

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Esmya 5 mg tableta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg uliprisztál-acetát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér-törtfehér, 7 mm átmérőjű, kerek, mindkét oldalán domború tableta, egyik oldalán „ES5” mélynyomású jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az uliprisztál-acetát a közepesen súlyos-súlyos tünetekkel járó méhfibrómák preoperatív kezelésére javallott, fogamzóképes korú felnőtt nők esetében.

Az uliprisztál-acetát a közepesen súlyos/súlyos tünetekkel járó méhfibrómák szakaszos kezelésére javallott, fogamzóképes korú felnőtt nők esetében.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A kezelés során egy 5 mg hatóanyag-tartalmú tablettát kell bevenni naponta egyszer, minden egyes, legfeljebb 3 hónapos kezelési periódusban. A tableta étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

A kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha bekövetkezik a menstruáció:

- Az első kezelési periódust a menstruáció első hetében kell elkezdni.
- Az ismételt kezelési periódusokat leghamarabb az előző kezelési periódus befejezését követő második menstruáció első hetében lehet elkezdni.

A kezelőorvosnak el kell magyaráznia a betegnek a kezelésmentes időszakok szükségességét.

Az ismételt szakaszos kezelést legfeljebb 4 darab kezelési periódusban vizsgálták.

Ha a beteg kihagy egy adagot, vegye be az uliprisztál-acetátot azonnal, amikor eszébe jut. Ha több mint 12 óra telt el azóta, hogy az adagot be kellett volna vennie, ne vegye be az elfelejtett adagot, és egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

#### Különleges betegpopulációk

##### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy mérsékelt vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása. Specifikus vizsgálatok hiányában az uliprisztál-acetát használata nem ajánlott súlyos vesekárosodás esetén, kivéve, ha a beteg szoros ellenőrzés alatt áll (lásd 4.4 és 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása. Specifikus vizsgálatok hiányában az uliprisztál-acetát használata nem ajánlott mérsékelt vagy súlyos májkárosodás esetén, kivéve, ha a beteg szoros ellenőrzés alatt áll (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az uliprisztál-acetátnak gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása. Az uliprisztál-acetát biztonságosságát és hatásosságát csak 18 évesnél idősebb nők esetén igazolták.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát vízzel kell lenyelni.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás.

Ismeretlen eredetű genitális vérzés vagy nem méhfibroma miatti alkalmazás.

Méh, méhnyak, petefészek vagy emlő rosszindulatú daganata.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az uliprisztál-acetát csak gondos kórmeghatározást követően írható fel. A kezelés előtt a terhesség lehetőségét ki kell zárni. Ha terhesség gyanúja áll fenn az új kezelési periódus megkezdése előtt, akkor terhességi tesztet kell végezni.

### Fogamzásgátlás

Csak progesztagént tartalmazó tabletták, progesztagént kibocsátó intrauterin eszközök vagy kombinált orális fogamzásgátló tabletták egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Annak ellenére, hogy az uliprisztál-acetát terápiás dózisa a nők többségénél anovulációt okoz, a kezelés ideje alatt valamilyen nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

### Endometriális változások

Az uliprisztál-acetátnak specifikus farmakodinámiás hatása van az endometriumra:

Az uliprisztál-acetáttal kezelt betegeknél az endometrium szövettani változásai figyelhetőek meg.

Ezek az elváltozások a kezelés befejezését követően reverzibilisek.

Ezeket a szövettani elváltozásokat „progeszteron receptor modulátor-asszociált endometriális elváltozások” (PAEC) néven jelölik, és nem tévesztendő össze az endometrium hiperpláziával (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Ezen kívül előfordulhat az endometrium visszafordítható megvastagodása a kezelés során.

Ismételt szakaszos kezelés esetén az endometrium időnkénti ellenőrzése javasolt. Ebbe beletartozik, hogy évente ultrahangvizsgálatot kell végezni a menstruáció kezelésmentes időszakban történő visszatérése után.

Az endometriumnak a kezelésmentes időszakban a menstruációs ciklus visszatérése után vagy a kezelési időszakok végét követően 3 hónapon túl fennálló megvastagodásának észlelése és/vagy megváltozott menstruációs vérzés (lásd alább „A menstruációs vérzés megváltozása” pontot) észlelése esetén biopsziát is magába foglaló kivizsgálást kell végezni a háttérben rejlő más betegségek, köztük az endometrium malignitások kizárása érdekében.

(Nem atipikus) hiperplázia esetén a klinikai gyakorlat szerinti ellenőrzés (pl. utánkövetési kontroll 3 hónappal később) javasolt. Atipikus hiperplázia esetén kivizsgálást és kezelést kell végezni a szokásos klinikai gyakorlat szerint.

A kezelési periódusok egyike sem haladhatja meg a 3 hónapot, mert az endometriumra gyakorolt káros hatások kockázata nem ismert hosszabb távú, megszakítás nélküli kezelés esetén.

### A menstruációs vérzés megváltozása

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az uliprisztál-acetát használata általában a menstruációs

vérzés jelentős csökkenéséhez vagy amenorrhoeához vezet a kezelés első 10 napján belül. Amennyiben a túlzott mértékű vérzés továbbra is fennmarad, a betegek értesítsék kezelőorvosukat. A menstruáció az egyes kezelési időszakok befejezésétől számított 4 héten belül rendszerint visszatér. Ha az ismételt szakaszos kezelés során a kezdeti enyhébb vérzés vagy amenorrhoea után tartósan megváltozott vagy váratlanul megváltozott menstruációs vérzés (pl. menstruációk közötti vérzés) következik be, az endometrium biopsziát is magába foglaló kivizsgálására lehet szükség a háttérben rejlő más betegségek, köztük az endometrium malignitások kizárása érdekében.

Az ismételt szakaszos kezelést legfeljebb 4 kezelési periódusban vizsgálták.

#### Vesekárosodás

A vesekárosodás az uliprisztál-acetát eliminációját várhatóan nem módosítja jelentős mértékben. Specifikus vizsgálatok hiányában az uliprisztál-acetát használata nem ajánlott súlyos vesekárosodás esetén, kivéve, ha a beteg szoros ellenőrzés alatt áll (lásd 4.2 pont).

