

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esmya 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis creme-weiße, runde bikonvexe Tablette von 7 mm, bei der auf einer Seite „ES5“ eingepreßt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ulipristalacetat ist indiziert für ein Behandlungsintervall zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist.

Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation nicht infrage kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Esmya muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Gebärmutter-Myomen vertraut sind.

Dosierung

Die Behandlung besteht aus einer Tablette mit 5 mg, die einmal täglich für Behandlungsintervalle von jeweils bis zu 3 Monaten eingenommen werden muss. Die Tabletten können zu einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Behandlung sollte nur bei Eintreten der Menstruation eingeleitet werden:

- Das erste Behandlungsintervall sollte während der ersten Menstruationswoche begonnen werden.
- Weitere Behandlungsintervalle sollten frühestens während der ersten Woche der zweiten Menstruation nach Abschluss des letzten Behandlungsintervalls begonnen werden.

Der behandelnde Arzt sollte die Patientin über die Notwendigkeit von Behandlungspausen aufklären.

Es liegen Untersuchungen für wiederholte Intervall-Behandlungen von bis zu 4 Intervall-Behandlungen vor.

Wenn eine Patientin eine Dosis auslässt, sollte die Einnahme von Ulipristalacetat so schnell wie möglich nachgeholt werden. Wenn die Einnahme für mehr als 12 Stunden ausgelassen wurde, sollte die Patientin die ausgelassene Dosis nicht einnehmen, sondern mit dem normalen Dosisschema fortfahren.

Besondere Patientengruppe

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patientinnen mit leicht oder mittlerer eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Anpassung der Dosis empfohlen. Aufgrund von mangelnden spezifischen Studien wird Ulipristalacetat nicht für Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, außer wenn die Patientin sorgfältig überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ulipristalacetat bei Kindern und Jugendlichen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ulipristalacetat wurde nur für Frauen von 18 Jahren oder älter bestimmt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit.

Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen.

Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Eierstock- oder Brustkrebs.

Zugrunde liegende Lebererkrankung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ulipristalacetat sollte nur nach einer gründlichen Diagnose verschrieben werden. Eine Schwangerschaft sollte vor der Behandlung ausgeschlossen werden. Besteht vor Beginn eines neuen Behandlungsintervalls der Verdacht auf Schwangerschaft, ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.

Empfängnisverhütung

Die begleitende Einnahme von reinen Gestagen-Pillen, einer Gestagen-freisetzenden Spirale oder von oralen Kombinationskontrazeptiva wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Obwohl die Mehrheit der Frauen, die eine therapeutische Dosis an Ulipristalacetat einnehmen, eine Anovulation haben, wird eine nicht hormonelle Methode der Empfängnisverhütung für die Dauer der Behandlung empfohlen.

Endometriale Veränderungen

Ulipristalacetat hat eine spezielle pharmakodynamische Wirkung auf das Endometrium.

Veränderungen in der Histologie des Endometriums können bei Patientinnen beobachtet werden, die mit Ulipristalacetat behandelt wurden. Diese Veränderungen sind nach Einstellung der Behandlung reversibel. Diese histologischen Veränderungen werden als „*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*“ (PAEC) bezeichnet und sollten nicht mit einer Hyperplasie des Endometriums verwechselt werden (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Bei der Behandlung kann es außerdem zu einer reversiblen Verdickung des Endometriums kommen.

Bei wiederholten Intervall-Behandlungen wird die regelmäßige Untersuchung des Endometriums empfohlen. Dies beinhaltet einen jährlichen Ultraschall nach dem Wiedereinsetzen der Menstruation während der Behandlungspausen.

Wird eine Verdickung des Endometriums festgestellt, die nach dem Wiedereinsetzen der Menstruation während der Behandlungspausen oder länger als 3 Monate nach dem Ende der Behandlungsintervalle anhält, und / oder ein verändertes Blutungsmuster festgestellt wird (siehe nachstehenden Abschnitt „Blutungsmuster“), sollte eine Untersuchung einschließlich einer Endometriumbiopsie durchgeführt werden, um andere Grunderkrankungen, darunter einen malignen Tumor im Endometrium, auszuschließen.

Bei einer Hyperplasie (ohne Atypien) ist eine Beobachtung in Übereinstimmung mit der herkömmlichen klinischen Vorgehensweise (z. B. eine Folgeuntersuchung 3 Monate später) zu

empfehlen. Eine atypische Hyperplasie ist in Übereinstimmung mit der herkömmlichen klinischen Vorgehensweise zu untersuchen und zu behandeln.

Die Behandlungsintervalle sollten jeweils 3 Monate nicht überschreiten, da die Nebenwirkungen für das Endometrium bei anhaltender ununterbrochener Behandlung nicht bekannt sind.

Blutungsmuster

Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass die Behandlung mit Ulipristalacetat für gewöhnlich in den ersten 10 Tagen der Behandlung zu einem deutlich schwächeren Blutverlust während der Menstruation oder zur Amenorrhoe führt. Sollte die starke Blutung anhalten, sollte die Patientin ihren Arzt informieren. Menstruationen kehren im Allgemeinen innerhalb von 4 Wochen nach dem Ende jedes Behandlungsintervalls zurück.

Wenn während einer wiederholten Intervall-Behandlungen nach der anfänglichen Reduzierung der Blutung oder Amenorrhoe ein verändertes anhaltendes oder unerwartetes Blutungsmuster auftritt, wie etwa eine Blutung zwischen zwei Menstruationszyklen, sollte eine Untersuchung des Endometriums einschließlich einer Endometriumbiopsie erfolgen, um andere Grunderkrankungen, darunter einen malignen Tumor im Endometrium, auszuschließen.

Es liegen Untersuchungen für wiederholte Intervall-Behandlungen von bis zu 4 intermittierenden Behandlungsintervallen vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Ausscheidung von Ulipristalacetat hat. Aufgrund fehlender spezifischer Untersuchungen wird Ulipristalacetat nicht für Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, außer wenn die Patientin sorgfältig überwacht wird (siehe Abschnitte 4.2).

Leberschäden

Nach der Zulassung wurden Fälle von Leberschäden und Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Beginn der Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasen (Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST)) den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreiten (isoliert oder in Kombination mit einem Bilirubinwert, der den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreitet (Bilirubin > 2 x ULN)).

Während der Behandlung müssen während der ersten beiden Behandlungsintervalle einmal monatlich Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei weiteren Behandlungsintervallen muss die Leberfunktion einmal vor jedem neuen Behandlungsintervall und wenn dies klinisch angezeigt ist überprüft werden.

Sofern eine Patientin während der Behandlung Anzeichen oder Symptome zeigt, die auf einen Leberschaden hinweisen könnten (Müdigkeit, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen unterhalb des rechten Rippenbogens, Anorexie, Gelbsucht), muss die Behandlung abgebrochen, die Patientin sofort untersucht und Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patientinnen, deren Transaminasespiegel (ALT oder AST) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes ansteigen, müssen die Behandlung abbrechen und engmaschig überwacht werden.

Darüber hinaus sollten 2-4 Wochen nach Abschluss der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Begleittherapien

Die gleichzeitige Anwendung von mittleren (z. B. Erythromycin, Grapefruitsaft, Verapamil) oder starken (z. B. Ketoconazol, Ritonavir, Nefazodon, Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin) CYP3A4-Hemmern und Ulipristalacetat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Primidon,

Johanniskraut, Efavirenz, Nevirapin, Langzeiteinnahme von Ritonavir) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Asthmatiker

Die Anwendung bei Frauen mit schwerem und durch orale Glucocorticoide nicht ausreichend kontrolliertem Asthma wird nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung von Ulipristalacetat durch andere Arzneimittel:

Hormonelle Verhütungsmittel

Ulipristalacetat hat ein Steroidgerüst und agiert als selektiver Progesteronrezeptor-Modulator mit vorwiegend hemmendem Effekt auf den Progesteronrezeptor. Aus diesem Grund ist es wahrscheinlich, dass hormonelle Verhütungsmittel und Gestagene die Wirkung von Esmya aufgrund der gegenteiligen Wirkung auf den Progesteronrezeptor reduzieren. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ein Gestagen enthalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

CYP3A4-Hemmer

Nach der Gabe des CYP3A4-Hemmers Erythromycinpropionat mit mittlerer Wirksamkeit (500 mg zweimal täglich für 9 Tage) an gesunden Probandinnen stiegen der C_{max} und die Werte unterhalb der Kurve (AUC) von Ulipristalacetat um das 1,2-fache und entsprechend 2,9-fache an. Die AUC des aktiven Metaboliten von Ulipristalacetat stieg um das 1,5-fache, während der C_{max} -Wert des aktiven Metaboliten sank (0,52-fache Veränderung).

Nach der Gabe des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol (400 mg einmal täglich für 7 Tage) an gesunden Probandinnen stiegen der C_{max} und die AUC von Ulipristalacetat um das 2- und entsprechend 5,9-fache. Die AUC des aktiven Metaboliten von Ulipristalacetat stieg um das 2,4-fache während der C_{max} -Wert des aktiven Metaboliten sank (0,53-fache Veränderung).

