rak maternice, materničnega vratu, jajčnikov ali dojke, kot tudi osnovna bolezen jeter,
- odsotnost podatkov o varnosti za endometrij pri neprekinjenem zdravljenju, ki traja dlje kot 3 mesece,
- informacija, da je treba skladno z običajno klinično prakso raziskati odebelitev endometrija, ki ne izgine po prekinitvi zdravljenja in ponovnem pojavu menstruacije, da se izločijo druge obstoječe bolezni,
- priporočilo rednega spremljanja stanja endometrija pri ponavljajočem se intermitentnem zdravljenju. To vključuje letni pregled z ultrazvokom po ponovnem pojavu menstruacije v obdobju brez zdravljenja. Če opazimo odebelitev endometrija, ki ne izgine po ponovnem

pojavo menstruacije v obdobju brez zdravljenja ali v več kot treh mesecih po koncu ciklov zdravljenja, in/ali če se vzorec krvavitev spremeni, bo to morda treba raziskati, med drugim z biopsijo endometrija, za izključitev morebitnih drugih obstoječih bolezni, tudi malignih sprememb endometrija.

Izobraževalno gradivo za patologe

- ključni učinki zdravila Esmya na spremembe endometrija, povezane z modulatorji progesteronskih receptorjev (PAEC- Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes) in kako se ti učinki razlikujejo od učinkov neoviranega estrogena,
- diferencialna diagnoza med PAEC, neoviranim estrogenom in hiperplazijo endometrija.

Opozorilna kartica za bolnico

- bolnice seznanim s tveganjem za poškodbo jeter zaradi uporabe zdravila Esmya. Pojasnite, da je bila presaditev jeter potrebna samo v majhnem številu primerov.
- bolnice obvestite, da morajo svojim zdravnikom povedati o morebitnih težavah z jetri.
- bolnice opozorite, da ne smejo jemati zdravila Esmya, če imajo težave z jetri.
- bolnice obvestite, da je treba opraviti preiskave delovanja jeter pred začetkom vsakega cikla zdravljenja, mesečno med zdravljenjem in v nekaj tednih po prenehanju zdravljenja.
- bolnice obvestite o simptomih in znakih morebitne okvare jeter, tako da se zavedajo primerov, v katerih morajo prenehati z zdravljenjem in pravočasno obvestiti zdravnika.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esmya 5 mg tablete
ulipristalacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg ulipristalacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 tablet
30 tablet
84 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Esmya

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Esmya 5 mg tablete
ulipristalacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

ESMYA 5 mg TABLETE

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNICO

KAJ MORATE VEDETI PRED UPORABO?

Zdravilo Esmya lahko povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah. Eden izmed možnih neželenih učinkov je resna okvara jeter. Poročali so o primerih odpovedi jeter pri ženskah, ki so jemale zdravilo Esmya; v majhnem številu teh primerov je bila potrebna presaditev jeter. Ta kartica vsebuje informacije o krvnih preiskavah, ki jih boste opravili tekom zdravljenja, in o tem, kaj morate storiti, če se pojavijo neželeni učinki povezani z delovanjem jeter.

Ne jemljite zdravila Esmya, če imate težave z jetri. Povejte svojemu zdravniku, če veste, da imate težave z jetri ali če imate kakšne pomisleke glede stanja jeter.

KAJ STORITI PRED, MED IN PO ZDRAVLJENJU?

Redno opravljanje krvnih preiskav

Pred vsakim začetkom cikla zdravljenja boste opravili krvne preiskave, da se ugotovi, kako delujejo vaša jetra. Glede na rezultate teh preiskav se bo zdravnik odločil, ali je zdravljenje z zdravilom Esmya za vas primerno.

Med zdravljenjem z zdravilom Esmya boste po navodilu zdravnika opravljali redne krvne preiskave za preverjanje delovanja jeter. Te preiskave je treba izvesti vsak mesec, vključno s preiskavo nekaj tednov po zaključku zdravljenja (glejte razpored spodaj). Te krvne preiskave odražajo delovanje vaših jeter in so za zdravnika bistvene pri spremljanju vašega zdravljenja.

SPODNJA PREGLEDNICA SLUŽI KOT POMOČ PRI SPREMLJANJU KRVNIH PREISKAV:

	DATUM
1. PREISKAVA (pred začetkom zdravljenja)	
Začetek zdravljenja	
2. PREISKAVA (4 tedne po začetku zdravljenja)	
3. PREISKAVA (8 tednov po začetku zdravljenja)	
4. PREISKAVA (12 tednov po začetku zdravljenja)	
5. PREISKAVA (2 - 4 tedne po prenehanju zdravljenja z zdravilom Esmya)	

ZNAKI IN SIMPTOMI MOREBITNIH TEŽAV Z JETRI

Če opazite katerega od naslednjih znakov ali simptomov, takoj prekinite zdravljenje in o tem obvestite svojega zdravnika:

- utrujenost, huda utrujenost
- porumenelost kože/oči

- temen urin
- bolečina v zgornjem desnem delu trebuha
- srbenje
- slabost (siljenje na bruhanje)
- bruhanje

Zdravnik mora takoj opraviti preiskavo delovanja jeter in se odločiti, ali lahko z zdravljenjem nadaljujete.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Esmya 5 mg tablete ulipristalacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Esmya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Esmya
3. Kako jemati zdravilo Esmya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Esmya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Esmya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Esmya vsebuje zdravilno učinkovino ulipristalacetat. Uporablja se za zdravljenje zmernih do hudih simptomov leiomiomov maternice (znanih kot miomi), ki so nerakasti tumorji v maternici. Zdravilo Esmya se uporablja pri odraslih ženskah (starejših od 18 let), ki še niso v menopavzi.

