

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esmya 5 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver tablett inneholder 5 mg ulipristalacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett.

Hvit til gråhvit, rund, bikonveks tablett på 7 mm med "ES5" trykt på den ene siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Ulipristalacetat er indisert for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner som ikke har nådd menopausen, og der embolisering av uterusmyomer og/eller kirurgiske behandlingsalternativer ikke er egnet eller ikke har fungert.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen med Esmya skal innledes og overvåkes av leger som har erfaring med diagnose og behandling av uterusmyomer.

#### Dosering

Behandlingen består av én tablett på 5 mg som skal tas én gang daglig i behandlingsregimer på inntil 3 måneder hver. Tabletten kan enten tas fastende eller til et måltid.

Behandlinger skal kun startes når menstruasjon har inntruffet:

- Det første behandlingsregimet skal startes i den første uken av menstruasjonen.
- Etterfølgende behandlingsregimer skal starte tidligst under den første uken av den andre menstruasjonen etter at det forrige behandlingsregimet er fullført.

Behandleren skal fortelle pasienten om behovet for behandlingsfrie perioder. Gjentatt intermitterende behandling er undersøkt med inntil 4 intermitterende behandlingsregimer.

Hvis en pasient glemmer en dose, bør han/hun ta ulipristalacetat så snart som mulig. Hvis dosen ble glemt i mer enn 12 timer, bør ikke pasienten ta den bortglemte dosen, men heller gjenoppta den normale doseringsplanen.

#### Spesiell populasjon

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon. På grunn av manglende spesifikke studier, anbefales ikke ulipristalacetat hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon med mindre pasienten overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon*

Det er ikke relevant å bruke ulipristalacetat i den pediatriske populasjonen. Sikkerhet og effekt for ulipristalacetat er kun fastslått hos kvinner fra 18 år.

#### Administrasjonsmåte

Oralt. Tablettene skal svelges med vann.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet og amming.

Genital blødning av ukjent etiologi eller av andre årsaker enn uterusmyomer.

Kreft i livmor, livmorhals, eggstokker eller bryster.

Leversykdom.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ulipristalacetat skal kun forskrives etter nøye diagnostisering. Graviditet skal utelukkes før behandling. Ved mistanke om graviditet før oppstart av et nytt behandlingsregime, skal det utføres en graviditetstest.

#### Prevensjon

Samtidig bruk av rene progestagentabletter, progestagenfrisettende intrauterin antikonsepsjon (spiral) eller kombinasjonspiller anbefales ikke (se pkt. 4.5). Selv om størsteparten av kvinnene som tar en terapeutisk dose av ulipristalacetat har anovulasjon, anbefales en ikke-hormonell prevensjonsmetode under behandlingen.

#### Endometrieendringer

Ulipristalacetat har en spesifikk farmakodynamisk virkning på endometrium:

Endringer i histologien til endometrium kan observeres hos pasienter behandlet med ulipristalacetat.

Disse endringene er reversible etter seponert behandling.

Disse histologiske endringene kalles PAEC (Progesterone Receptor Modulator Associated

Endometrial Changes) og må ikke forveksles med endometriehyperplasi (se pkt. 4.8 og 5.1).

I tillegg kan en reversibel økning av endometriets tykkelse oppstå under behandling.

Ved gjentatt intermitterende behandling anbefales periodisk overvåking av endometrium. Dette omfatter årlig ultralyd som skal utføres etter tilbakevendt menstruasjon i en behandlingsfri periode.

Hvis det oppdages endometriefortykkelse som vedvarer etter tilbakevendt menstruasjon i behandlingsfrie perioder eller lengre enn 3 måneder etter avsluttede behandlingsregimer og/eller endret blødningsmønster oppdages (se under «Blødningsmønster» nedenfor), bør det utføres en undersøkelse som omfatter biopsi av endometrium, for å utelukke andre underliggende sykdommer, deriblant endometriell malignitet.

Ved hyperplasi (uten atypi) vil overvåking ifølge normal klinisk praksis (f.eks. en oppfølgende kontroll 3 måneder senere) være anbefalt. Ved atypisk hyperplasi bør det utføres undersøkelser og kontroller ifølge normal klinisk praksis.

Behandlingsregimene skal ikke overskride 3 måneder hver, siden risikoen for negative effekter på endometrium er ukjent hvis behandlingen fortsettes uten avbrudd.