Für die Gabe von Ulipristalacetat an Patientinnen, die gleichzeitig schwache CYP3A4-Hemmer bekommen, wird eine Anpassung der Dosis nicht als erforderlich angesehen. Die gleichzeitige Gabe von mäßigen oder starken CYP3A4-Hemmern und Ulipristalacetat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Induktoren

Die Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (300 mg zweimal täglich für 9 Tage) an gesunde Probandinnen verringerte deutlich C_{max} und AUC von Ulipristalacetat und dessen aktiven Metaboliten um 90 % oder mehr und verringerte die Halbwertszeit von Ulipristalacetat um das 2,2-fache, entsprechend einer ungefähr 10-fachen Verringerung der Exposition zu Ulipristalacetat. Die gleichzeitige Gabe von Ulipristalacetat und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Primidon, Johanniskraut, Efavirenz, Nevirapin, Langzeiteinnahme von Ritonavir) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen beeinflussen

Die Gabe von Ulipristalacetat (10 mg Tablette) zusammen mit dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol (20 mg täglich für 6 Tage) führte zu einem ungefähr 65 % niedrigerem mittleren C_{max} , einem verzögerten T_{max} (Medianwert von 0,75 Stunden zu 1,0 Stunden) und einer um 13 % erhöhten, mittleren AUC. Es wird nicht davon ausgegangen, dass diese Wirkung von Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, für die tägliche Gabe der Ulipristalacetat-Tabletten von klinischer Bedeutung ist.

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Ulipristalacetat:

Hormonelle Empfängnisverhütung

Ulipristalacetat kann die Wirkung von hormonellen empfängnisverhütenden Arzneimitteln (Gestagen allein, Gestagen-freisetzende Systeme oder orale Kombinationskontrazeptiva) und Gestagen, das aus anderen Gründen gegeben wurde, stören. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Gestagenen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Arzneimittel, die Gestagene enthalten, sollten bis zu 12 Tage nach der Einstellung der Ulipristalacetat-Behandlung nicht eingenommen werden.

P-gp-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Ulipristalacetat in klinisch relevanten Konzentrationen in der Darmwand während der Aufnahme ein P-gp-Hemmer sein könnte. Die gleichzeitige Gabe von Ulipristalacetat und einem P-gp-Substrat wurde nicht untersucht, daher kann eine Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden. *In vivo* erzielte Resultate zeigen, dass Ulipristalacetat (bei Gabe einer 10 mg Tablette) 1,5 Stunden vor Gabe des P-gp-Substrats Fexofenadin (60 mg) keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Fexofenadin hat. Es wird daher empfohlen, dass die gleichzeitige Gabe von Ulipristalacetat und P-gp-Substraten (z. B. Dabigatranetexilat, Digoxin, Fexofenadin) in Abständen von mindestens 1,5 Stunden erfolgt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Frauen

Es ist wahrscheinlich, dass Ulipristalacetat eine negative Wirkung auf pure Gestagen-Pillen, Gestagen-freisetzende Systeme oder orale Kombinationskontrazeptiva hat. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Gabe nicht empfohlen. Obwohl die Mehrheit der Frauen, die eine therapeutische Dosis an Ulipristalacetat einnehmen, eine Anovulation haben, wird eine nicht hormonelle Methode der Empfängnisverhütung für die Dauer der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Ulipristalacetat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es gibt keine oder nur geringe Daten über die Verwendung von Ulipristalacetat bei schwangeren Frauen.

Obwohl kein teratogenes Potenzial festgestellt wurde, sind die tierexperimentellen Daten in Bezug auf die Reproduktionstoxizität nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Verfügbare toxikologische Daten bei Tieren haben eine Ausscheidung von Ulipristalacetat über die Milch gezeigt (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.3). Ulipristalacetat wird beim Menschen über die Muttermilch ausgeschieden. Eine Auswirkung auf Neugeborene/Kleinkinder wurde nicht untersucht. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Ulipristalacetat ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Fertilität

Eine Mehrheit der Frauen, die eine therapeutische Dosis von Ulipristalacetat bekommen, hat eine Anovulation; die Fruchtbarkeitswerte während der Einnahme von mehreren Dosen Ulipristalacetat wurden jedoch nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ulipristalacetat hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da nach der Einnahme von Ulipristalacetat leichter Schwindel beobachtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ulipristalacetat wurde bei 1.053 Frauen mit Gebärmutter-Myomen bewertet, die während Phase-III-Studien mit 5 mg oder 10 mg Ulipristalacetat behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung bei den klinischen Versuchen war Amenorrhoe (79,2 %), was als wünschenswertes Ergebnis für die Patientin angesehen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung waren Hitzewallungen. Die überwiegende Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht und mittelmäßig (95,0 %), führten nicht zum Absetzen des Arzneimittels (98,0 %) und klangen spontan wieder ab.

Unter diesen 1.053 Frauen wurde die Sicherheit von wiederholten intermittierenden Behandlungsintervallen (jeweils auf 3 Monate beschränkt) bei 551 Frauen mit Gebärmutter-Myomen untersucht, die mit 5 oder 10 mg Ulipristalacetat in zwei Phase-III-Studien behandelt wurden (einschließlich 446 Frauen, die vier intermittierenden Behandlungsintervallen unterzogen wurden, von denen 53 acht intermittierenden Behandlungsintervallen unterzogen wurden). Es zeigte sich ein Sicherheitsprofil, das dem bei einem Behandlungsintervall ähnelte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Basierend auf den Daten, die in vier Phase-III-Studien von Patientinnen mit Gebärmutter-Myomen, die für 3 Monate behandelt wurden, gesammelt wurden, traten die folgenden Nebenwirkungen auf. Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen während Behandlungsintervall 1				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüber- empfindlichkeit*		
Psychiatrische Erkrankungen			Angst Stimmungsschwank ungen		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*	Schwindelgefühl		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Bauchschmerzen Übelkeit	Trockener Mund Obstipation	Verdauungs- störungen Flatulenz	
Leber- und Gallenerkrankunge n					Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Akne	Alopezie** Trockene Haut Hyperhidrose		Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen		Muskelschmerzen	Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhoe Endometriale Verdickung*	Hitzewallungen* Unterbauchschme- rzen Ovarialzyste* Schmerz / Druck- empfindlichkeit der Brüste	Gebärmutter- blutungen* Metrorrhagie Scheidenausfluss Beschwerden der Brust	Rupturierte Ovarialzyste* Anschwellen der Brust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Ödem Asthenie		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhter Blutcholesterinspie- gel Erhöhter Triglyceridspiegel		

* siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

** Der wörtliche Begriff für leichten Haarausfall wurde mit dem Begriff „Alopezie“ kodiert.

Bei wiederholten Behandlungsintervallen traten Nebenwirkungen insgesamt seltener auf als während des ersten Behandlungsintervalls. Dabei trat jede Nebenwirkung seltener auf oder war weiter derselben Häufigkeitskategorie zuzuordnen (mit Ausnahme von Verdauungsstörungen, die in Behandlungsintervall 3 basierend auf dem Auftreten bei einer Patientin der Kategorie „Gelegentlich“ zugeordnet wurden).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Endometriale Verdickung

Bei 10-15 % der Patientinnen wurde mit Ulipristalacetat zum Ende des ersten 3-monatigen Behandlungsintervalls eine Verdickung des Endometriums (> 16 mm per Ultraschall oder MRT zum Ende der Behandlung) beobachtet. In wiederholten Behandlungsintervallen wurde seltener eine Verdickung des Endometriums festgestellt (4,9 % und 3,5 % der Patientinnen zum Ende des zweiten bzw. vierten Behandlungsintervalls). Die Verdickung des Endometriums ging nach Ende der Behandlung und mit Wiedereinsetzen der Menstruation zurück.

Darüber hinaus werden reversible Veränderungen an der Gebärmutterinnenwand als PAEC bezeichnet und unterscheiden sich von der endometrialen Hyperplasie. Wenn Hysterektomie- oder endometriale Proben zur histologischen Analyse geschickt werden, sollte der Pathologe informiert werden, dass die Patientin Ulipristalacetat eingenommen hat (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Hitzewallungen

Hitzewallungen wurden von 8,1 % der Patientinnen gemeldet, aber die Raten wichen zwischen den Studien voneinander ab. In der Kontrollstudie mit Vergleichspräparat lagen die Raten bei 24 % (10,5 % mäßig oder schwer) bei Patientinnen, die mit Ulipristalacetat behandelt wurden und bei 60,4 % (39,6 % mäßig oder schwer) bei Patientinnen, die mit Leuprorelin behandelt wurden. In der placebokontrollierten Studie lag die Rate der Hitzewallungen bei 1,0 % für Ulipristalacetat und 0 % für Placebo. Im ersten 3-monatigen Behandlungsintervall der beiden Phase-III-Langzeit-Studien betrug die Häufigkeit von Hitzewallungen für Ulipristalacetat 5,3 % bzw. 5,8 %.

Arzneimittelüberempfindlichkeit

Symptome einer Arzneimittelüberempfindlichkeit (z. B. generalisierte Ödeme, Pruritus, Ausschlag, Schwellung des Gesichts oder Urtikaria) wurden von 0,4 % der Patientinnen in Phase-III-Studien angegeben.

Kopfschmerzen

Leichte oder mäßige Kopfschmerzen wurden von 5,8 % der Patientinnen angegeben.