#### Májkárosodás

Májkárosodás tekintetében nincs terápiás tapasztalat az uliprisztál-acetát használatára vonatkozóan. A májkárosodás várhatóan módosítja az uliprisztál-acetát eliminációját, megnövekedett expozíciót okozva (lásd 5.2 pont). Ez klinikailag nem jelentős enyhe fokú májfunkció csökkenés esetén. Az uliprisztál-acetát használata nem ajánlott mérsékelt vagy súlyos májkárosodás esetén, kivéve, ha a beteg szoros ellenőrzés alatt áll (lásd 4.2 pont).

#### Egyidejű kezelések

Közepesen erős (pl. eritromicin, gépfrútlé, verapamil) vagy erős (pl. ketokonazol, ritonavir, nefazodon, itraconazol, telitromicin, klaritromicin) CYP3A4 gátlók és uliprisztál-acetát egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az uliprisztál-acetát és erős CYP3A4 induktorok (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, foszfenitoin, fenobarbital, primidon, orbáncfű, efavirenz, nevirapin, a ritonavir huzamosabb ideig történő alkalmazása) egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

#### Asztmás betegek

Alkalmazása szájon át adott glükokortikoidokkal nem megfelelően kontrollált, súlyos asztmában szenvedő nőknél nem ajánlott.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Annak lehetősége, hogy más készítmények hatással vannak az uliprisztál-acetátra:

#### *Hormonális fogamzásgátlók*

Az uliprisztál-acetát szteroid szerkezettel rendelkezik, és szelektív progeszteron receptor modulátorként működik, túlnyomóan gátló hatást kifejtve a progeszteron receptorokon. Ezért a hormonális fogamzásgátlók és a progesztagének valószínűleg csökkentik az uliprisztál-acetát hatékonyságát, mivel kompetitív gátlást fejtenek ki a progeszteron receptoron. Ezért nem javasolt a progesztagén tartalmú készítmények egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.6 pont).

#### *CYP3A4 gátlók*

Egészséges női önkéntesek esetén a mérsékelt CYP3A4 gátló eritromicin-propionát alkalmazását követően (500 mg naponta kétszer 9 napon keresztül) az uliprisztál-acetát  $C_{max}$  értéke 1,2-szeresére, AUC értéke pedig 2,9-szeresére növekedett; az uliprisztál-acetát aktív metabolitjának AUC értéke 1,5-szeresére növekedett, míg az aktív metabolit  $C_{max}$  értéke csökkent (0,52-szoros változás).

Egészséges női önkéntesek esetén az erős CYP3A4-gátló ketokonazol alkalmazását követően (400 mg naponta egyszer, 7 napon keresztül) az uliprisztál-acetát  $C_{max}$  értéke kétszeresére, AUC értéke pedig 5,9-szeresére növekedett. Az uliprisztál-acetát aktív metabolitjának AUC értéke pedig 2,4-szeresére növekedett, míg az aktív metabolit  $C_{max}$  értéke csökkent (0,53-szoros változás).

Gyenge CYP3A4 gátlók egyidejű alkalmazása esetén nem szükséges az uliprisztál-acetát adagjának módosítása. Mérsékelt vagy erős CYP3A4 gátlók és uliprisztál-acetát egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *CYP3A4 induktorok*

Az erős CYP3A4 induktor rifampicin (naponta kétszer 300 mg, 9 napon át) egészséges női önkéntesek esetében jelentősen ( $\geq 90\%$ -kal) csökkentette az uliprisztál-acetát és aktív metabolitjának  $C_{max}$  és AUC értékét, valamint 2,2-szeresére csökkentette az uliprisztál-acetát felezési idejét, amely az uliprisztál-acetát-expozíció körülbelül 10-szeres csökkenésének felel meg. Az uliprisztál-acetát és erős CYP3A4 induktorok (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, foszfenitoin, fenobarbital, primidon, orbáncfű, efavirenz, nevirapin, a ritonavir huzamosabb ideig történő alkalmazása) egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *A gyomor pH-t befolyásoló gyógyszerek*

Az uliprisztál-acetát (10 mg tablettá) és a protonpumpa gátló ezomeprazol (20 mg naponta 6 napon keresztül) együttes alkalmazása körülbelül 65%-kal alacsonyabb átlagos  $C_{max}$  értéket, a  $t_{max}$  késleltetett kialakulását (0,75 óras középértékről 1 órára nőtt) és 13%-kal magasabb AUC értéket eredményezett. Ez, a gyomor pH-t növelő készítményekkel összefüggő hatás várhatóan nem klinikai jelentőségű az uliprisztál-acetát tablettá napi alkalmazása során.

#### Annak lehetősége, hogy az uliprisztál-acetát hatással van más készítményekre:

#### *Hormonális fogamzásgátlók*

Az uliprisztál-acetát befolyásolhatja a hormonális fogamzásgátló gyógyszerek (csak progesztagén tartalmú tabletták, progesztagént kibocsátó eszközök vagy kombinált orális fogamzásgátlók) és a más okból adott progesztagének hatását. Ezért progesztagén tartalmú készítmények egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 4.6 pont). Nem szabad progesztagént tartalmazó készítményt alkalmazni az uliprisztál-acetát kezelés befejezését követő 12 napon belül.

#### *P-gp szubsztrátok*

*In vitro* adatok alapján az uliprisztál-acetát klinikailag releváns koncentrációban P-gp gátlóként viselkedhet a gyomor-bélrendszer falában a felszívódás során.

Nem vizsgálták az uliprisztál-acetát és valamilyen P-gp szubsztrát egyidejű alkalmazását, így az interakció nem zárható ki. Az *in vivo* eredmények azt mutatják, hogy az uliprisztál-acetátnak (egyetlen 10 mg-os tablettá) a P-gp szubsztrát fexofenadin (60 mg) alkalmazása előtt 1,5 órával történő beadása nincs klinikailag releváns hatással a fexofenadin farmakokinetikájára. Ezért javasolt, hogy ha az uliprisztál-acetátot valamilyen P-gp szubsztráttal (pl. dabigatrán-etexilát, digoxin, fexofenadin) együtt alkalmazzák, a két szer beadása között legyen legalább 1,5 óra különbség.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzásgátlás nők esetében

Az uliprisztál-acetát valószínűleg kedvezőtlenül befolyásolja a csak progesztagén tartalmú tabletták, a progesztagént kibocsátó eszközök és a kombinált orális fogamzásgátló tabletták hatását, ezért egyidejű alkalmazásuk nem javasolt. Annak ellenére, hogy az uliprisztál-acetát terápiás dózisa a nők többségénél anovulációt okoz, a kezelés ideje alatt valamilyen nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

#### Terhesség

Az uliprisztál-acetát ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Az uliprisztál-acetát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Annak ellenére, hogy teratogén hatást nem figyeltek meg, az állatkísérletekből származó adatok nem elégségesek a reprodukciós toxicitás vonatkozásában (lásd 5.3 pont).

### Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok az uliprisztál-acetát kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Az uliprisztál-acetát kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre kifejtett hatását nem vizsgálták. Az újszülöttekre/csecsemőkre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Az uliprisztál-acetát alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

### Termékenység

A terápiás dózisban alkalmazott uliprisztál-acetát a nők többségénél anovulációt okoz, azonban az uliprisztál-acetát többszörös dózisban való alkalmazása melletti termékenységi szintet nem vizsgálták.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az uliprisztál-acetát kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel az uliprisztál-acetát bevétele után enyhe szédülést figyeltek meg.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az uliprisztál-acetát biztonságosságát 1053, 5 mg vagy 10 mg uliprisztál-acetát hatóanyaggal kezelt, méhfibrómával rendelkező nőnél vizsgálták III. fázisú vizsgálatok során. A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban (79,2%) amenorrhoea jelentkezett, ami a betegek számára kívánatos eredménynek tekinthető (lásd 4.4 pont).

A leggyakoribb mellékhatás a hőhullám volt. A mellékhatások túlnyomó többsége enyhe-mérsékelt fokú volt (95,0%), nem vezetett a készítmény alkalmazásának felfüggesztéséhez (98,0%), és spontán megszűnt.

Az 1053 nő esetében a megismételt, szakaszos kezelési periódusok (amelyek egyenként nem hosszabbak 3 hónapnál) biztonságosságát két III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, amelyben 551 olyan nőbeteg vett részt, akinek 5 vagy 10 mg-os uliprisztállal kezelt uterus fibromája volt (beleértve 446 nőt, akik négy szakaszos kezelési perióduson estek át, és akik közül 53-an nyolc, szakaszos kezelési perióduson estek át). Az eredmények szerint a biztonságossági jellemzők hasonlóak voltak az egy kezelési periódus alatt észleltekhöz.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Négy darab III. fázisú vizsgálat egyesített adatai alapján, a méhfibrómával rendelkező betegek 3 hónapos kezelése során a következő mellékhatásokról számoltak be. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszer szerint kerültek osztályozásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriság az alábbiak szerint definiált: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Mellékhatások az 1. kezelési periódusban			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Pszichiátriai kórképek			Szorongás Érzelmi zavarok	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás*	Szédülés	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				Orrvérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom Hányinger	Szájszárazság Székrekedés	Dyspepsia Flatulencia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Akne	Alopecia** Száras bőr Túlzott verejtékezés	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Vázizomrendszeri fájdalom	Hátfájás	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vizelet inkontinencia	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Amenorrhoea Endometrium megvastagodás*	Hóhullám* Kismencedei fájdalom Petefészek ciszta* Az emlő érzékenysége/ fájdalma	Uterinális vérzés* Metrorrhagia Genitális váladék Emlőtáji kellemetlen érzés	Petefészekciszta-ruptúra* Emlőduzzanat
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság	Ödéma Gyengeség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás	Emelkedett koleszterinszint a vérben Emelkedett trigliceridszint a vérben	

\* lásd az „Egyes mellékhatások leírása” részt

\*\* Az enyhe hajhullásra az „alopecia” szakkifejezést használtuk

Az ismételt kezelési periódusok összehasonlításakor a mellékhatások összesített előfordulási aránya kisebb volt a soron következő kezelési periódusokban, mint az elsőben, és minden egyes mellékhatás esetében csökkent a gyakoriság, vagy változatlan maradt a gyakorisági kategória (kivéve a dyspepsia esetében, amely nem gyakori besorolást kapott a 3. kezelési periódusban, mivel előfordult egy betegnél).

## Egyes mellékhatások leírása

### *Endometrium megvastagodás*

A betegek 10-15%-ánál endometrium megvastagodást figyeltek meg (> 16 mm ultrahang vagy MRI meghatározással a kezelés végén) az uliprisztál-acetát alkalmazásakor az első 3 hónapos kezelési periódus végén. A soron következő kezelési periódusokban kevésbé volt gyakori az endometrium megvastagodása (a betegek 4,9%-ánál a második, 3,5%-ánál pedig a negyedik kezelési periódus végére). Az endometrium megvastagodás a kezelés befejezése és a menstruációs ciklus rendeződése után helyreáll.

Továbbá, az endometrium reverzibilis elváltozásai PAEC-re utalnak, melyek nem tévesztendőek össze az endometrium hiperpláziával. A hysterectomiás vagy endometrium biopsziás minták szövettani vizsgálatokor a patológust tájékoztatni kell arról, hogy a beteg uliprisztál-acetát kezelésben részesült (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### *Hőhullám*

A betegek 8,1%-ánál számoltak be hőhullámról, de az arányok a vizsgálatok során változtak. Az aktív összehasonlító kontrollált vizsgálat során ez az arány 24% (10,5%-ban mérsékelt vagy súlyos) volt az uliprisztál-acetát csoportban és 60,4% (39,6%-ban mérsékelt vagy súlyos) a leuprorelinnel kezelt csoportban. A placebo-kontrollos vizsgálat során 1,0%-ban jelentkeztek hőhullámok az uliprisztál-acetát és 0%-ban a placebo csoportban. A két hosszú távú III. fázisú vizsgálat első 3 hónapos kezelési periódusában ez a gyakoriság sorrendben 5,3% és 5,8% volt az uliprisztál-acetát esetében.

### *Fejfájás*

A betegek 5,8%-ánál jelentkezett enyhe vagy mérsékelt súlyosságú fejfájás.

### *Petefészek ciszta*

A betegek 1,0%-ánál figyeltek meg funkcionális petefészek cisztákat a kezelés során és azt követően, amelyek a legtöbb esetben néhány héten belül spontán elmúltak.