#### Blødningsmønster

Pasienter skal informeres om at behandling med ulipristalacetat normalt fører til en signifikant reduksjon i blodtap under menstruasjon eller amenoré innen de første 10 behandlingsdagene. Hvis de kraftige blødningene vedvarer, må pasienten underrette lege. Menstruasjonen vender normalt tilbake innen 4 uker etter hvert avsluttet behandlingsregime.

Hvis, under gjentatt intermitterende behandling, etter den innledende reduksjonen av blødning eller amenoré, det oppstår et endret vedvarende eller uventet blødningsmønster, som intermenstruell blødning, bør det utføres en undersøkelse av endometrium, herunder endometriebiopsi, for å utelukke andre underliggende tilstander, deriblant endometriell malignitet.

Gjentatt intermitterende behandling er undersøkt med inntil 4 intermitterende behandlingsregimer.

### Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forventes ikke å signifikant endre eliminasjonen av ulipristalacetat. På grunn av manglende spesifikke studier anbefales ikke ulipristalacetat hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon med mindre pasienten overvåkes nøye (se pkt. 4.2).

### Leverskade

I tiden etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av leverskade og leversvikt, og i noen av disse tilfellene var det nødvendig med levertransplantasjon (se pkt. 4.3).

Før behandlingen starter må det tas leverfunksjonsprøver. Behandlingen må ikke startes hvis transaminaser (alanintransaminase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)) ligger over 2 x øvre normalgrense (ULN) (isolert eller i kombinasjon med bilirubin > 2 x ULN).

Under behandlingen må det tas leverfunksjonsprøver hver måned i løpet av de 2 første behandlingsregimene. Til senere behandlingsregimer må leverfunksjonen testes én gang før hvert nytt behandlingsregime og når det er klinisk relevant.

Hvis en pasient under behandlingen viser tegn eller symptomer som samsvarer med leverskade (utmattelse, asteni, kvalme, oppkast, smerte i høyre hypokondrium, anoreksi, gulsott), bør behandlingen stoppes og pasienten undersøkes umiddelbart, og det bør tas leverfunksjonsprøver. Pasienter som utvikler transaminasenivåer (ALAT eller ASAT) > 3 ganger øvre normalgrense (ULN) under behandling, bør seponere behandlingen og observeres nøye.

I tillegg bør leveren testes 2–4 uker etter at behandlingen ble avsluttet.

### Samtidige behandlinger

Samtidig administrasjon av moderate (f.eks. erytromycin, grapefruktjuice, verapamil) eller potente (f.eks. ketokonazol, ritonavir, nefazodon, itrakonazol, telitromycin, klaritromycin) CYP3A4-inhibitorer og ulipristalacetat, anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av ulipristalacetat og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, okskarbazepin, fentyoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, johannesurt, efavirenz, nevirapin, langvarig bruk av ritonavir), anbefales ikke (se pkt. 4.5).

### Astmapasienter

Bruk hos kvinner med alvorlig astma som ikke kontrolleres tilstrekkelig med perorale glukokortikoider, anbefales ikke.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Muligheten for at andre legemidler kan innvirke på ulipristalacetat:

#### *Hormonelle prevensjonsmidler*

Ulipristalacetat har en steroidstruktur og fungerer som en selektiv progesteronreseptormodulator med hovedsakelig hemmende effekter på progesteronreseptoren. Hormonelle prevensjonsmidler og progestagener vil derfor trolig føre til redusert effekt av ulipristalacetat grunnet en konkurrerende virkning på progesteronreseptoren. Samtidig administrasjon av legemidler som inneholder progestagen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4 og 4.6).

#### *CYP3A4-inhibitorer:*

Etter administrasjon av den moderate CYP3A4-inhibitoren erytromycinpropionat (500 mg to ganger daglig i 9 dager) til friske, kvinnelige, frivillige forsøkspersoner, økte  $C_{max}$  og AUC for ulipristalacetat henholdsvis 1,2 og 2,9 ganger; AUC for den aktive metabolitten for ulipristalacetat økte 1,5 ganger mens  $C_{max}$  for den aktive metabolitten ble redusert (0,52 ganger endring).

Etter administrasjon av den potente CYP3A4-inhibitoren ketokonazol (400 mg én gang daglig i 7 dager) til friske kvinnelige frivillige, økte  $C_{max}$  og AUC for ulipristalacetat henholdsvis 2 og 5,9 ganger; AUC for den aktive metabolitten til ulipristalacetat økte 2,4 ganger, mens  $C_{max}$  for den aktive metabolitten ble redusert (0,53 gangers endring).