Ovarialzyste

Funktionale Ovarialzysten wurden bei 1,0 % der Patientinnen während und nach der Behandlung beobachtet. In den meisten Fällen verschwanden diese von selbst innerhalb weniger Wochen.

Gebärmutterblutungen

Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen aufgrund von Gebärmutter-Myomen laufen Gefahr übermäßig stark zu bluten, so dass ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein kann. Es wurden vereinzelte Fälle während der Behandlung mit Ulipristalacetat oder 2-3 Monate nach der Behandlung mit Ulipristalacetat gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Ulipristalacetat liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Einzeldosen von bis zu 200 mg und Tagesdosen von 50 mg über 10 Tage wurden einer begrenzten Anzahl von Probandinnen gegeben, ohne dass es zu schwer verlaufenden oder schwerwiegenden Nebenwirkungen kam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Progesteronrezeptor-Modulatoren. ATC-Code: G03XB02.

Ulipristalacetat ist ein oral wirksamer, synthetischer, selektiver Progesteronrezeptor-Modulator (SPRM), gekennzeichnet durch einen gewebespezifischen partiellen Progesteron-Antagonisten-Effekt.

Wirkmechanismus

Ulipristalacetat übt einen direkten Effekt auf das Endometrium aus.

Ulipristalacetat übt einen direkten Effekt auf die Myome aus und reduziert deren Größe durch die Hemmung der Zellteilung und die Auslösung einer Apoptose.

Pharmakodynamische Wirkungen

Endometrium

Wenn die tägliche Gabe einer 5 mg Dosis während des Menstruationszyklus begonnen wird, vollenden die meisten Testpersonen (einschließlich Patientinnen mit Myomen) ihre erste Menstruation, werden im Anschluss daran jedoch nicht erneut menstruieren, bevor die Behandlung beendet wird. Nach der Unterbrechung der Behandlung mit Ulipristalacetat kehrt der Menstruationszyklus für gewöhnlich innerhalb von 4 Wochen in den Normalzustand zurück.

Der direkte Effekt auf das Endometrium führt zu klassenspezifischen histologischen Veränderungen, die PAEC genannt werden. Für gewöhnlich ist das histologische Erscheinungsbild ein inaktives und schwach proliferierendes Epithel mit einer Asymmetrie des stromalen und epithelialen Wachstums, das zu auffälligen zystisch erweiterten Drüsen mit einem gleichzeitig epithelialen Effekt von Östrogen (mitotisch) und Gestagen (sekretorisch) führt. Ein solches Muster wurde bei ungefähr 60 % der Patientinnen beobachtet, die 3 Monate mit Ulipristalacetat behandelt wurden. Diese Veränderungen sind nach der Beendigung der Behandlung reversibel. Diese Veränderungen sollten nicht mit einer Hyperplasie des Endometriums verwechselt werden.

Ungefähr 5 % der Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter, die schwere Menstruationsblutungen erleben, haben eine Dicke des Endometriums von mehr als 16 mm. Bei ungefähr 10-15 % der Patientinnen, die mit Ulipristalacetat behandelt werden, kann sich die Dicke des Endometriums während des ersten 3-monatigen Behandlungsintervalls erhöhen (> 16 mm). Bei wiederholten Behandlungsintervallen wurde eine Verdickung des Endometriums seltener festgestellt (4,9 % der Patientinnen nach dem zweiten Behandlungsintervall und 3,5 % nach dem vierten Behandlungsintervall). Diese Verdickung geht nach der Einstellung der Behandlung und der Rückkehr der Menstruation zurück. Sollte die Dicke des Endometriums auch nach Wiedereinsetzen der Menstruation während der Behandlungspausen oder nach 3 Monaten nach Ende der Behandlung fortbestehen, sollte dies gemäß der herkömmlichen klinischen Vorgehensweise untersucht werden, um mögliche andere Grunderkrankungen auszuschließen.

Hypophyse

Eine tägliche Dosis von Ulipristalacetat 5 mg hemmt den Eisprung bei der Mehrheit der Patientinnen, was an gleichbleibenden Progesteron-Werten von ungefähr 0,3 ng/ml zu erkennen ist.

Eine tägliche Dosis von Ulipristalacetat 5 mg sorgt für eine partielle Unterdrückung der FSH-Werte. Die Östradiol-Werte im Serum bleiben jedoch bei der Mehrheit der Patientinnen im mittleren folliculären Bereich und ähneln den Werten von Patientinnen, die Placebo erhalten haben.

Ulipristalacetat hat keine Auswirkung auf die Serumwerte von TSH, ACTH oder Prolaktin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Präoperative Einnahme:

Die Wirkung von fixen Dosen von Ulipristalacetat mit 5 mg und 10 mg einmal täglich wurde in zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien über einen Zeitraum von 13 Wochen an Patientinnen mit sehr starken Menstruationsblutungen aufgrund von Gebärmutter-Myomen getestet. Die Studie 1 war doppelblind und placebokontrolliert. Die Patientinnen für diese Studie mussten zu Studienbeginn eine Anämie aufweisen (Hb < 10,2 g/dl) und alle Patientinnen bekamen zusätzlich zu der Studienmedikation eine orale Dosis an Eisen 80 mg Fe⁺⁺. Die Studie 2 enthielt das Vergleichspräparat, Leuprorelin 3,75 mg, das einmal pro Monat per Injektion intramuskulär verabreicht wurde. In der Studie 2 wurde eine Double-Dummy-Methode verwendet, um die Blindheit der Studie zu gewährleisten. In beiden Studien wurde der menstruale Blutverlust anhand eines grafischen Blutungsbewertungsdiagramms (PBAC) beurteilt. Ein PBAC >100 innerhalb der ersten 8 Tage der Periode wird als starker menstrualer Blutverlust angesehen.

In der Studie 1 wurde ein statistisch relevanter Unterschied in der Reduktion des menstrualen Blutverlusts zugunsten der Patientinnen festgestellt, die mit Ulipristalacetat behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen, die mit Placebos behandelt wurden (siehe Tabelle 1 unten). Bei den mit Ulipristalacetat behandelten Patientinnen kam es zu einer deutlich schnelleren und wirkungsvolleren Verbesserung der Anämie als nur mit Eisen alleine. Gleichzeitig wiesen die mit Ulipristalacetat behandelten Patientinnen auch eine deutlichere Reduzierung der Größe der Myome auf, was per MRT festgestellt werden konnte.

In Studie 2 war die Reduzierung des menstrualen Blutverlusts vergleichbar für Patientinnen, die mit Ulipristalacetat und mit Gonadotropin-freisetzenden Hormon-Analogen (Leuprorelin) behandelt wurden. Bei den meisten Patientinnen, die mit Ulipristalacetat behandelt wurden, setzte die Blutung innerhalb der ersten Woche der Behandlung aus (Amenorrhoe).

Die Größe der drei größten Myome wurde am Ende der Behandlung (Woche 13) per Ultraschall bestimmt und bei Patientinnen, bei denen keine Hysterektomie oder Myomektomie durchgeführt wurde, für weitere 25 Wochen ohne Behandlung beobachtet. Die Reduzierung der Myomen-Größe blieb im Allgemeinen während dieser Kontrollzeit unverändert für Patientinnen, die ursprünglich mit Ulipristalacetat behandelt wurden, während bei Patientinnen, die mit Leuprorelin behandelt wurden, ein erneutes Wachstum auftrat.

Tabelle 1: Ergebnisse der primären und ausgewählten sekundären Wirkungsbewertungen der Phase-III-Studien

Parameter	Studie 1			Studie 2		
	Placebo N = 48	Ulipristal- acetat 5 mg/Tag N = 95	Ulipristal- acetat 10 mg/Tag N = 94	Leuprorelin 3,75 mg/ Monat N = 93	Ulipristal- acetat 5 mg/Tag N = 93	Ulipristal- acetat 10 mg/Tag N = 95
Menstruations- blutung						
Medianwert PBAC vor Behandlungs- beginn	376	386	330	297	286	271
Medianwert Veränderung in Woche 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Patientinnen mit Amenorrhoe in Woche 13	3 (6,3 %)	69 (73,4 %)¹	76 (81,7 %)²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Patientinnen mit jetzt normaler Menstruations- blutung (PBAC < 75) in Woche 13	9 (18,8 %)	86 (91,5 %)¹	86 (92,5 %)¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Medianwert Veränderung des Myom-Volumens vom Wert vor Behandlungs- beginn bis Woche 13 ^a	+3,0 %	-21,2 %³	-12,3 %⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a In der Studie 1 wurde die Veränderung des gesamten Myom-Volumens vom Wert vor Behandlungsbeginn per MRT gemessen. In Studie 2 wurde die Veränderung des Volumens der drei größten Myome per Ultraschall gemessen. Fett gedruckte Werte in schattierten Feldern weisen auf einen erheblichen Unterschied zwischen Ulipristalacetat im Vergleich zur Kontrollgruppe hin. Diese waren stets zugunsten von Ulipristalacetat.

P-Werte: ¹ ≤0,001; ² = 0,037; ³ ≤0,002; ⁴ ≤0,006.