### *Méhvérzés*

A méhfibróma miatt erős menstruációs vérzésnek kitett betegeknél fennáll a rendkívüli, akár sebészi beavatkozást is igénylő vérzés veszélye. Néhány esetről számoltak be az uliprisztál-acetát kezelés során vagy az uliprisztál-acetát kezelés befejezését követő 2-3 hónapon belül.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Az uliprisztál-acetát túlادagolásával kapcsolatban kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Korlátozott számú vizsgálati személynél legfeljebb 200 mg-os egyszeri adag vagy 10 egymást követő napon 50 mg-os adagok szedése során nem számoltak be súlyos vagy komoly mellékhatásokról.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai, progeszteron receptor modulátorai. ATC kód: G03XB02.



Az uliprisztál-acetát orálisan ható szintetikus szelektív progeszteron receptor modulátor, szövetspecifikus parciális progeszteron antagonistá hatással.

#### Hatásmechanizmus

Az uliprisztál-acetát közvetlen hatást fejt ki az endometriumra.

Az uliprisztál-acetát közvetlen hatást gyakorol a fibrómákra, a sejtproliferáció gátlása és apoptózis indukálása révén csökkenti azok méretét.

#### Farmakodinámiás hatások

##### Endometrium

Napi 5 mg-os dózisban, alkalmazását a menstruációs ciklus alatt megkezdve, a legtöbb betegnél (a myomával rendelkező betegeket is beleértve) az első menstruáció lezajlik, de a kezelés végéig nem jelentkezik újabb menstruáció. Az uliprisztál-acetát kezelés befejezését követően a menstruációs ciklus általában 4 héten belül rendeződik.

Az endometriumra gyakorolt közvetlen hatás osztályspecifikus szövettani elváltozást, PAEC-t okoz. Típusos esetben a szövettani képen inaktív és gyengén proliferáló epitélium látható aszimmetrikus strómális és epiteliális növekedéssel, ami cisztikusan tágult kiemelkedő mirigyeket okoz kevert ösztrogén (mitotikus) és progesztin (szekretoros) epiteliális hatásokkal. Ilyen mintázatot az uliprisztál-acetáttal 3 hónapon keresztül kezelt betegek 60%-ánál figyeltek meg. Ezek az elváltozások a kezelés befejezését követően reverzibilisek. Ezek az elváltozások nem tévesztendőek össze az endometrium hiperpláziával.

Azon fogamzóképes korú betegek 5%-ánál, akiknél jelentős menstruációs vérzés jelentkezik, az endometrium megvastagodása nagyobb, mint 16 mm. Az uliprisztál-acetáttal kezelt betegek 10-15%-ánál az első 3 hónapos kezelési periódus során az endometrium megvastagodhat (> 16 mm). Ismételt kezelési periódusok esetén az endometrium megvastagodásának gyakorisága csökkent (a betegek 4,9%-ánál a második kezelési periódus után, és 3,5%-ánál a negyedik kezelési periódus után). Ez a megvastagodás a kezelés befejezését és a menstruáció jelentkezését követően megszűnik. Amennyiben az endometrium megvastagodása a menstruáció kezelésmentes időszakban történő visszatérését követően, vagy a kezelés befejezését követő 3 hónapon túl is fennmarad, azt a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kivizsgálni a háttérben rejlő más betegségek kizárása érdekében.

#### Hipofízis

Az uliprisztál-acetát napi 5 mg-os dózisa a betegek többségénél gátolja az ovulációt, amit a 0,3 ng/ml körül fenntartott progeszteron szint jelez.

Az uliprisztál-acetát napi 5 mg-os adagja részlegesen csökkenti az FSH szintet, de a betegek többségénél a szérum ösztadiol szintet a közép-follikuláris tartományban tartja, ami a placebóval kezelt betegek szérumszintjéhez hasonló.

Az uliprisztál-acetát nem befolyásolja a TSH, az ACTH vagy a prolaktin szérumszintjét.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Preoperatív alkalmazás:

A napi 5 mg és 10 mg fix dózisú uliprisztál-acetát hatékonyságát két randomizált, kettős vak, 13 hétig tartó III. fázisú vizsgálat során értékelték, melybe olyan betegeket vontak be, akiknél méhfibrómához köthető igen erős menstruációs vérzés jelentkezett. Az 1. vizsgálat kettős vak, placebo-kontrollált volt. Ebben a vizsgálatban a bevonási kritériumok közé a vizsgálatba lépéskor fennálló anémia (Hb < 10,2 g/dl) tartozott, és a vizsgálati készítmény mellett az összes beteg orális vaspótlásban (80 mg Fe<sup>++</sup>) részesült. A 2. vizsgálat tartalmazta az aktív összehasonlító, leuprorelin terápiát, havi 3,75 mg dózisban intramuszkuláris injekció formájában adagolva. A 2. vizsgálatban kettős placebo módszerrel biztosították a kettős vak vizsgálatot. Mindkét vizsgálat során a menstruációs vérzést

felmérő módszert (Pictorial Bleeding Assessment Chart - PBAC) alkalmazták a menstruációs vérvesztés meghatározására. A menstruációs vérzés jelentős mennyiségűnek számít, amennyiben a PBAC értéke > 100 a menzesz első 8 napján.

Az 1. vizsgálat során a menstruációs vérvesztés tekintetében statisztikailag szignifikáns különbség volt tapasztalható az uliprisztál-acetáttal és a placebóval kezelt betegek között (lásd alább az 1. táblázatban); az uliprisztál-acetáttal kezelt betegeknél gyorsabb és hatékonyabb volt az anémia korrigálása, mint csak vas monoterápia esetén. Hasonlóképpen, az uliprisztál-acetáttal kezelt betegeknél az MRI vizsgálat jelentősebb myomaméret csökkenést mutatott ki.

A 2. vizsgálatban a menstruációs vérvesztés hasonló volt az uliprisztál-acetáttal és a gonadotropin felszabadító hormon agonistával (leuprorelin) kezelt betegeknél. Az uliprisztál-acetáttal kezelt betegek többségénél abbamaradt a vérzés (amenorrhoea) a kezelés első hete alatt.

A három legnagyobb myoma méretét ultrahanggal megállapították a kezelés végén (13. hét), és további 25 héten keresztül azoknál a betegeknél, akiknél nem történt hysterectomia vagy myomectomy. Az utánkövetési időszak alatt a csökkent myoma méret általában fennmaradt az eredetileg uliprisztál-acetáttal kezelt betegeknél, viszont újabb növekedés volt megfigyelhető a leuprorelinel kezelt betegeknél.