Ingen dosejusteringer anses å være nødvendige ved administrasjon av ulipristalacetat til pasienter som samtidig får milde CYP3A4-inhibitorer. Samtidig administrasjon av moderate eller potente CYP3A4-inhibitorer og ulipristalacetat, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

#### *CYP3A4-induktorer*

Administrasjon av den potente CYP3A4-induktoren rifampicin (300 mg to ganger daglig i 9 dager) til friske frivillige kvinner reduserte betydelig  $C_{\max}$  og AUC for ulipristalacetat og dens aktive metabolitt med 90 % eller mer, og reduserte halveringstiden til ulipristalacetat 2,2 ganger tilsvarende en ca. 10 gangers reduksjon av eksponering for ulipristalacetat. Samtidig bruk av ulipristalacetat og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, okskarbazepin, fentyoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, johannesurt, efavirenz, nevirapin, langvarig bruk av ritonavir), anbefales ikke (se pkt. 4.4).

#### *Legemidler som påvirker gastrisk pH*

Administrasjon av ulipristalacetat (10 mg tablett) sammen med protonpumpehemmeren esomeprazol (20 mg daglig i 6 dager) førte til ca. 65 % lavere gjennomsnittlig  $C_{\max}$ , forsinket  $t_{\max}$  (fra en median på 0,75 timer til 1,0 timer) og 13 % høyere gjennomsnittlig AUC. Denne effekten av legemidler som øker gastrisk pH forventes ikke å ha klinisk relevans for daglig administrasjon av ulipristalacetat-tabletter.

#### Muligheten for at ulipristalacetat kan innvirke på andre legemidler:

#### *Hormonelle prevensjonsmidler*

Ulipristalacetat kan forstyrre virkningen til hormonelle prevensjonslegemidler (rent progestagen, progestagenfrisettende antikonsepsjon (spiral) eller kombinasjonspiller) og progestagen administrert av andre årsaker. Samtidig administrasjon av legemidler som inneholder progestagen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4 og 4.6). Legemidler som inneholder progestagen skal ikke tas innen 12 dager etter seponert behandling med ulipristalacetat.

#### *P-gp-substrater*

*In vitro* data indikerer at ulipristalacetat kan være en inhibitor av P-gp ved klinisk relevante konsentrasjoner i den gastrointestinale veggen under absorpsjon.

Samtidig administrasjon av ulipristalacetat og et P-gp-substrat er ikke undersøkt, og interaksjon kan ikke utelukkes. Resultater *in vivo* viser at ulipristalacetat (administrert som en enkel 10 mg tablett) 1,5 time før administrasjon av P-gp-substratet feksofenadin (60 mg) ikke har noen kliniske relevante effekter på farmakokinetikken til feksofenadin. Det anbefales derfor at samtidig administrasjon av ulipristalacetat og P-gp-substrater (f.eks. dabigatranetiksilat, digoksin, feksofenadin) utføres med minst 1,5 timers mellomrom.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Prevensjon hos kvinner

Ulipristalacetat vil trolig ha en negativ interaksjon med rene progestagentabletter, progestagenfrisettende antikonsepsjon (spiral) eller kombinasjonspiller, og samtidig bruk er derfor ikke anbefalt. Selv om størsteparten av kvinnene som tar en terapeutisk dose av ulipristalacetat har anovulasjon, anbefales en ikke-hormonell prevensjonsmetode under behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Graviditet

Ulipristalacetat er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Det foreligger ingen eller begrensede mengder data fra bruk av ulipristalacetat hos gravide kvinner. Det er ikke observert noe teratogent potensiale, men dyrestudier er ikke tilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

#### Amming

Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av ulipristalacetat i melk (se pkt. 5.3 for mer informasjon). Ulipristalacetat skilles ut i morsmelk hos mennesker. Effekten på nyfødte/spedbarn er ikke undersøkt. En risiko for nyfødte/spedbarn kan derfor ikke utelukkes. Ulipristalacetat er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3 og 5.2).

#### Fertilitet

De fleste kvinner som tar en terapeutisk dose av ulipristalacetat har anovulasjon, men fertilitetsnivået ved inntak av flere doser av ulipristalacetat er ikke undersøkt.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ulipristalacetat kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden det er observert mild svimmelhet etter inntak.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til ulipristalacetat er evaluert hos 1053 kvinner med uterusmyomer som ble behandlet med 5 mg eller 10 mg ulipristalacetat under fase III-studier. Det vanligste funnet i kliniske studier var amenoré (79,2 %), som anses å være et ønskelig resultat for pasientene (se pkt. 4.4).