Pri nekaterih ženskah lahko maternični leiomiomi povzročijo močne menstrualne krvavitve (»mesečno perilo«) in bolečine v medenici (neprijeten občutek v trebuhu) ter pritiskajo na druge organe.

To zdravilo deluje tako, da spremeni aktivnost progesterona, naravnega hormona v telesu. Uporablja se dolgotrajno za zmanjševanje velikosti leiomiomov, za ustavitev ali zmanjševanje krvavitev in za povečevanje števila vaših rdečih krvnih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Esmya

Vedeti morate, da med zdravljenjem in nekaj tednov po njem večina žensk nima menstrualnih krvavitev (perila).

Ne jemljite zdravila Esmya

- če ste alergični na ulipristalacetat ali katero koli sestavino zdravila Esmya, (navedeno v poglavju 6);
- če imate osnovno bolezen jeter;
- če ste noseči ali če dojite;
- če imate krvavitve iz spolovil, ki niso posledica materničnih leiomiomov;
- če imate rak maternice, materničnega vratu, jajčnikov ali dojke.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Esmya, boste opravili preiskave krvi, da se ugotovi, kako dobro delujejo vaša jeter. Glede na rezultate teh preiskav bo zdravnik odločil, ali je zdravljenje z zdravilom Esmya za vas primerno. Te preiskave se bodo v prvih dveh ciklih zdravljenja izvajale enkrat mesečno. Za nadaljnje cikle zdravljenja pa se bodo preiskave delovanja vaših jeter

opravljale pred vsakim novim ciklom zdravljenja in če se bo pri vas pojavil kateri od simptomov, opisanih spodaj. Poleg tega boste imeli 2–4 tedne po prenehanju zdravljenja dodatne preiskave jeter.

Če se vam med zdravljenjem pojavijo znaki, povezani z delovanjem jeter, kot so slabost (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, utrujenost, huda utrujenost, zlatenica (porumenelost oči ali kože), temen urin, srbenje ali bolečina v zgornjem delu trebuha, morate o tem takoj obvestiti zdravnika, ki bo preveril delovanje vaših jeter in se odločil, ali boste z zdravljenjem nadaljevali.

- če trenutno jemljete hormonska kontracepcijska sredstva (na primer kontracepcijske tablete) (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Esmya«), morate med jemanjem zdravila Esmya uporabljati drugo zanesljivo pregradno kontracepcijsko metodo (na primer kondom);
- če imate bolezen jeter ali ledvic, povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu preden vzamete zdravilo Esmya;
- če imate hudo astmo, zdravljenje z zdravilom Esmya morda ni primerno za vas. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenje z zdravilom Esmya ponavadi v prvih 10 dneh zdravljenja bistveno zmanjša menstrualne krvavitve (mesečno perilo) ali jih lahko celo ustavi. Če pa čezmerne krvavitve ne prenehajo, povejte svojemu zdravniku.

Mesečno perilo se ponavadi povrne v 4 tednih po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Esmya. Jemanje zdravila Esmya lahko povzroči odebelitev ali spremembe maternične sluznice. Po koncu zdravljenja te spremembe izginejo, menstruacija pa se povrne.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 18 let, zdravila Esmya ne smejo jemati, saj varnost in učinkovitost ulipristalacetata v tej starostni skupini nista dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Esmya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil, saj ta zdravila lahko vplivajo na zdravilo Esmya, ali pa zdravilo Esmya vpliva nanje:

- nekatera zdravila za zdravljenje bolezni srca (npr. digoksin),
- nekatera zdravila za preprečevanje možganske kapi in krvnih strdkov (npr. dabigatraneteksilat),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. fenitoin, fosfenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, primidon),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. ritonavir, efavirenz, nevirapin),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. rifampicin, telitromicin, klaritromicin, eritromicin, rifabutin),
- nekatera zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol (razen v obliki šampona), itrakonazol),
- zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), za zdravljenje depresije ali tesnobe,
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije (npr. nefazodon),
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (npr. verapamil).

Zdravilo Esmya lahko zmanjša učinkovitost nekaterih hormonskih kontracepcijskih sredstev. Poleg tega lahko hormonska kontracepcijska sredstva in progestageni (npr. noretindron ali levonorgestrel) zmanjšajo učinek zdravila Esmya. Zato uporaba hormonskih kontracepcijskih sredstev ni priporočljiva in morate med zdravljenjem z zdravilom Esmya uporabiti drugo zanesljivo pregradno kontracepcijsko metodo, kot je kondom.