1. táblázat: Az elsődleges és a kiválasztott másodlagos hatásossági felmérések eredményei a III. fázisú vizsgálatok során

Paraméterek	1. vizsgálat			2. vizsgálat		
	Placebo N = 48	Uliprisztál- acetát 5 mg/nap N = 95	Uliprisztál- acetát 10 mg/nap N = 94	Leuprorelin 3,75 mg/hó N = 93	Uliprisztál- l-acetát 5 mg/nap N = 93	Uliprisztál- acetát 10 mg/nap N = 95
<b>Menstruációs vérzés</b>						
A kezdeti PBAC középértéke	376	386	330	297	286	271
Középérték változása a 13. héten	-59	<b>-329</b>	<b>-326</b>	-274	-268	-268
<b>Amenorrhoeás</b> betegek a 13. héten	3 (6,3%)	<b>69 (73,4%)<sup>1</sup></b>	<b>76 (81,7%)<sup>2</sup></b>	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
<b>Betegek, akiknél a menstruációs vérzés normalizálódott (PBAC &lt;75) a 13. héten</b>	9 (18,8%)	<b>86 (91,5%)<sup>1</sup></b>	<b>86 (92,5%)<sup>1</sup></b>	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
<b>A myoma térfogatára számított kezdeti középérték változása a 13. hétre<sup>a</sup></b>	+3,0%	<b>-21,2%<sup>3</sup></b>	<b>-12,3%<sup>4</sup></b>	-53,5%	-35,6%	-42,1%

<sup>a</sup> Az 1. vizsgálatban MRI vizsgálatnál mérték a kezdeti méret változását az összes myoma esetén. A 2. vizsgálatban ultrahanggal mérték a három legnagyobb myomát. Az árnyékolt négyzetekben található félkövér értékek jelzik az uliprisztál-acetát és a kontroll közötti szignifikáns különbséget. Ezek minden esetben az uliprisztál-acetát esetén voltak kedvezőbbek.

P értékek: <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

### Ismételt szakaszos alkalmazás:

Az uliprisztál-acetát ismételt kezelési periódusokban alkalmazott napi egyszeri 5 mg-os vagy 10 mg-os fix dózisainak hatásosságát két III. fázisú vizsgálatban értékelték 4 darab 3 hónapos kezelési periódusban olyan betegeknél, akiknek méhfibróma talaján kialakult erőteljes menstruációs vérzésük volt. A 3. vizsgálat egy nyílt vizsgálat volt, amely az uliprisztál-acetát 10 mg-os dózisát vizsgálta, és amelyben minden 3 hónapos kezelést egy 10 napos, kettős vak, progesztinnel vagy placebóval végzett kezelés követett. A 4. vizsgálat egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat volt, amely az 5 mg-os vagy 10 mg-os dózisban adott uliprisztál-acetátot vizsgálta.

A 3. és 4. vizsgálat kimutatta, hogy a szer 2, illetve 4 periódus után hatásos a méhfibróma tüneteinek (pl. uterinális vérzés) kontrollálásában és a fibróma méretének csökkentésében.

A 3. vizsgálatban a terápiás hatásosság > 18 hónapos ismételt szakaszos kezelés (4 periódus, napi 10 mg-os adag) során volt megfigyelhető; a betegek 89,7%-ánál állt fenn amenorrhoea a 4. kezelési periódus végén.

A 4. vizsgálatban a betegek 61,9%-ánál (5 mg-os dózis) és 72,7%-ánál (10 mg-os dózis) állt fenn amenorrhoea az 1. és a 2. periódus végén, összesítve ( $p = 0,032$ ); 48,7%-nál (5 mg-os dózis) és 60,5%-nál (10 mg-os dózis) állt fenn amenorrhoea mind a négy kezelési periódus után, összesítve ( $p = 0,027$ ). A 4. kezelési periódus végén 158 betegnél (69,6%) (5 mg-os dózis), valamint 164 betegnél (74,5%) (10 mg-os dózis) állapítottak meg amenorrhoeát ( $p = 0,290$ ).

2. táblázat: A hosszú távú III. fázisú vizsgálatok elsődleges és a kiválasztott másodlagos hatásossági felméréseinek eredményei

Paraméter	A 2. kezelési periódus után (kétszer 3 hónapos kezelés)			A 4. kezelési periódus után (négyyszer 3 hónapos kezelés)		
	3. vizsgálat <sup>a</sup>	4. vizsgálat		3. vizsgálat	4. vizsgálat	
A 2. vagy 4. kezelési periódust kezdő betegek	10 mg/ nap N = 132	5 mg/ nap N = 213	10 mg/ nap N = 207	10 mg/ nap N = 107	5 mg/ nap N = 178	10 mg/ nap N = 176
Amenorrhoeás betegek <sup>b,c</sup>	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%)
Kontrollált vérzésű betegek <sup>b,c,d</sup>	NA	N = 199 175 (87,9%)	N = 191 168 (88,0%)	NA	N = 202 148 (73,3%)	N = 192 144 (75,0%)
Medián változás a myoma térfogatában a kiinduláshoz viszonyítva	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

<sup>a</sup> A 2. kezelési periódusban végzett felmérés a 2. kezelési periódus plusz egy menstruációs vérzésnek felel meg.

<sup>b</sup> A hiányzó értékekkel rendelkező betegeket kizárták az elemzésből.

<sup>c</sup> Az N és % értékekbe a kivont betegek is beletartoznak.

<sup>d</sup> A kontrollált vérzés definíciója a következő volt: nincs erőteljes vérzéssel járó epizód, és legfeljebb 8 napos a vérzés (ebbe nem számítanak bele a pecsételő vérzéssel járó napok) egy kezelési periódus utolsó 2 hónapja során.