Den hyppigste bivirkningen var hetetokter. De aller fleste bivirkningene var milde og moderate (95,0 %), førte ikke til seponering av legemidlet (98,0 %) og forsvant spontant.

Blant disse 1053 kvinnene er sikkerheten til gjentatte intermitterende behandlingsregimer (hvert begrenset til 3 måneder) evaluert hos 551 kvinner med uterusmyomer behandlet med 5 eller 10 mg ulipristalacetat under to fase III-studier (inkludert 446 kvinner eksponert for fire intermitterende behandlingsregimer, derav 53 som var eksponert for åtte intermitterende behandlingsregimer), og hadde en lignende sikkerhetsprofil som den observert for ett behandlingsregime.

##### Liste over bivirkninger i tabellform

Basert på innsamlede data fra fire fase III-studier med pasienter med uterusmyomer behandlet i 3 måneder, er følgende bivirkninger rapportert. Bivirkningene nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklasse. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

| Organklasse                                               | Bivirkninger under behandlingsregime 1 |                                                                          |                                                                      |                                             |                     |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
|                                                           | Svært vanlige                          | Vanlige                                                                  | Mindre vanlige                                                       | Sjeldne                                     | Frekvens Ikke kjent |
| Forstyrrelser i immunsystemet                             |                                        |                                                                          | Overfølsomhet overfor legemidlet*                                    |                                             |                     |
| Psykiatriske lidelser                                     |                                        |                                                                          | Angst<br>Emosjonell forstyrrelse                                     |                                             |                     |
| Nevrologiske sykdommer                                    |                                        | Hodepine*                                                                | Svimmelhet                                                           |                                             |                     |
| Sykdommer i øre og labyrint                               |                                        | Vertigo                                                                  |                                                                      |                                             |                     |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    |                                        |                                                                          |                                                                      | Epistakse                                   |                     |
| Gastrointestinale sykdommer                               |                                        | Smerter i abdomen<br>Kvalme                                              | Munntørrhet<br>Konstipasjon                                          | Dyspepsi<br>Flatulens                       |                     |
| Sykdommer i lever og galleveier                           |                                        |                                                                          |                                                                      |                                             | Leversvikt*         |
| Hud- og underhudssykdommer                                |                                        | Akne                                                                     | Alopesi**<br>Tørr hud<br>Hyperhidrose                                |                                             | Angioødem           |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 |                                        | Smerter i muskler og skjelett                                            | Ryggsmerter                                                          |                                             |                     |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             |                                        |                                                                          | Urininkontinens                                                      |                                             |                     |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Amenoré<br>Endometriefortykkelse*      | Hetetokter*<br>Bekkensmerter<br>Ovariecyste*<br>Ømhet/smerter i brystene | Uterin blødning*<br>Metroragi<br>Genital utflod<br>Ubehag i brystene | Ruptert ovariecyste*<br>Oppsvulmede bryster |                     |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet |                                        | Tretthet                                                                 | Ødem<br>Asteni                                                       |                                             |                     |
| Undersøkelser                                             |                                        | Vektøkning                                                               | Forhøyet blodkolesterol<br>Forhøyede blodtriglyserider               |                                             |                     |

\* Se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"

\*\* Den ordrette betegnelsen for lett hårtap ble kodet til betegnelsen "alopesi"

Når man sammenligner gjentatte behandlingsregimer, var den samlede frekvensen av bivirkninger lavere i påfølgende behandlingsregimer enn under første regime, og hver bivirkning hadde en lavere frekvens eller var innenfor samme frekvenskategori (med unntak av dyspepsi som ble klassifisert som sjelden i behandlingsregime 3 som følge av én forekomst hos en pasient).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Leversvikt*

I tiden etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av leversvikt. I noen få av disse tilfellene var det nødvendig med levertransplantasjon. Hyppigheten av leversvikt og risikofaktorer for pasienten er ikke kjent.