Wiederholte Intervall-Behandlungen:

Die Wirkung von fixen Dosen Ulipristalacetat 5 mg oder 10 mg einmal täglich in wiederholten Behandlungsintervallen wurde in zwei Phase-III-Studien getestet, bei denen bis zu 4 intermittierende 3-monatige Behandlungsintervalle bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen aufgrund von Gebärmutter-Myomen ausgewertet wurden. Studie 3 war eine offene Studie zur Auswertung von Ulipristalacetat 10 mg, bei der jeder 3-monatigen Behandlung eine doppelblinde 10-tägige Behandlung mit Gestagen oder Placebo folgte. Studie 4 war eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der Ulipristalacetat 5 oder 10 mg ausgewertet wurde.

Die Studien 3 und 4 zeigten eine Wirkung bei der Kontrolle der durch Gebärmutter-Myome verursachten Symptome (z. B. Gebärmutterblutungen) und der Reduzierung der Myom-Größe nach 2 bzw. 4 Behandlungsintervallen.

In Studie 3 blieb die Behandlungswirkung bei wiederholter intermittierender Behandlung (4 Behandlungsintervalle mit 10 mg einmal täglich) über mehr als 18 Monate erhalten. Bei 89,7 % der Patientinnen kam es am Ende des Behandlungsintervalls 4 zur Amenorrhoe.

In Studie 4 kam es am Ende beider Behandlungsintervalle 1 und 2 zusammen (Dosis von 5 mg bzw. 10 mg) bei 61,9 % und 72,7 % ($p = 0,037$) der Patientinnen zur Amenorrhoe. Bei 48,7 % bzw. 60,5 % ($p = 0,027$) kam es am Ende aller vier Behandlungsintervalle zusammen (Dosis von 5 mg bzw. 10 mg)

zur Amenorrhoe. Am Ende des Behandlungsintervalls 4 wurde bei 158 (69,6 %) bzw. 164 (74,5 %) Patientinnen, denen eine Dosis von 5 mg bzw. 10 mg verabreicht wurde, Amenorrhoe festgestellt ($p = 0,290$).

Tabelle 2: Ergebnisse der primären und ausgewählten sekundären Wirkungsbewertungen der langfristigen Phase-III-Studien

Parameter	Nach Behandlungsintervall 2 (zweimal 3 Monate Behandlung)			Nach Behandlungsintervall 4 (viermal 3 Monate Behandlung)		
	Studie 3 ^a	Studie 4		Studie 3	Studie 4	
Patientinnen, die das Behandlungsintervall 2 oder 4 beginnen	10 mg/Tag N = 132	5 mg/Tag N = 213	10 mg/Tag N = 207	10 mg/Tag N = 107	5 mg/Tag N = 178	10 mg/Tag N = 176
Patientinnen mit Amenorrhoe ^{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 %)
Patientinnen mit kontrollierter Blutung ^{b,c,d}	NA	N = 199	N = 191	NA	N = 202	N = 192
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)		148 (73,3 %)	144 (75,0 %)
Myom-Volumen vom Wert vor Behandlungsbeginn	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

^a Die Bewertung des Behandlungsintervalls 2 entspricht dem Behandlungsintervall 2 plus einer Menstruationsblutung.

^b Patientinnen mit fehlenden Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

^c N und % umfassen aus der Studie ausgeschiedene Patientinnen

^d Kontrollierte Blutung wurde definiert als keine Episode schwerer Blutungen und einer Blutung von maximal 8 Tagen (Tage mit Schmierblutung nicht eingeschlossen) während der letzten 2 Monate eines Behandlungsintervalls.

In allen Phase-III-Studien, einschließlich der Studien zur wiederholten Intervall-Behandlung, wurden ausgehend von 789 Patientinnen anhand von hinreichenden Biopsien insgesamt 7 Fälle von Hyperplasie festgestellt (0,89 %). Bei der großen Mehrheit nahm das Endometrium nach Wiedereinsetzen der Menstruation während der Behandlungspause spontan wieder die normale Gestalt an. Bei den wiederholten Behandlungsintervallen kam es nicht vermehrt zur Hyperplasie (einschließlich Daten von 340 Frauen, die bis zu 4 Behandlungsintervalle mit 5 oder 10 mg Ulipristalacetat erhielten, und begrenzten Daten von 43 Frauen, die bis zu 8 Behandlungsintervalle mit 10 mg Ulipristalacetat erhielten). Die festgestellte Häufigkeit ist im Einklang mit den Testgruppen und der in der Literatur dokumentierten Prävalenz bei symptomatischen prämenopausalen Frauen dieser Altersgruppe (Durchschnitt 40 Jahre).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Esmya eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Leiomyomen der Gebärmutter gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe einer einzelnen 5 oder 10 mg Dosis wird Ulipristalacetat rasch resorbiert. Der Wert C_{max} von $23,5 \pm 14,2$ ng/ml und $50,0 \pm 34,4$ ng/ml tritt ungefähr 1 Stunde nach der Aufnahme auf und mit einer $AUC_{0-\infty}$ von $61,3 \pm 31,7$ ng*h/ml oder entsprechend $134,0 \pm 83,8$ ng*h/ml. Ulipristalacetat wird schnell in einen pharmakologisch aktiven Metabolit umgewandelt, mit einem Wert C_{max} von

9,0 ± 4,4 ng/ml und 20,6 ± 10,9 ng/ml, der ebenfalls ungefähr 1 Stunde nach der Aufnahme auftritt und mit einem Wert AUC_{0-∞} von 26,0 ± 12,0 ng*h/ml und entsprechend 63,6 ± 30,1 ng*h/ml. Bei Einnahme von Ulipristalacetat (30 mg Tablette) zusammen mit einem fettreichen Frühstück war der durchschnittliche Wert C_{max} um 45 % vermindert und der Mittelwert der T_{max} verzögert (Medianwert von 0,75 auf 3 Stunden), während der mittlere Wert AUC_{0-∞} um 25 % höher lag als bei der Nüchtereinnahme. Ähnliche Ergebnisse wurden für den pharmakologisch wirksamen, mono-N-demethylierten Metaboliten ermittelt. Dieser kinetische Effekt von Nahrungsmitteln wird nicht als klinisch relevant für die tägliche Gabe von Ulipristalacetat-Tabletten angesehen.

Verteilung

Ulipristalacetat liegt weitgehend (>98 %) gebunden an Plasmaproteine wie Albumin, saures Alpha-1-Glycoprotein, Lipoprotein mit hoher Dichte und Lipoprotein mit geringer Dichte vor.

Ulipristalacetat und sein aktiver mono-N-demethylierter Metabolit werden über die Muttermilch mit einem mittleren AUCt-Milch/Plasma-Verhältnis von 0,74 ± 0,32 für Ulipristalacetat ausgeschieden.

Biotransformation/Elimination

Ulipristalacetat kann in die entsprechenden mono-N-demethylierten und im Anschluss daran in die di-N-demethylierten Metaboliten umgewandelt werden. Die *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass dies überwiegend von der Cytochrom P450 3A4 Isoform (CYP3A4) gesteuert wird. Der Hauptausscheidungsweg ist über den Stuhl, und weniger als 10 % wird über den Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von Ulipristalacetat im Plasma wird nach einer Einzeldosis von 5 oder 10 mg auf ungefähr 38 Stunden geschätzt, die mittlere orale Clearance (Cl/F) auf ungefähr 100 l/h.

Die *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Ulipristalacetat und der entsprechende aktive Metabolit CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 nicht hemmen oder CYP1A2 bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht induzieren. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass die Gabe von Ulipristalacetat die Clearance von Arzneimitteln verändert, die von diesen Enzymen verstoffwechselt werden.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Ulipristalacetat und der entsprechende aktive Metabolit keine P-gp-Substrate (ABCB1) sind.

Besondere Patientengruppen

Bei Frauen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ulipristalacetat durchgeführt. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass eine eingeschränkte Leberfunktion die Ausscheidung von Ulipristalacetat beeinflusst und somit die Expositionszeit verlängert. Esmya ist kontraindiziert bei Patientinnen mit Lebererkrankungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die meisten Ergebnisse der allgemeinen Toxizitätsstudien waren auf die Wirkung auf Progesteronrezeptoren (und in höheren Konzentrationen auf Glucocorticoidrezeptoren) zurückzuführen. Antiprogesteronwirkungen traten bei einer der therapeutischen Anwendung vergleichbaren Exposition auf. Bei einer 39-wöchigen Studie an Makakenaffen wurden histologische Veränderungen, die PAEC ähnlich waren, bei geringen Dosen festgestellt.

Aufgrund seines pharmakologischen Wirkungsmechanismus wirkt Ulipristalacetat embryoletal bei Ratten, Kaninchen (in wiederholten Dosen über 1 mg/kg), Meerschweinchen und Affen. Die Sicherheit in Bezug auf menschliche Embryonen ist nicht bekannt. Bei Dosierungen, die ausreichend niedrig für

eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft waren, wurden in den tierexperimentellen Studien keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

Fortpflanzungsstudien, die bei Ratten mit Dosierungen durchgeführt wurden, die zur gleichen Exposition wie die menschliche Dosierung führten, lieferten keine Hinweise auf beeinträchtigte Fruchtbarkeit aufgrund von Ulipristalacetat bei den behandelten Tieren oder dem Nachwuchs der behandelten Weibchen.