Minden III. fázisú vizsgálatban, beleértve az ismételt szakaszos kezelési vizsgálatokat is, a megfelelő biopsziás vizsgálaton átesett 789 beteg közül összesen 7 esetben fordult elő hiperplázia (0,89%). A nagy többségnél spontán helyreállt az endometrium a menstruáció visszatértekor a kezelésmentes időszakban. A hiperplázia előfordulása nem növekedett a megismételt kezelési periódusokkal annak a 340 nőnek az adatai alapján, aki 5 vagy 10 mg-os uliprisztál-acetáttal történő 4 kezelési perióduson esett át, és annak a korlátozott számban rendelkezésre álló adatnak az alapján, ami 43 olyan nőtől származik, aki 8, 10 mg-os uliprisztál-acetát kezelésben részesült. A megfigyelt gyakoriság megfelel a

kontrollcsoportnál előforduló gyakoriságnak és az ebben a korcsoportban (átlagéletkor: 40 év) a tünetekkel járó premenopauzás nők esetében jelentett irodalmi adatoknak.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Esmya vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől leiomyoma uteri esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Egyszeri 5 mg-os vagy 10 mg-os adag szájon át történő bevitelét követően a uliprisztál-acetát gyorsan felszívódik, a  $C_{max}$   $23,5 \pm 14,2$  ng/ml, illetve  $50,0 \pm 34,4$  ng/ml, mely körülbelül a bevételt követő 1 óra múlva jelentkezik,  $61,3 \pm 31,7$  ng.h/ml, illetve  $134,0 \pm 83,8$  ng.h/ml  $AUC_{0-\infty}$  értékkel. Az uliprisztál-acetát gyorsan átalakul a farmakológiailag aktív metabolitjává, melynek  $C_{max}$  értéke  $9,0 \pm 4,4$  ng/ml, illetve  $20,6 \pm 10,9$  ng/ml, mely szintén körülbelül 1 órával a bevételt követően jelentkezik,  $26,0 \pm 12,0$  ng.h/ml, illetve  $63,6 \pm 30,1$  ng.h/ml  $AUC_{0-\infty}$  értékkel.

Az uliprisztál-acetát (30 mg tabletta) nagy zsírtartalmú reggelivel történő bevétele körülbelül 45%-kal alacsonyabb átlagos  $C_{max}$  értéket, a  $t_{max}$  késleltetett kialakulását (0,75 óras középértékről 3 órára nőtt) és 25%-kal magasabb átlagos  $AUC_{0-\infty}$  értéket eredményezett az éhgyomorra történő bevitelhez képest. Az aktív mono-N-demetilált metabolitra vonatkozóan hasonló eredmények születtek. Ez a táplálkozással összefüggő kinetikai hatás várhatóan nem bír klinikai jelentőséggel az uliprisztál-acetát tabletták napi alkalmazása során.

### Eloszlás

Az uliprisztál-acetát nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (>98%), beleértve az albumint, az alfa-1-savas glikoproteint, a magas denzitású lipoproteint és az alacsony denzitású lipoproteint.

Az uliprisztál-acetát és az aktív mono-N-demetilált metabolitja kiválasztódik az anyatejbe, és az uliprisztál-acetát  $AUC_t$  értékének átlagos tej/plazma aránya  $0,74 \pm 0,32$ .

### Biotranszformáció/Elimináció

Az uliprisztál-acetát azonnal átalakul mono-N-demetilált, majd di-N-demetilált metabolitjára. *In vitro* adatok alapján ez a folyamat elsősorban a citokróm P450 enzim 3A4 izoformája által (CYP3A4) mediált. A készítmény főleg a széklettel, kevesebb mint 10%-a a vizelettel eliminálódik. Az uliprisztál-acetát terminális felezési ideje a plazmában, egyszeri 5 mg-os vagy 10 mg-os adag bevitelét követően a becslések szerint körülbelül 38 óra, átlagos orális clearance-e (CL/F) körülbelül 100 l/óra.

*In vitro* adatok alapján az uliprisztál-acetát és aktív metabolitja klinikailag releváns koncentrációk mellett nem gátolja a CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeket vagy indukálja a CYP1A2 izoenzimet. Ezért az uliprisztál-acetát alkalmazása valószínűleg nem változtatja meg azon készítmények clearance-ét, melyek ezeken az enzimeken metabolizálódnak.

*In vitro* adatok alapján az uliprisztál-acetát és aktív metabolitja nem szubsztrátjai a P-gp-nek (ABCB1).

### Különleges betegpopulációk

Károsodott vese- vagy májfunkciójú nőknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az uliprisztál-acetáttal. A CYP-mediált metabolizmus következtében, a májkárosodás megváltoztatja az uliprisztál-acetát eliminációját, fokozott expozíciót okozva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási– vizsgálatokból származó nem

klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az általános toxicitási vizsgálatok legtöbb megállapítása a progeszteron-receptorokon (és magasabb koncentrációknál a glükokortikoid-receptorokon) tapasztalható hatáshoz kapcsolódott, és a terápiás szintekhez hasonló expozíció mellett antiprogészteron aktivitást figyeltek meg. Egy cynomolgus majmokon végzett 39 hetes vizsgálat során alacsony dózis mellett PAEC-hez hasonló szövettani elváltozásokat figyeltek meg.

Az uliprisztál-acetát a hatásmechanizmusa miatt patkányoknál, nyulaknál (1 mg/kg feletti ismételt adagokban), tengerimalacoknál és majmoknál embrioletikus hatást fejt ki. A humán embrióval kapcsolatos biztonságossága nem ismert. A vizsgált állatfajoknál a vemhesség fennmaradásához elegendően alacsony adagok mellett nem figyeltek meg teratogén potenciált.

A reprodukciós vizsgálatokat patkányokon végezték a humán dózisonak megfelelő adagolással, és az uliprisztál-acetáttal összefüggésben nem mutattak ki csökkent fertilitást a kezelt állatokban vagy a kezelt nőstények utódaiban.

A patkányokon és egereken végzett karcinogenitási vizsgálatok szerint az uliprisztál-acetát nem karcinogén.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz  
Mannit  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Talkum  
Magnézium-sztearát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolás az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

28, 30 és 84 db tabletta Al/PVC/PE/PVDC vagy 28 és 84 db tabletta Al/PVC/PVDC buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Richter Gedeon Nyrt.  
H-1103 Budapest  
Gyömrői út 19-21.  
Magyarország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. február 23.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

ÉÉÉÉ.HH.NN.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Cenexi  
17, Rue de Pontoise  
FR-95520 Osny  
Franciaország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési tervbenyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A gyógyszer egyes tagállamokban történő kibocsátása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának jóvá kell hagyatnia az oktatóanyagok tartalmát és formátumát az ország illetékes hatóságával.



A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy a forgalomba helyezéskor, valamint azt követően az Esmya-t felíró orvosok és az Esmya-val kezelt betegek mintáit vizsgáló patológusok megkapják az oktatóanyagokat.