##### *Endometriefortykkelse*

Hos 10–15 % av pasientene ble fortykkelse av endometrium (> 16 mm målt med ultralyd eller MR ved slutten av behandlingen) observert med ulipristalacetat ved utgangen av det første 3-måneders behandlingsregimet. I påfølgende behandlingsregimer ble fortykkelse av endometrium observert mindre hyppig (4,9 % og 3,5 % av pasientene ved utgangen av henholdsvis andre og fjerde behandlingsregime). Fortykkelsen av endometrium reverseres når behandlingen seponeres og menstruasjonen vender tilbake.

I tillegg er det observert reversible endringer i endometrium som kalles PAEC og som skiller seg fra endometriehyperplasi. Hvis biopsiprøver av livmor eller endometrium sendes inn for histologi, bør patologen underrettes om at pasienten har tatt ulipristalacetat (se pkt. 4.4 og 5.1).

##### *Hetetokter*

Hetetokter ble rapportert av 8,1 % av pasientene, men frekvensen varierte på tvers av studiene. I den aktive komparator-kontrollerte studien var frekvensene 24 % (10,5 % moderate eller alvorlige) for ulipristalacetat og 60,4 % (39,6 % moderate eller alvorlige) for leuprorelinbehandlede pasienter. I den placebokontrollerte studien var frekvensen av hetetokter 1,0 % for ulipristalacetat og 0 % for placebo. I det første 3-måneders behandlingsregimet i de to langsiktige fase III-studiene, var frekvensen henholdsvis 5,3 % og 5,8 % for ulipristalacetat.

##### *Overfølsomhet overfor legemidlet*

Symptomer på overfølsomhet overfor legemidlet som generalisert ødem, pruritus, utslett, hovent ansikt eller urtikaria er rapportert hos 0,4 % av pasientene i fase III-studier.

##### *Hodepine*

Mild eller moderat alvorlighetsgrad ble rapportert hos 5,8 % av pasientene.

##### *Ovariecyste*

Funksjonelle ovariecyster ble observert under og etter behandling hos 1,0 % av pasientene og forsvant som regel spontant i løpet av noen uker.

##### *Uterin blødning*

Pasienter med kraftig menstruasjonsblødning grunnet uterusmyomer har risiko for kraftig blødning som kan nødvendiggjøre kirurgisk inngrep. Det er rapportert noen få tilfeller under behandling med ulipristalacetat eller innen 2–3 måneder etter seponering av behandlingen.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

## **4.9 Overdosering**



Det er begrenset erfaring med overdosering av ulipristalacetat. Enkeltdoser på opptil 200 mg og døgndoser på 50 mg i 10 etterfølgende dager ble administrert til et begrenset antall personer, og ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og modulatorer med effekt på genitalia, progesteronreseptormodulatorer. ATC-kode: G03XB02.

Ulipristalacetat er en peroralt aktiv syntetisk progesteronreseptormodulator som karakteriseres av en vevsspesifikk delvis progesteronantagonisteffekt.

#### Virkningsmekanisme

Ulipristalacetat utøver en direkte effekt på endometrium.

Ulipristalacetat utøver en direkte effekt på fibroider og reduserer størrelsen deres ved å hemme celleproliferasjon og induksjon av apoptose.

#### Farmakodynamisk virkning

##### Endometrium

Når en 5 mg dose administreres daglig under en menstruasjonssyklus, fullfører de fleste forsøkspersonene (inkludert pasienter med myom) sin første menstruasjonen, men menstruerer ikke igjen før behandlingen er seponert. Når behandling med ulipristalacetat seponeres, gjenopptas menstruasjonssyklusen normalt innen 4 uker.

Den direkte virkningen på endometriet fører til klassespesifikke endringer i histologi betegnet PAEC. Den histologiske fremtoningen er som regel et inaktivt og svakt profilerende epitel assosiert med assymetrisk stromal og epitelial vekst som fører til uttalte cystisk utvidede kjertler med blandede epiteliale effekter fra østrogen (mitotiske) og progestin (sekretoriske). Et slikt mønster er observert hos ca. 60 % av pasientene behandlet med ulipristalacetat i 3 måneder. Disse endringene er reversible etter seponert behandling. Disse endringene må ikke forveksles med endometriehyperplasi.