Studien zur Kanzerogenität (bei Ratten und Mäusen) zeigten, dass Ulipristalacetat nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Al/PVC/PE/PVDC oder Al/PVC/PVDC.
Packung mit 28, 30 und 84 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23 Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

TT.MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Cenexi
17, Rue de Pontoise
F-95520 Osny
Frankreich

Gedeon Richter Plc,
H-1103 Budapest
Gyömrői út 19-21
Ungarn

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchzuführen.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung des Arzneimittels in den einzelnen Mitgliedsstaaten, wird der Inhaber der Genehmigung den Inhalt und das Format des Informationsmaterials mit der verantwortlichen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung muss sicherstellen, dass alle Esmya verschreibenden Stellen und Pathologen, die Proben von mit Esmya behandelten Patienten untersuchen, sowie mit Esmya behandelte Patientinnen zum Zeitpunkt der Markteinführung sowie danach, das Informationsmaterial erhalten.

Das Informationsmaterial muss folgendes umfassen:

- Informationsmaterial für verschreibende Stellen (Gynäkologen), mit folgendem Inhalt:
 - Anschreiben
 - Fachinformation
 - Merkblatt für Ärzte zum Verschreiben von Esmya
- Informationsmaterial für Pathologen mit folgendem Inhalt:
 - Merkblatt für Pathologen
 - USB-Stick oder CD-ROM mit Abbildungen von digitalen Proben (digitale Bibliothek mit Abbildungen in hoher Auflösung)
 - Fachinformation
- Informationsmaterial für Patientinnen mit folgendem Inhalt:
 - Patientenkarte

Das Informationsmaterial soll die folgenden Hauptelemente umfassen:

Merkblatt für Ärzte zum Verschreiben

- detaillierte Empfehlungen für die Behandlung von endometrialer Verdickung
- Erinnerung an die Wirkung von Ulipristalacetat auf das Endometrium
- die Notwendigkeit den Pathologen über die Behandlung der Patientin mit Esmya zu informieren, wenn Biopsie- / chirurgische Proben zur Untersuchung geschickt werden
- Indikationen
- Dosierung: Tablette mit 5 mg, die einmal täglich für Behandlungsintervalle von je bis zu 3 Monaten eingenommen werden muss. Eine Behandlung sollte nur bei Einsetzen der Menstruation eingeleitet werden: Das erste Behandlungsintervall sollte während der ersten Menstruationswoche begonnen werden. Die wiederholte Behandlung sollte frühestens während der ersten Woche der zweiten Menstruation nach Abschluss des vorhergehenden Behandlungsintervalls begonnen werden. Der behandelnde Arzt sollte die Patientin über die Notwendigkeit von Behandlungspausen aufklären.
- die Gegenanzeigen bei Schwangerschaft und in der Stillzeit; genitale Blutung unbekannter Ätiologie oder aus anderen Gründen als Gebärmuttermyomen, ebenso wie Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Eierstock- oder Brustkrebs sowie eine zugrunde liegende Lebererkrankung
- das Fehlen von Sicherheitsdaten für die Gebärmutterschleimhaut bei anhaltender Behandlung von mehr als 3 Monaten
- die Notwendigkeit, eine anhaltende endometriale Verdickung nach der Einstellung der Behandlung und nach Rückkehr der Menstruation gemäß den üblichen klinischen Methoden zu untersuchen, um andere Begleiterkrankungen auszuschließen.
- Empfehlung einer regelmäßigen Untersuchung zur Beobachtung des Endometriums im Falle von mehreren aufeinander folgenden Behandlungsintervallen. Dies beinhaltet einen jährlichen Ultraschall nach Wiedereinsetzen der Menstruation während eines behandlungsfreien Zeitraums. Wird eine anhaltende Verdickung des Endometriums festgestellt, die nach dem Wiedereinsetzen der Menstruation während der Behandlungspausen oder länger als 3 Monate nach dem Ende der Behandlung anhält, und / oder ein verändertes Blutungsmuster festgestellt, sollte eine Untersuchung einschließlich einer Endometriumbiopsie durchgeführt werden, um andere Grunderkrankungen, darunter einen malignen Tumor im Endometrium, auszuschließen.

- Vor der Einleitung der Behandlung und vor jedem neuen Behandlungsintervall sind Leberfunktionstests durchzuführen.
- Patientinnen, bei denen die Alaninaminotransferase(ALT) oder die Aspartataminotransferase (AST) den oberen Normwert um mehr als das Zweifache übersteigt (isoliert oder in Kombination mit einem Bilirubinwert, der den oberen Normwert um mehr als das Zweifache übersteigt (Bilirubin > 2 x ULN)), dürfen nicht behandelt werden.
- Während der ersten beiden Behandlungsintervalle muss die Leberfunktion monatlich überwacht werden, und anschließend, wenn dies klinisch angezeigt ist.
- Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die ALT- oder AST-Werte der Patientin auf mehr als das Dreifache des oberen Normwerts ansteigen.
- Sofern eine Patientin während der Behandlung Anzeichen oder Symptome zeigt, die auf einen Leberschaden hinweisen könnten, muss die Behandlung abgebrochen, die Patientin sofort untersucht und ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.
- Darüber hinaus sollte 2-4 Wochen nach Abschluss der Behandlung die Leberfunktion überprüft werden.

Informationsmaterial für Pathologen

- Hauptauswirkungen von Esmya auf endometriale Veränderungen in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Modulatoren (PAEC) sowie deren Unterschied zu unopponiertem Östrogen.
- die unterschiedlichen Diagnosen zwischen PAEC, unopponiertem Östrogen und endometrialer Hyperplasie.

Patientenkarte

- informiert die Patientinnen über potenzielle die Leber betreffende Nebenwirkungen, die durch die Anwendung von Esmya verursacht werden könnten.
- informiert die Patientinnen über die Notwendigkeit, ihrem Arzt alle eventuellen Leberprobleme mitzuteilen.
- informiert die Patientinnen, dass Esmya bei Leberproblemen nicht eingenommen werden darf.
- informiert die Patientinnen über die Notwendigkeit, dass die Leberfunktion vor jedem Behandlungsintervall, monatlich während der Behandlung und einige Wochen nach Abschluss der Behandlung überprüft werden muss.
- informiert die Patientinnen über Symptome und Anzeichen eines eventuellen Leberschadens, sodass sie wissen, in welchen Situationen sie die Behandlung abbrechen und sich unverzüglich an einen Arzt wenden müssen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esmya 5 mg Tabletten
Ulipristalacetat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten
30 Tabletten
84 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNSHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNSHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esmya

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esmya 5 mg Tabletten
Ulipristalacetat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gedeon Richter

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ESMYA 5 mg TABLETTEN

PATIENTENKARTE

WAS SIE VOR DER ANWENDUNG WISSEN MÜSSEN

Esmya kann Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jeder Patientin auftreten. Eine mögliche Nebenwirkung ist eine schwere Leberschädigung.

Diese Karte informiert Sie darüber, welche Bluttests während Ihrer Behandlung durchgeführt werden, und was Sie tun müssen, wenn Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber auftreten.

Nehmen Sie Esmya nicht ein, wenn Sie Leberprobleme haben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie wissen, dass Sie Leberprobleme haben oder wenn Sie Zweifel hinsichtlich des Zustands Ihrer Leber haben.

WAS SIE WÄHREND UND NACH IHRER BEHANDLUNG TUN MÜSSEN

Regelmäßige Bluttests durchführen lassen

Vor Beginn jedes Behandlungsintervalls müssen Bluttests durchgeführt werden, um die Funktion Ihrer Leber zu überprüfen. Aufgrund der Testergebnisse wird Ihr Arzt dann entscheiden, ob die Behandlung mit Esmya für Sie geeignet ist.

Während der Behandlung mit Esmya wird Ihr Arzt regelmäßig Bluttests zur Überprüfung der Leberfunktion durchführen. Diese Tests müssen einmal monatlich sowie einige Wochen nach Abschluss der Behandlung durchgeführt werden (siehe nachstehenden Zeitplan). Diese Bluttests informieren Ihren Arzt über die Funktion Ihrer Leber und sind unerlässlich bei der Überwachung Ihrer Behandlung.

DIE NACHSTEHENDE TABELLE HILFT IHNEN, IHRE BLUTTESTS ZU VERFOLGEN:

	DATUM
1. TEST (vor Behandlungsbeginn)	
Beginn der Behandlung	
2. TEST (4 Wochen nach Behandlungsbeginn)	
3. TEST (8 Wochen nach Behandlungsbeginn)	
4. TEST (12 Wochen nach Behandlungsbeginn)	
5. TEST (2-4 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit Esmya)	

ANZEICHEN UND SYMPTOME EVENTUELLER LEBERPROBLEME

Brechen Sie die Behandlung ab und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eins der folgenden Anzeichen oder Symptome beobachten:

- Erschöpfung, starke Müdigkeit
- gelbe Haut/Augen
- Dunkelfärbung des Urins

- Schmerzen im rechten Oberbauch
- Juckreiz
- Übelkeit
- Erbrechen

Der Arzt muss Ihre Leber sofort überprüfen und entscheiden, ob Sie die Behandlung fortsetzen können.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Esmya 5 mg Tabletten Ulipristalacetat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Esmya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Esmya beachten?
3. Wie ist Esmya einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Esmya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Esmya und wofür wird es angewendet?