Az oktatóanyagok a következőkből állnak:

- Oktatóanyag a gyógyszer felíró orvosoknak (nőgyógyászoknak), mely a következőket tartalmazza:
  - kísérőlevél;
  - alkalmazási előírás (SmPC);
  - orvosoknak szóló útmutató az Esmya felírásához;
- Oktatóanyag patológusoknak, mely a következőket tartalmazza:
  - patológusoknak szóló útmutató;
  - USB meghajtó vagy CD-ROM digitális mintákat ábrázoló képekkel (nagy felbontású képeket tartalmazó digitális könyvtár);
  - alkalmazási előírás (SmPC).

Az oktatóanyag a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:

#### Orvosoknak szóló útmutató a gyógyszer felírásához

- részletes javaslatok az endometrium megvastagodásának kezelésére;
- az uliprisztál-acetát endometriumra kifejtett hatásáról szóló emlékeztető;
- a patológus tájékoztatásának szükségessége, ha biopsziás/műtéti mintákat küldenek analízisre, miszerint a betegeket Esmya-val kezelték;
- a javallatok;
- az adagolás: napi egy darab 5 mg-os tablettát minden egyes, maximum 3 hónapos kezelési periódusra. A kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha bekövetkezik a menstruáció: az első kezelési periódust a menstruáció első hetében kell elkezdni, az ismételt kezelési periódusokat leghamarabb az előző kezelési periódus befejezése utáni második menstruáció első hetében szabad elkezdni. A kezelőorvosnak el kell magyaráznia a betegnek a kezelésmentes időszakok szükségességét;
- az ellenjavallatok: a terhesség és a szoptatás; az ismeretlen etiológiájú, vagy az uterus fibrómáján kívül más okból eredő genitális vérzés; valamint a méh, a méhnyak, a petefészek vagy az emlő daganata;
- a 3 hónapnál hosszabb folyamatos kezelés endometriumot érintő biztonságosságára vonatkozó adatok hiánya;
- a szükség, miszerint a más mögöttes betegségek kizárása érdekében a szokásos klinikai gyakorlat szerint meg kell vizsgálni, hogy a kezelés leállítása után fennáll-e az endometrium megvastagodása, és hogy visszatér-e a menstruáció.
- ismételt szakaszos kezelés esetén javaslat az endometrium időnkénti ellenőrzésére. Ebbe beletartozik, hogy évente ultrahangvizsgálatot kell végezni a menstruáció kezelésmentes időszakban történő visszatérése után. Az endometriumnak a kezelésmentes időszakban a menstruációs ciklus visszatérése után vagy a kezelési időszakok végét követően 3 hónapon túl fennálló megvastagodásának észlelése és/vagy megváltozott menstruációs vérzés észlelése esetén biopsziát is magába foglaló kivizsgálást kell végezni a háttérben rejlő más betegségek, köztük az endometrium malignitások kizárása érdekében.

#### Patológusoknak szóló oktatóanyag

- az Esmya progeszteron receptor modulátor-asszociált endometriális elváltozásokra (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – PAEC) kifejtett kulcsfontosságú hatásai, és hogy ezek miben térnek el az ellensúly nélküli ösztrogénhatásoktól;
- a PAEC, az ellensúly nélküli ösztrogénhatás, és az endometrium hyperplasia differenciáldiagnózisa.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Esmya 5 mg tableta  
Uliprisztál-acetát

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Hatóanyag: 5 mg uliprisztál-acetát tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 tableta  
30 tableta  
84 tableta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolás az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Richter Gedeon Nyrt.  
H-1103 Budapest  
Gyömrői út 19-21.  
Magyarország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

Alkalmazása az orvos utasítása szerint.

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Esmya

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Esmya 5 mg tableta  
Uliprisztál-acetát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Richter Gedeon

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### **Esmya 5 mg tabletta** uliprisztál-acetát

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Esmya és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Esmya szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Esmya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Esmya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Esmya és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Esmya hatóanyaga az uliprisztál-acetát, mely szájon át alkalmazható a méhfibrómák (gyakori nevén myomák), amelyek az uterus (méh) jóindulatú daganatai, mérsékelt-súlyos tüneteinek kezelésére.

Az Esmya menopauza előtt álló felnőtt (18 év feletti) nőknél alkalmazható.

Néhány nő esetén a méhfibroma jelentős menstruációs vérzést, medencetáji fájdalmat (hasfájást) okozhat, és más szerveket is nyomhat.

Ez a gyógyszer a progeszteron, a szervezetben természetesen jelenlévő hormon aktivitását módosítja. Vagy a fibrómák műtéti kezelése előtt, vagy pedig a fibrómák hosszú távú kezelésére alkalmazható azok méretének csökkentésére, a vérzés megszüntetésére vagy csökkentésére, valamint a vörösvértest szám növelésére.

#### **2. Tudnivalók az Esmya szedése előtt**

Tudnia kell, hogy a kezelés alatt és annak befejezését követően néhány hétig a legtöbb nőnek nincs menstruációs vérzése.

#### **Ne szedje az Esmya-t**

- ha allergiás az uliprisztál-acetátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes vagy szoptat.
- ha nem méhfibroma kiváltotta hüvelyi vérzése van.
- ha az uteruszt (méhet), cervixet (méhnyakat), petefészket vagy emlőt érintő rosszindulatú daganata van.



### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

- Ha jelenleg hormonális fogamzásgátlót (például fogamzásgátló tablettát) szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Esmya”), más, megbízható, barrier-elvű fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell alkalmaznia az Esmya kezelés alatt.
- Ha máj- vagy vesebetegsége van, az Esmya szedése előtt tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ha súlyos asztmája van, lehet, hogy az Esmya kezelés nem alkalmas az Ön számára. Beszélje ezt meg kezelőorvosával.

Az Esmya kezelés általában a menstruációs vérzés jelentős csökkenését, esetleg teljes megszűnését okozhatja a kezelés első 10 napján belül. Amennyiben továbbra is jelentős vérzést tapasztal, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Általában az Esmya kezelés befejezését követő 4 héten belül a havi vérzés visszatér. A méhet belülről borító szövet megvastagodhat vagy megváltozhat az Esmya kezelés hatására. Ezek az elváltozások normalizálódnak a kezelés leállítását és a havi vérzés visszatérését követően.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Esmya nem alkalmazható 18 éves kor alatt, mivel az uliprisztál-acetát biztonságosságát és hatásosságát nem határozták meg ebben a korcsoportban.