Ca. 5 % av pasientene i fertil alder som opplever kraftig menstruasjonsblødning har en endometrietykkelse på over 16 mm. Hos ca. 10–15 % av pasientene behandlet med ulipristalacetat kan endometriet fortykkes (> 16 mm) under det første 3-måneders behandlingsregimet. Ved gjentatte behandlingsregimer ble fortykkelse av endometrium observert mindre hyppig (4,9 % av pasienter etter andre behandlingsregime og 3,5 % etter fjerde behandlingsregime). Denne fortykkelsen forsvinner når behandlingen seponeres og menstruasjonen vender tilbake. Hvis endometriet er fortykket etter tilbakevendt menstruasjon i behandlingsfrie perioder eller lengre enn 3 måneder etter avsluttede behandlingsregimer, kan det være nødvendig å undersøke det ifølge normal klinisk praksis for å utelukke andre underliggende sykdommer.

#### Hypofyse

En døgndose av ulipristalacetat på 5 mg hemmer ovulasjon hos størsteparten av pasientene. Dette vises ved at progesteronnivåene opprettholdes på ca. 0,3 ng/ml.

En døgndose av ulipristalacetat på 5 mg supprimerer delvis FSH-nivåer, men serumnivåer av østradiol opprettholdes i det midtfollikulære området hos størsteparten av pasientene og ligner på nivåene hos pasienter som fikk placebo.

Ulipristalacetat påvirker ikke serumnivåene av TSH, ACTH eller prolaktin.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

### Preoperativ bruk:

Effekten av faste doser med ulipristalacetat på 5 mg og 10 mg én gang daglig ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, 13 uker lange fase III-studier som rekrutterte pasienter med svært kraftig menstruasjonsblødning forbundet med uterusmyomer. Studie 1 var dobbeltblind placebokontrollert. Pasientene i denne studien måtte være anemiske ved studieinnmelding (Hb < 10,2 g/dl) og alle pasienter skulle få peroralt jern 80 mg Fe<sup>++</sup> i tillegg til studielegemidlet. Studie 2 inneholdt den aktive komparatoren, leuprorelin 3,75 mg gitt én gang pr. måned via intramuskulær injeksjon. I studie 2 ble en dobbel-dummy-metode anvendt for å opprettholde blindingen. I begge studier ble tap av menstruasjonsblod evaluert ved hjelp av Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC). En PBAC >100 innen de første 8 menstruasjonsdagene anses å representere kraftig tap av menstruasjonsblod.

I studie 1 ble det observert en statistisk signifikant forskjell i reduksjon av blodtap under menstruasjon i favør av pasientene behandlet med ulipristalacetat sammenlignet med placebo (se tabell 1 under), som førte til en raskere og mer effektiv korreksjon av anemi enn med kun jern. Likeledes hadde pasienter behandlet med ulipristalacetat større reduksjon i myomstørrelse, evaluert med MR.

I studie 2 var reduksjonen av blodtap under menstruasjon sammenlignbar med pasienter behandlet med ulipristalacetat og den gonadotropinfrisettende hormonagonisten (leuprorelin). Hos de fleste pasienter behandlet med ulipristalacetat stanset blødningen innen første behandlingsuke (amenoré). Størrelsen på de tre største myomene ble evaluert med ultralyd på slutten av behandlingen (uke 13) og i ytterligere 25 uker uten behandling hos pasienter som ikke hadde gjennomgått hysterektomi eller myomektomi. Reduksjon av myomstørrelse ble som regel opprettholdt under denne oppfølgingsperioden hos pasienter som opprinnelig ble behandlet med ulipristalacetat, men det oppsto en viss gjenvekst hos pasienter behandlet med leuprorelin.

Tabell 1: Resultater fra evalueringer av primær og utvalgt sekundær effekt i fase III-studier