Zdravilo Esmya skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Esmya se izogibajte uživanju soka grenivke.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ne jemljite zdravila Esmya, če ste noseči. Zdravljenje med nosečnostjo lahko vpliva na nosečnost (ni znano, ali zdravilo Esmya lahko škoduje vašemu otroku ali morda lahko pride do spontanega splava). Če med zdravljenjem z zdravilom Esmya zanosite, morate takoj prenehati jemati zdravilo Esmya in obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta.

Zdravilo Esmya lahko zmanjša učinkovitost nekaterih hormonskih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Esmya«).

Zdravilo Esmya prehaja v materino mleko. Zato med jemanjem zdravila Esmya ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Esmya lahko povzroči blago omotico (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). Ne upravljajte vozil ali strojev, če imate te simptome.

3. Kako jemati zdravilo Esmya

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 5-miligramska tableta dnevno, zdravilo pa se jemlje v ciklih, ki trajajo po največ 3 mesece. Če so vam predpisali več ciklov trimesečnega zdravljenja z zdravilom Esmya, lahko začnete vsak cikel šele med drugo menstruacijo po koncu prejšnjega zdravljenja.

Zdravilo Esmya vedno začnite jemati v prvem tednu menstruacije.

Tableto pogoltnite z vodo, lahko pa jo vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Esmya, kot bi smeli

Izkušnje z jemanjem večjega števila odmerkov zdravila Esmya so omejene. Ni poročil o tem, da bi zaužitje več odmerkov tega zdravila naenkrat povzročilo resne neželene učinke. Kljub temu pa se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če ste vzeli večji odmerek zdravila Esmya, kot bi smeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Esmya

Če za manj kot 12 ur pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če odmerek zamudite za več kot 12 ur, izpusite pozabljeno tableto in vzemite samo eno tableto, kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Esmya

Zdravilo Esmya je treba jemati neprekinjeno vsak dan v času cikla zdravljenja, ki traja po največ 3 mesece. V času vsakega cikla zdravljenja ne prenehajte jemati tablet, če vam tako ne naroči zdravnik, tudi če se počutite bolje, saj se simptomi lahko pozneje pojavijo znova.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Esmya in nemudoma obiščite zdravnika, če imate katerega od naslednjih simptomov:

- otekanje obraza, jezika ali grla; težave pri požiranju; koprivnica in težave z dihanjem. To so možni simptomi angioedema (pogostnost ni znana).

- siljenje na bruhanje ali bruhanje, huda utrujenost, zlatenica (porumenelost oči ali kože), temen urin, srbenje ali bolečina v zgornjem delu trebuha. Ti simptomi so lahko znaki okvare jeter (pogostnost ni znana), ki je v majhnem številu primerov vodila do presaditve jeter. Glejte tudi poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 osebi od 10):

- zmanjšanje ali odsotnost menstrualne krvavitve (amenoreja),
- odebelitev maternične sluznice (odebelitev endometrija).

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri manj kot 1 osebi od 10):

- glavobol,
- vrtoglavica (vertigo),
- bolečine v trebuhu, slabost (navzea),
- akne,
- bolečine v mišicah in kosteh,
- votlinice s tekočino v jajčnikih (ciste na jajčnikih), občutljive dojke/bolečine v dojkah, bolečine v spodnjem delu trebuha (medenici), vročinski oblivi,
- utrujenost,
- povečanje telesne mase.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri manj kot 1 osebi od 100):

- alergija na zdravilo,
- tesnoba,
- nihanje razpoloženja,
- omotica,
- suha usta, zaprtost,
- izpadanje las, suha koža, povečano potenje,
- bolečina v hrbtu,
- uhajanje urina,
- krvavitve iz maternice, izloček iz nožnice, nenormalne krvavitve iz nožnice,
- neprijeten občutek v dojkah,
- otekanje zaradi zadrževanja tekočine (edem),
- izjemna utrujenost (astenija),
- povišanje ravni holesterola v krvi pri krvnih preiskavah, povišanje maščob (trigliceridov) v krvi pri krvnih preiskavah.

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri manj kot 1 osebi od 1000):

- krvavitev iz nosu,
- prebavne motnje, napihnjenost,
- predrtje votlinice s tekočino v jajčnikih (ciste na jajčnikih),
- otekanje dojk.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Esmya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Esmya

- Učinkovina je ulipristalacetat. Ena tableta vsebuje 5 mg ulipristalacetata.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, manitol, premreženi natrijev karmelozat, smukec in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Esmya in vsebina pakiranja

Zdravilo Esmya je bela do umazano bela okrogla izbočena tableta s premerom 7 mm, z vtisnjenim napisom »ES5« na eni strani.

Na voljo je v pretisnih omotih iz Al/PVC/PE/PVDC, v škatlah, ki vsebujejo 28, 30 in 84 tablet ali omotih iz Al/PVC/PVDC, v škatlah, ki vsebujejo 28 in 84 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Madžarska

Izdelovalec

Cenexi

17 rue de Pontoise

F-95520 Osny

Francija

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Madžarska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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