Esmya enthält den aktiven Wirkstoff Ulipristalacetat. Es wird zur Behandlung von mittleren bis starken Symptomen von Gebärmutter-Myomen eingesetzt, welche gutartige Geschwülste in der Gebärmutter (Uterus) sind.

Esmya wird bei erwachsenen Frauen (über 18 Jahre) bis zum Erreichen der Menopause verwendet.

Bei einigen Frauen können Gebärmutter-Myome zu schweren Menstruationsblutungen (Ihre „Periode“) und Unterbauchschmerzen (Unbehagen im Bauch) führen und Druck auf andere Organe ausüben.

Dieses Arzneimittel wirkt durch die Beeinträchtigung der Aktivität des Progesterons, einem natürlich vorkommenden Hormon im menschlichen Körper. Es wird entweder vor einer Myom-Operation oder für die langfristige Behandlung der Myome zur Reduzierung ihrer Größe, zur Reduzierung oder zum Stoppen der Blutung und zur Erhöhung der Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen eingenommen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Esmya beachten?

Es sollte Ihnen bewusst sein, dass die meisten Frauen während der Behandlung sowie für einige Wochen im Anschluss daran keine Menstruationsblutung (Periode) haben.

Esmya darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ulipristalacetat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine zugrunde liegende Lebererkrankung haben.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.
- wenn Sie Blutungen aus der Scheide haben, die nicht durch Gebärmutter-Myome ausgelöst sind.
- wenn Sie Krebs in Ihrer Gebärmutter (Uterus), der Zervix (Gebärmutterhals), dem Eierstock oder der Brust haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bevor Sie die Behandlung mit Esmya beginnen, werden Bluttests durchgeführt, um festzustellen, wie gut Ihre Leber funktioniert. In Abhängigkeit vom Testergebnis wird Ihr Arzt dann entscheiden, ob die Behandlung mit Esmya für Sie geeignet ist. Diese Tests werden während der ersten beiden Behandlungsintervalle monatlich wiederholt. Bei den weiteren Behandlungsintervallen wird Ihre Leber einmal vor Beginn jedes neuen Behandlungsintervalls und bei Auftreten mindestens eines der nachfolgend beschriebenen Symptome überprüft. Darüber hinaus sollte 2-4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine weitere Untersuchung der Leber durchgeführt werden.
Sollten Sie während der Behandlung Anzeichen für eine Lebererkrankung wie Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, starke Müdigkeit, Gelbsucht (Gelbfärbung der Augen oder der Haut), dunkler Urin, Juckreiz oder Schmerzen im Oberbauch feststellen, brechen Sie die Behandlung ab und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, der ihre Leberfunktion prüft und entscheidet, ob Sie die Behandlung fortsetzen können.
- Wenn Sie im Moment eine hormonelle Empfängnisverhütung (zum Beispiel Antibabypille) (siehe „Einnahme von Esmya mit anderen Arzneimitteln“) verwenden, sollten Sie während der Behandlungsdauer mit Esmya auf alternative, zuverlässige Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung (z. B. Kondome) zurückgreifen.
- Wenn Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben, müssen Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor der Einnahme von Esmya darüber informieren.
- Wenn Sie an schwerem Asthma leiden, kann die Behandlung mit Esmya für Sie nicht geeignet sein. Sie sollten das mit Ihrem Arzt besprechen.

Die Behandlung mit Esmya führt für gewöhnlich zu einer erheblichen Reduzierung oder sogar einem Aussetzen Ihrer Menstruationsblutung (Ihrer „Periode“) innerhalb der ersten 10 Tage der Behandlung. Sollten Sie jedoch auch weiterhin starke Blutungen haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Ihre Periode sollte im Allgemeinen innerhalb von 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Esmya wieder einsetzen.

Die Gebärmutter Schleimhaut könnte sich als Folge der Einnahme von Esmya verdicken oder anschwellen. Diese Veränderungen normalisieren sich nach Absetzen der Behandlung und dem erneuten Einsetzen Ihrer Periode.

Kinder und Jugendliche

Esmya sollte nicht von Kindern unter 18 Jahre eingenommen werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Ulipristalacetat in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurden.

Einnahme von Esmya mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, falls Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da diese Arzneimittel die Wirkung von Esmya beeinflussen oder von Esmya beeinflusst werden können:

- Arzneimittel zur Behandlung des Herzens (z. B. Digoxin)
- Arzneimittel zur Verhinderung von Schlaganfällen und Blutgerinnseln (z. B. Dabigatranetexilat)
- Arzneimittel zur Behandlung einer Epilepsie (z. B. Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Primidon)
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Ritonavir, Efavirenz, Nevirapin)
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen (z. B. Rifampicin, Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Rifabutin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol- außer Shampoo, Itraconazol)
- Pflanzliche Arzneimittel mit dem Inhaltsstoff Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zur Behandlung von Depressionen oder Ängsten

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. Nefazodon)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (z. B. Verapamil).

Es ist wahrscheinlich, dass Esmya die Wirkung von einigen hormonellen Verhütungsmitteln reduziert. Darüber hinaus können hormonelle Verhütungsmittel und Gestagen-Präparate (z. B. Norethindron oder Levonorgestrel) auch die Wirkung von Esmya reduzieren. Aus diesem Grund wird die Verwendung von hormonellen Verhütungsmitteln nicht empfohlen und Sie sollten während der Behandlung mit Esmya auf ein alternatives, zuverlässiges mechanisches Barriereverhütungsmittel, wie Kondome, zurückgreifen.

Einnahme von Esmya zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung mit Esmya sollten Sie den Genuss von Grapefruitsaft vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Nehmen Sie Esmya nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Eine Behandlung während der Schwangerschaft könnte Ihre Schwangerschaft beeinträchtigen (es ist nicht bekannt, ob Esmya Ihrem Baby schaden oder eine Fehlgeburt auslösen kann). Sollten Sie während der Behandlung mit Esmya schwanger werden, sollten Sie die Einnahme von Esmya umgehend unterbrechen und mit Ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Esmya kann die Wirkung von einigen hormonellen Verhütungsmitteln reduzieren (siehe „Einnahme von Esmya mit anderen Arzneimitteln“).

Esmya gelangt in die Muttermilch. Aus diesem Grund dürfen Sie während der Behandlungszeit mit Esmya Ihr Kind nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Esmya kann zu leichtem Schwindel führen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Wenn Sie diese Symptome bei sich feststellen, führen Sie kein Kraftfahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen.

3. Wie ist Esmya einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 5 mg Tablette pro Tag für Behandlungsintervalle von je bis zu 3 Monaten. Wenn Ihnen mehrere 3-monatige Behandlungsintervalle mit Esmya verschrieben werden, sollten Sie jedes Intervall frühestens während der zweiten Menstruation nach Abschluss des vorhergehenden Behandlungsintervalls beginnen.

Sie sollten die Behandlung mit Esmya immer während der ersten Woche Ihrer Menstruationsblutung beginnen.

Die Tablette sollte mit Wasser geschluckt werden und kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Esmya eingenommen haben, als Sie sollten

Die Erfahrung mit der Einnahme von mehreren Dosen Esmya zur gleichen Zeit ist beschränkt. Bisher wurden keine schwerwiegenden schädlichen Wirkungen nach Einnahme mehrerer Tabletten auf einmal beschrieben. Dennoch sollten Sie sich in diesem Fall an Ihren Arzt oder Apotheker wenden, wenn Sie mehr als die verschriebene Menge von Esmya eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Esmya vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis für weniger als 12 Stunden vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie sich erinnern. Wenn Sie sie jedoch für mehr als 12 Stunden vergessen haben, überspringen Sie die

vergessene Tablette und nehmen Sie wie gewöhnlich nur eine Tablette. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Esmya abbrechen

Esmya ist täglich während der Behandlungsintervalle von bis zu 3 Monaten kontinuierlich einzunehmen. Brechen Sie die Einnahme Ihrer Tabletten während eines Behandlungsintervalls nicht ohne den Rat Ihres Arztes ab, auch dann nicht, wenn Sie sich besser fühlen, da die Symptome erneut auftreten können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von Esmya ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie folgende Symptome bemerken:

- Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Rachens, Schluckbeschwerden, Ausschlag und Atembeschwerden. Dies sind mögliche Symptome eines Angioödems (Häufigkeit nicht bekannt).
- Übelkeit und Erbrechen, starke Müdigkeit, Gelbsucht (Gelbfärbung der Augen oder der Haut, dunkler Urin, Juckreiz oder Schmerzen im Oberbauch. Diese Symptome können Anzeichen einer Lebererkrankung sein (Häufigkeit nicht bekannt). Siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Sehr häufige (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen:

- Reduzierung oder Aussetzung der Menstruationsblutung (Amenorrhoe)
- Anschwellung der Gebärmutter Schleimhaut (endometriale Verdickung).