| Parameter                                                                            | Studie 1        |                                            |                                             | Studie 2                                 |                                            |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                      | Placebo<br>N=48 | Ulipristal-<br>acetat<br>5 mg/døgn<br>N=95 | Ulipristal-<br>acetat<br>10 mg/døgn<br>N=94 | Leuprorelin<br>3,75 mg/<br>måned<br>N=93 | Ulipristal-<br>acetat<br>5 mg/døgn<br>N=93 | Ulipristal-<br>acetat<br>10 mg/døgn<br>N=95 |
| <b>Menstruasjons-<br/>blødning</b>                                                   |                 |                                            |                                             |                                          |                                            |                                             |
| Median PBAC ved<br>baseline                                                          | 376             | 386                                        | 330                                         | 297                                      | 286                                        | 271                                         |
| Median endring<br>ved uke 13                                                         | -59             | <b>-329</b>                                | <b>-326</b>                                 | -274                                     | -268                                       | -268                                        |
| Pasienter med<br>amenoré ved uke<br>13                                               | 3<br>(6,3 %)    | <b>69<br/>(73,4 %)<sup>1</sup></b>         | <b>76<br/>(81,7 %)<sup>2</sup></b>          | 74<br>(80,4 %)                           | 70<br>(75,3 %)                             | 85<br>(89,5 %)                              |
| Pasienter som fikk<br>normal<br>menstruasjons-<br>blødning (PBAC <<br>75) ved uke 13 | 9<br>(18,8 %)   | <b>86<br/>(91,5 %)<sup>1</sup></b>         | <b>86<br/>(92,5 %)<sup>1</sup></b>          | 82<br>(89,1 %)                           | 84<br>(90,3 %)                             | 93<br>(97,9 %)                              |
| Median endring i<br>myomvolum fra<br>baseline til uke 13 <sup>a</sup>                | +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> I studie 1 ble endring av totalt myomvolum fra baseline målt med MR. I studie 2 ble endring av volum for de tre største myomene målt med ultralyd. Verdier med fet skrift i mørkere celler angir at det var en signifikant forskjell ved sammenligning mellom ulipristalacetat og kontrollen. Disse var alltid i favør av ulipristalacetat.  
P-verdier: <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

### Gjentatt intermitterende bruk:

Effekten av gjentatte behandlingsregimer med faste doser på 5 mg eller 10 mg ulipristalacetat én gang daglig ble evaluert i to fase 3-studier som vurderte opptil 4 intermitterende 3-måneders behandlingsregimer hos pasienter med kraftig menstruasjonsblødning forbundet med uterusmyomer. Studie 3 var en åpen studie som vurderte 10 mg ulipristalacetat, der hvert behandlingsregime på 3 måneder ble etterfulgt av 10 dager dobbeltblind behandling med progestin eller placebo. Studie 4 var en randomisert, dobbeltblind klinisk studie som vurderte 5 eller 10 mg ulipristalacetat.

Studie 3 og 4 viste effektivitet i forhold til å kontrollere symptomer på uterusmyomer (f.eks. uterin blødning) og redusere størrelsen på fibroider etter 2 og 4 behandlingsregimer.

I studie 3 er behandlingseffektivitet vist over > 18 måneder med gjentatt intermitterende behandling (4 regimer med 10 mg én gang daglig), 89,7 % av pasientene hadde amenoré ved utgangen av behandlingsregime 4.

I studie 4 hadde 61,9 % og 72,7 % av pasientene amenoré ved utgangen av både behandlingsregime 1 og 2 kombinert (dose på henholdsvis 5 mg og 10 mg,  $p=0,032$ ), 48,7 % og 60,5 % hadde amenoré ved utgangen av alle fire behandlingsregimer kombinert (dose på henholdsvis 5 mg og 10 mg,  $p=0,027$ ).

Ved utgangen av behandlingsregime 4 ble det vurdert at 158 (69,6 %) og 164 (74,5 %) forsøkspersoner hadde amenoré ved dosen på henholdsvis 5 mg og 10 mg ( $p=0,290$ ).

Tabell 2: Resultat av vurderinger av primær og sekundær effekt i langsiktige fase III-studier

| Parameter                                         | Etter behandlingsregime 2<br>(to ganger med 3 måneder behandling) |                        |                         | Etter behandlingsregime 4<br>(fire ganger med 3 måneder behandling) |                        |                         |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                                   | Studie 3 <sup>a</sup>                                             | Studie 4               |                         | Studie 3                                                            | Studie 4               |                         |
| Pasienter som starter behandlingsregime 2 eller 4 | 10 mg/<br>døgn<br>N=132                                           | 5 mg/<br>døgn<br>N=213 | 10 mg/<br>døgn<br>N=207 | 10 mg/<br>døgn<br>N=107                                             | 5 mg/<br>døgn<br>N=178 | 10 mg/<br>døgn<br>N=176 |
| Pasienter med amenoré <sup>b,c</sup>              | N=131                                                             | N=205                  | N=197                   | N=107                                                               | N=227                  | N=220                   |
|                                                   | 116<br>(88,5 %)                                                   | 152<br>(74,1 %)        | 162<br>(82,2 %)         | 96<br>(89,7 %)                                                      | 158<br>(69,6 %)        | 164<br>(74,5 %)         |
| Pasient med kontrollert blødning <sup>b,c,d</sup> | NA                                                                | N=199                  | N=191                   | NA                                                                  | N=202                  | N=192                   |
|                                                   |                                                                   | 175<br>(87,9 %)        | 168<br>(88,0 %)         |                                                                     | 148<br>(73,3 %)        | 144<br>(75,0 %)         |
| Median endring i myomvolum fra baseline           | -63,2 %                                                           | -54,1 % <sup>a</sup>   | -58,0 % <sup>a</sup>    | -72,1 %                                                             | -71,8 %                | -72,7 %                 |

<sup>a</sup> Vurderingen av behandlingsregime 2 tilsvarer behandlingsregime 2 pluss én menstruasjonsblødning.