### **Egyéb gyógyszerek és az Esmya**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alább felsorolt gyógyszerek közül bármelyiket szedi, mert ezek a gyógyszerek hatással lehetnek az Esmya-ra vagy az Esmya befolyásolhatja azokat.

- A szívre ható bizonyos gyógyszerek (pl. digoxin).
- A stroke (agyvérzés) és vérrögződés megelőzésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. dabigatran-etexilát).
- Az epilepszia kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. fenitoin, foszfenitoin, fenobarbital, karbamazepin, oxkarbazepin, primidon).
- A HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. ritonavir, efavirenz, nevirapin).
- Bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. rifampicin, telitromicin, klaritromicin, eritromicin, rifabutin).
- Gombás fertőzésekre alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. ketokonazol, kivéve a sampont, itrakonazol).
- Depresszió vagy szorongás kezelésére alkalmazott, orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény-készítmények.
- A depresszió kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. nefazodon).
- A magas vérnyomás kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. verapamil).

Az Esmya valószínűleg csökkenti néhány hormonális fogamzásgátló hatékonyságát. Továbbá, a hormonális fogamzásgátlók és a progesztagének (pl. noretindron vagy levonorgesztrel) valószínűleg szintén csökkentik az Esmya hatékonyságát. Ezért a hormonális fogamzásgátlók használata nem javasolt, és más, megbízható, barrier-elvű fogamzásgátló módszert, például óvszert kell alkalmazni az Esmya kezelés alatt.

### **Az Esmya egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Kerülje a grépfrútlé fogyasztását az Esmya-val történő kezelés alatt.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne szedje az Esmya-t, ha terhes. A terhesség alatti alkalmazása hatással lehet a terhességre (nem ismert, hogy az Esmya árthat-e a magzatnak, vagy, hogy okozhat-e vetélést). Ha az Esmya kezelés alatt teherbe esik, azonnal hagyja abba az Esmya szedését, és keresse fel orvosát vagy gyógyszerészét.

Az Esmya valószínűleg csökkenti néhány hormonális fogamzásgátló hatékonyságát (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Esmya”).

Az Esmya kiválasztódik az anyatejbe. Ezért az Esmya kezelés alatt ne szoptassa gyermekét.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Esmya enyhe szédülést okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ha ezeket a tüneteket észleli.

## **3. Hogyan kell szedni az Esmya-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy 5 mg-os tableta naponta minden, legfeljebb 3 hónapos kezelési periódusban. Ha több 3 hónapos Esmya kezelési periódust írtak elő Önnek, minden egyes periódust leghamarabb az előző kezelés vége utáni második menstruáció alkalmával szabad elkezdni.

Mindig a menstruációs ciklus első hetében kell elkezdni az Esmya szedését.

A tablettát vízzel nyelje le étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.

### **Ha az előírtnál több Esmya-t vett be**

Kevés adat áll rendelkezésre egyszerre több adag Esmya bevitelére vonatkozóan. Több adag ilyen gyógyszer egyszeri beviteléből eredő súlyos káros hatásokat nem jelentettek. Ennek ellenére kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől, ha az előírtnál több Esmya-t vett be.

### **Ha elfelejtette bevenni az Esmya-t**

Ha kihagy egy adagot, és kevesebb mint 12 óra telt el azóta, hogy az adagot be kellett volna vennie, vegye be azonnal, amikor eszébe jut. Ha több mint 12 óra telt el azóta, hogy az adagot be kellett volna vennie, ne vegye be az elfelejtett adagot, csak a szokásos egy tablettát. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tableta pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Esmya szedését**

Az Esmya-t legfeljebb 3 hónapos kezelési periódusokban szabad naponta, folyamatosan szedni. Az egyes kezelési periódusokban kezelőorvosa utasítása nélkül ne hagyja abba a tableta szedését, még akkor sem, ha jobban érzi magát, mert a tünetei később újra jelentkezhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet) mellékhatások:

- a menstruációs vérzés csökkenése vagy kimaradása (amenorrhoea)
- a méhet belülről borító szövet megvastagodása (endometrium megvastagodás).

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet) mellékhatások:

- fejfájás
- forgó jellegű szédülés (vertigo)

- hasfájás, émelygés (hányinger)
- akne
- izom- és csontfájdalom (mozgásszervi fájdalom)
- folyadéktömlő a petefészkekben (petefészkek ciszta), emlő érzékenység/fájdalom, alhasi (medencetáji) fájdalom, hóhullámok
- fáradtság (kimerültség)
- testtömeg-növekedés

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet) mellékhatások:

- szorongás
- hangulatingadozások
- szédülés
- szájszárazság, székrekedés
- hajhullás, száraz bőr, fokozott izzadás
- hátfájás
- vizeletcsepegés
- méhvézés (uterinális vérzés), hüvelyi folyás, rendellenes hüvelyi vérzés
- kellemetlen érzés az emlőkben
- folyadékviisszatartás okozta duzzadás (vizenyő, ödéma)
- rendkívüli mértékű fáradtság (gyengeség)
- vérvizsgálat során észlelt emelkedett koleszterinszint, vérvizsgálat során észlelt emelkedett vérsír (triglicerid) szint.

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet) mellékhatások:

- orrvérzés
- emésztési zavar, puffadás
- a petefészkekben lévő folyadéktömlő (petefészkek ciszta) megrepedése
- emlőduzzanat

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Esmya-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható és EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolás az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Esmya?**

- A készítmény hatóanyaga az uliprisztál-acetát. Egy tablettá 5 mg uliprisztál-acetátot tartalmaz.

- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, mannit, kroszkarmellóz-nátrium, talkum, magnézium-sztearát.

### **Milyen az Esmya külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Esmya fehér-törtfehér 7 mm átmérőjű kerek, domború tabletták, egyik oldalán „ES5” mélynyomású jelöléssel.

28, 30 és 84 db tabletták Al/PVC/PE/PVDC vagy 28 és 84 db tabletták Al/PVC/PVDC buborékcsomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Richter Gedeon Nyrt.

H-1103 Budapest

Gyömrői út 19-21.

Magyarország

### **Gyártó**

Cenexi

17 rue de Pontoise

F-95520 Osny

Franciaország

Richter Gedeon Nyrt.

H-1103 Budapest

Gyömrői út 19-21.

Magyarország

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.