Häufige (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen
- Schwindel (Vertigo)
- Bauchschmerzen, Übelkeit
- Akne
- Muskel- und Knochenschmerzen (Bewegungsapparat)
- Flüssigkeitsansammlung in den Eierstöcken (Ovarialzyste), Empfindlichkeit/Schmerzen in der Brust, Unterbauchschmerzen (Becken)
- Hitzewallungen
- Müdigkeit (Erschöpfung)
- Gewichtszunahme

Gelegentliche (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen:

- Arzneimittelallergie
- Angst
- Stimmungsschwankungen
- Schwindelgefühl
- trockener Mund, Verstopfung
- Haarausfall, trockene Haut, verstärktes Schwitzen
- Rückenschmerzen
- unfreiwilliger Harnabgang
- Blutungen aus der Gebärmutter (Uterusblutungen), Vaginalausfluss, ungewöhnliche vaginale Blutungen
- empfindliche Brüste

- Schwellungen aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen (Ödem)
- extreme Müdigkeit (Asthenie)
- erhöhte Blutcholesterinwerte bei Bluttests, erhöhte Blutfettwerte (Triglyceride) bei Bluttests.

Seltene (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen:

- Nasenbluten
- Verdauungsstörung, Blähungen
- Bruch der Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Eierstöcke (Ovarialzyste)
- geschwollene Brüste.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Esmya aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. der Blisterpackung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Esmya enthält

- Der Wirkstoff ist Ulipristalacetat. Eine Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose-Natrium, Talkum und Magnesiumstearat.

Wie Esmya aussieht und Inhalt der Packung

Esmya ist eine weiße bis creme-weiße, runde gewölbte Tablette von 7 mm, bei der auf einer Seite „ES5“ eingepreßt ist.

Esmya ist in Al/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen in Kartons mit 28, 30 und 84 Tabletten verfügbar oder Al/PVC/PVDC Blisterpackungen in Kartons mit 28 und 84 Tabletten verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

H-1103 Budapest

Ungarn

Hersteller:
Cenexi
17, rue de Pontoise
F-95520 Osny
Frankreich

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Drei Fälle von schwerwiegenden Leberschäden, die eine Lebertransplantation erforderlich machten, wurden zwischen der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya (Ulipristalacetat) und November 2017 berichtet. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung weitere Fälle von Leberschäden für Esmya gemeldet. In Anbetracht der geschätzten Exposition gegenüber Esmya von ca. 200 000 bis 275 000 Patientenjahren scheint die Anzahl der Fälle schwerer Leberschäden, die eine Lebertransplantation erforderlich machen, höher als erwartet, auch wenn die Hintergrundinzidenz arzneimittelinduzierter Leberschäden unklar ist. Die Produktinformation für Esmya enthielt zu diesem Zeitpunkt keine Angaben über Leberereignisse. Angesichts der Unklarheiten bezüglich der Hintergrundinzidenz und der Angaben in den Fallberichten wirft die Schwere der berichteten Fälle Bedenken auf. Da ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Esmya und akutem Leberversagen nicht ausgeschlossen werden konnte, lösten diese Fälle eine eingehende Untersuchung dieses Risikos und der Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya aus.

Die Europäische Kommission leitete am 30. November 2017 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Esmya (Ulipristalacetat, 5 mg) ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, das zur präoperativen Behandlung und intermittierenden Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter angezeigt ist.

Der PRAC berücksichtigte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten sowie von den zuständigen nationalen Behörden vorgelegte Daten, einschließlich Informationen zur Nachbeobachtung von Fällen mit Lebertransplantation. Die Ansichten von im Laufe des Verfahrens *ad hoc* zurate gezogenen Sachverständigen fanden ebenfalls Berücksichtigung.

Gebärmuttermyome sind die am häufigsten auftretenden Beckentumoren bei Frauen. Wenngleich Gebärmuttermyome gutartig sind, gehen mittelschwere bis schwere Formen häufig mit erheblicher Morbidität einher, wie z. B. schweren Blutungen, Anämie, Schmerzen, Beschwerden und verminderter Lebensqualität. Gemäß der Beurteilung im Rahmen der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya stützte sich die klinische Wirksamkeit von Ulipristalacetat zur präoperativen Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter auf Kurzzeitstudien, die nachwiesen, dass der Wirkstoff bei Verabreichung in einer Dosis von 5 mg/Tag für bis zu drei Monate in der Lage ist, die myombedingte(n) Blutungen und Anämie sowie die Größe der Myome zu reduzieren. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya wurde erweitert, um das Anwendungsgebiet zur intermittierenden Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter aufzunehmen. Diese jüngste Indikation wurde auf der Grundlage von Ergebnissen aus einer anderen Studie zugelassen, die Daten für bis zu 4 Zyklen einer intermittierenden Therapie zu je 3 Monaten mit Ulipristalacetat lieferte, sowie basierend auf Daten zu wiederholten Behandlungszyklen aus den vorherigen Studien. Es wurde nachgewiesen, dass Esmya durch eine ausgeprägte Verringerung der Blutungen, eine Reduzierung der Anämie sowie eine Linderung der damit einhergehenden Symptome rasch zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patientinnen beitrug,

die sich keiner operativen Behandlung unterzogen. Zu beachten ist, dass die Menopause ein natürliches Ende für die Notwendigkeit einer Behandlung darstellt.

Man nahm zur Kenntnis, dass im Rahmen von nicht-klinischen oder klinischen Studien zu Esmya kein Signal für eine Lebertoxizität identifiziert wurde. Da die Ausschlusskriterien jedoch Patientinnen mit erhöhten Transaminasen oder anderen Anzeichen für eine Lebererkrankung umfassten sowie aufgrund der eingeschränkten Größe der Sicherheitsdatenbank in diesen Studien muss das Fehlen entsprechender Befunde in klinischen Studien mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund hormoneller Unterschiede zwischen Nagetieren und Menschen wurden außerdem die an Nagetieren gewonnenen toxikologischen Sicherheitserkenntnisse in Bezug auf die Leber als für den Menschen weniger relevant eingestuft. Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung besteht bei allen gemeldeten Fällen ein Mangel an Informationen, was eine Beurteilung der Kausalität erschwert; daher wird kein definitiver Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Esmya und schweren Leberschäden hergestellt. Basierend auf diesen Fällen liegen jedoch ausreichend Informationen vor, um zu dem Schluss zu gelangen, dass zumindest eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, dass Esmya gelegentlich zu Leberschäden beitragen kann.

Auf der Grundlage der Sicherheitserkenntnisse und des möglichen Wirkmechanismus waren die Sachverständigen der *ad hoc* zurate gezogenen Expertengruppe der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Esmya und schweren Leberschäden plausibel ist. Insbesondere bestand unter den Hepatologen Konsens darüber, dass in mindestens 2 gemeldeten Fällen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Esmya zu beobachten war.

Obwohl die allgemeinen Merkmale von Esmya nicht dafür sprechen, dass das Arzneimittel ein typischer Verursacher arzneimittelinduzierter Leberschäden ist, gelangte der PRAC basierend auf der aktuellen Überprüfung und unter Berücksichtigung der Ansichten der Sachverständigen zu dem Schluss, dass Esmya (Ulipristalacetat) möglicherweise mit einem Risiko für schwere Leberschäden einhergeht. Die verfügbaren Daten geben Anlass zu ernststen Bedenken und rechtfertigen die Ergreifung von Risikominderungsmaßnahmen.

Gebärmuttermyome stellen die häufigste Einzelindikation für eine Hysterektomie dar.¹ Hysterektomie ist ein sehr häufig durchgeführter kurativer operativer Eingriff im Bereich der Gynäkologie mit geringer Mortalität (die angegebenen Mortalitätsraten liegen im Bereich von 0,02 % bis 0,17 %) und einem geringen Risiko für intra- oder postoperative Komplikationen (werden im Bereich von 5 % bis 8 % angegeben). Andere operative Behandlungen, wie z. B. Myomektomie und Embolisation der Arteria uterina, sind ebenfalls wirksame Alternativen zur Hysterektomie; allerdings sind sie nicht in allen Fällen geeignet und sind außerdem, im Vergleich zur Hysterektomie, mit einer höheren Inzidenz von Komplikationen assoziiert. Es wird jedoch anerkannt, dass aufgrund ihrer Anamnese, Begleiterkrankungen oder Absicht, die Fertilität zu bewahren, ein operativer Eingriff nicht für alle Frauen geeignet ist.

Angesichts der bestehenden Bedenken im Hinblick auf kürzlich gemeldete Fälle schwerer Leberschäden und die Tatsache anerkennend, dass der Nutzen je nach den verschiedenen klinischen Situationen stark variiert, war der PRAC der Auffassung, dass die Anwendung von Esmya eingeschränkt werden sollte. Unter Berücksichtigung des klinischen Nutzens von Esmya bei der Indikation zur intermittierenden Therapie, bei der keine andere langfristige pharmakologische Alternative zugelassen ist, sollte diese Indikation auf erwachsene Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, die nicht für einen operativen Eingriff infrage kommen, beschränkt werden.

Die präoperative Behandlung kann als am wenigsten nützlich angesehen werden, da sie eine Situation darstellt, in der ein operativer Eingriff geplant ist; Reduzierungen der Myomgröße sowie eine

¹ Stewards EA; Uterine Fibroids. Lancet, 27. Januar 2001; 357(9252):293-8.

Verringerung des Blutverlusts und der Anämie werden jedoch als klinisch signifikant eingestuft. Der PRAC war der Ansicht, dass im Wortlaut der Indikation deutlich gemacht werden sollte, dass Esmya gemäß der aktuellen Dosierung für einen einzelnen Behandlungszyklus im präoperativen Kontext anzuwenden ist.

Unter Berücksichtigung der Ansichten der Sachverständigen zu diesem Thema und nach einer gründlichen Überprüfung der verfügbaren Daten war der PRAC der Auffassung, dass die folgenden Risikominderungsmaßnahmen zu empfehlen sind.

Um Patientinnen auszuschließen, die potenziell anfälliger für eine Leberschädigung aufgrund der Behandlung mit Esmya sind, sollte das Arzneimittel bei Patientinnen mit Grunderkrankungen der Leber kontraindiziert sein. Darüber hinaus ist der PRAC der Ansicht, dass Warnhinweise bezüglich der Überwachung sowie Kriterien für einen Behandlungsabbruch zu implementieren sind, um einen Leberschaden beliebiger Ursache zu erkennen, bevor bei der Patientin Symptome auftreten; so könnte das Risiko für das Auftreten schwerer Gesundheitsschädigungen reduziert werden.

Daher sind vor Beginn der Behandlung mit Esmya, monatlich während der ersten beiden Behandlungszyklen sowie zwei bis vier Wochen nach Absetzen der Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Gemäß den Ausschlusskriterien in den klinischen Studien zu Esmya sollte bei Patientinnen mit ALT oder AST $> 2 \times$ obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN) (isoliert oder in Kombination mit Bilirubin $> 2 \times$ ULN) keine Behandlung eingeleitet werden. Darüber hinaus sollten Patientinnen, bei denen während der Behandlung Transaminasespiegel (ALT oder AST) von $> 3 \times$ ULN auftreten, die Behandlung abbrechen und engmaschig überwacht werden. In der Regel treten arzneimittelinduzierte Leberschäden innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn einer neuen medikamentösen Therapie auf.² Auf der Grundlage der im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung gemeldeten Fälle potenzieller Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya und unter der Annahme, dass alle derartigen Fälle (unabhängig von der Kausalität) auf Esmya zurückzuführen sind, beträgt die Dauer, nach der am häufigsten Leberschäden auftreten, 140 Tage, und die überwiegende Mehrheit der gemeldeten potenziellen arzneimittelinduzierten Leberschäden tritt nach 1 bis 8 Monaten (2 Behandlungszyklen, einschließlich einer 2-monatigen Pause) auf. Mit dieser Begründung wird die obligatorische Leberüberwachung innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen gerechtfertigt, während in späteren Zyklen eine Überwachung je nach klinischer Indikation empfohlen wird. Es gilt zu beachten, dass arzneimittelinduzierte Leberschäden im Allgemeinen tendenziell allmählich auftreten und sich über einen Zeitraum von 1 bis 4 Wochen entwickeln. Eine häufiger als monatlich stattfindende Überwachung wird nicht als praktikabel angesehen. Der PRAC hält es für angemessen, die Leberfunktion außerdem 2 bis 4 Wochen nach dem Behandlungsende zu überwachen, da die Leberschäden in einigen der gemeldeten Fälle einige Wochen nach Absetzen der Behandlung gemeldet wurden.

Um zu gewährleisten, dass Entscheidungen über die Einleitung und Fortsetzung der Behandlung durch Ärzte erfolgen, die mit der Diagnose von Gebärmuttermyomen vertraut sind, empfiehlt der PRAC außerdem, dass die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Esmya auf Ärzte beschränkt werden sollte, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Gebärmuttermyomen haben.

Das bestehende Aufklärungsmaterial (Leitfaden für Ärzte) sollte ebenfalls mit diesen Empfehlungen aktualisiert werden, und die Herausgabe eines Rote-Hand-Briefs wird auch als angemessen erachtet, um Angehörige der Gesundheitsberufe über die Empfehlungen der vorliegenden Überprüfung zu informieren. Damit Patientinnen angemessen über die möglichen Risiken für Leberschäden und die implementierten Risikominderungsmaßnahmen informiert werden, sollte eine

² Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. The American Journal of Gastroenterology. Juli 2014; 109(7):950-66.

Patienteninformationskarte herausgegeben werden. Patientinnen sollten über die potenziellen die Leber betreffenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise durch die Anwendung von Esmya verursacht werden, sowie über die Notwendigkeit, die behandelnden Ärzte bezüglich gegebenenfalls auftretender Leberprobleme zu warnen, informiert werden. Patientinnen sollten Ärzte über alle bei ihnen auftretenden Leberprobleme informieren und sich außerdem der Tests zur Überwachung der Leberfunktion bewusst sein, die vor der Behandlung, während der Behandlung und nach deren Absetzen durchzuführen sind.

Der PRAC war außerdem der Ansicht, dass die gemeldeten Fälle von Leberschäden engmaschig zu überwachen sind; hierzu wurde ein zielgerichteter Nachbeobachtungs-Fragebogen in einen überarbeiteten Risikomanagementplan (RMP) aufgenommen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte diese Fragebögen implementieren, und die entsprechenden Ergebnisse sind in zukünftigen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) zu erörtern.

Angesichts der verbleibenden Unklarheiten ist der PRAC der Auffassung, dass weitere Daten zu Esmya und Leberschäden zu sammeln sind. Der PRAC ist der Ansicht, dass vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Studien durchzuführen sind, um das mechanistische Profil arzneimittelinduzierter Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya besser zu beschreiben. Darüber hinaus sind Beobachtungsstudien durchzuführen, um Daten zum Risiko für Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya und zur Wirksamkeit von Risikominderungsmaßnahmen zu analysieren.

Schlussfolgernd gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya vorbehaltlich der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen positiv bleibt. Die vorübergehende, vom PRAC im Februar 2018 empfohlene Maßnahme, keine neuen Patientinnen mehr zu behandeln, wird durch diese neuen Empfehlungen ersetzt.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Esmya (Ulipristalacetat).
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und von zuständigen nationalen Behörden vorgelegten Daten zum Risiko für Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya in Bezug auf Fälle von Leberschäden und Lebertransplantationen, die seit der ursprünglichen Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels gemeldet wurden. Außerdem wurden Daten aus klinischen Studien sowie nicht-klinischen Studien, einschließlich In-vitro-Tests, überprüft. Der PRAC berücksichtigte die von Sachverständigen bei einer *ad hoc* einberufenen Expertengruppensitzung ausgedrückten Ansichten.
- Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass Esmya (Ulipristalacetat) möglicherweise ein Risiko für schwere Leberschäden birgt. Wenngleich nach wie vor gewisse Unsicherheiten bezüglich der Kausalität bestehen, erkannte der PRAC das sehr ernste Ergebnis der gemeldeten Fälle von Leberschäden an. Nach Abwägung dieses Umstands gegenüber dem Nutzen der Esmya-Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die indizierte Population aus Sicherheitsgründen einzuschränken ist. Des Weiteren sind Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerer Leberschäden zu implementieren.
- Der PRAC empfahl, die intermittierende Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen mit Esmya auf erwachsene Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter zu

beschränken, die für einen operativen Eingriff nicht infrage kommen. Es wird ferner verdeutlicht, dass Esmya im Rahmen eines einzelnen Behandlungszyklus zur präoperativen Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter angewendet werden kann. Der PRAC empfahl außerdem, dass die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Esmya auf Ärzte beschränkt werden sollte, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Gebärmuttermyomen haben.

- Der PRAC gelangte ferner zu dem Schluss, dass Esmya bei Patientinnen mit Grunderkrankungen der Leber kontraindiziert sein sollte. Darüber hinaus empfahl der PRAC die Durchführung von Leberfunktionstests vor Beginn jedes Behandlungszyklus mit Esmya, während der Behandlung sowie zwei bis vier Wochen nach Absetzen der Behandlung. In die Produktinformation wird ein Leitfaden zur Einleitung und zum Absetzen der Behandlung basierend auf den Ergebnissen dieser Tests aufgenommen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden bei Patientinnen, die Anzeichen oder Symptome aufweisen, welche auf Leberschäden hinweisen, und die Patientin ist in diesem Fall unverzüglich zu untersuchen.
- Der PRAC hielt es außerdem für notwendig, eine Patienteninformationskarte einzuführen, die in jeder Packung Esmya enthalten sein soll, um zu gewährleisten, dass Patientinnen angemessen über die möglichen Risiken für Leberschäden und die implementierten Risikominderungsmaßnahmen informiert werden. Darüber hinaus ist der bestehende Verschreibungsleitfaden für Ärzte entsprechend zu aktualisieren.
- Der PRAC war außerdem der Auffassung, dass mechanistische Studien durchzuführen sind, um einen möglichen Mechanismus für Lebertoxizität eingehender zu untersuchen. Außerdem sind Beobachtungsstudien durchzuführen, um das Leberisiko weiter zu beschreiben und die Wirksamkeit der implementierten Risikominderungsmaßnahmen zu bewerten.

Angesichts des Vorstehenden ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya (Ulipristalacetat) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und der zusätzlichen Risikominderungsmaßnahmen weiterhin positiv ist. Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Esmya (Ulipristalacetat) aus.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.