<sup>b</sup> Pasienter med manglende verdier ble ikke tatt med i analysen.

<sup>c</sup> N og % inkluderer seponerte pasienter.

<sup>d</sup> Kontrollert blødning ble definert som ingen episoder med kraftig blødning og høyst 8 dager med blødning (ikke medregnet spotting) i de siste 2 månedene av et behandlingsregime.

I alle fase III-studier, inkludert gjentatte intermitterende behandlingsstudier, ble totalt 7 tilfeller av hyperplasi observert blant 789 pasienter med tilstrekkelige biopsier (0,89 %). De aller fleste tilfellene reverserte spontant til normalt endometrium etter tilbakevendt menstruasjon i løpet av den behandlingsfrie perioden. Forekomsten av hyperplasi økte ikke med gjentatte behandlingsregimer, også ifølge data om 340 kvinner som fikk opp til 4 kurer med ulipristalacetat 5 eller 10 mg, og begrensede data om 43 kvinner som fikk opp til 8 kurer med ulipristalacetat 10 mg. Den observerte frekvensen stemmer overens med kontrollgrupper og forekomst rapportert i litteraturen for symptomatiske premenopausale kvinner i denne aldersgruppen (gjennomsnittlig 40 år).

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Esmya i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved uterint leiomyom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter peroral administrasjon av en enkeltdose på 5 eller 10 mg absorberes ulipristalacetat raskt, med en  $C_{max}$  på  $23,5 \pm 14,2$  ng/ml og  $50,0 \pm 34,4$  ng/ml som oppnås ca. 1 time etter inntak og med en  $AUC_{0-\infty}$  på henholdsvis  $61,3 \pm 31,7$  ng.t/ml og  $134,0 \pm 83,8$  ng.t/ml.. Ulipristalacetat transformeres raskt til en farmakologisk aktiv metabolitt med en  $C_{max}$  på  $9,0 \pm 4,4$  ng/ml og  $20,6 \pm 10,9$  ng/ml som også oppnås ca. 1 time etter inntak og med en  $AUC_{0-\infty}$  på henholdsvis  $26,0 \pm 12,0$  ng.t/ml og  $63,6 \pm 30,1$  ng.t/ml. Administrasjon av ulipristalacetat (30 mg tablett) sammen med en fettrik frokost resulterte i ca. 45 % lavere gjennomsnittlig  $C_{max}$ , forsinket  $T_{max}$  (fra en median på 0,75 timer til 3 timer) og 25 % høyere gjennomsnittlig  $AUC_{0-\infty}$  sammenlignet med administrasjon i fastende tilstand. Lignende resultater ble oppnådd for den aktive mono-N-demetylerede metabolitten. Denne kinetiske effekten av mat forventes ikke å ha klinisk relevans for daglig administrasjon av ulipristalacetat-tabletter.

### Distribusjon

Ulipristalacetat bindes i høy grad (>98 %) til plasmaproteiner, inkludert albumin, alfa-1-syre glykoprotein, lipoprotein med høy tetthet og lipoprotein med lav tetthet.

Ulipristalacetat og dens aktive mono-N-demetylerede metabolitt utskilles i brystmelk med et gjennomsnittlig AUCt melk/plasma-forhold på  $0,74 \pm 0,32$  for ulipristalacetat.

### Biotransformasjon/Eliminasjon

Ulipristalacetat omdannes enkelt til dets mono-N-demetylerede og dermed til dets di-N-demetylerede metabolitter. *In vitro* data indikerer at det hovedsakelig medieres av cytokrom P450 3A4-isoformen (CYP3A4). Den primære eliminasjonsveien er via feces og mindre enn 10 % utskilles via urin. Den terminale halveringstiden til ulipristalacetat i plasma etter en enkeltdose på 5 eller 10 mg er beregnet til ca. 38 timer, med en gjennomsnittlig peroral clearance ( $CL/F$ ) på ca. 100 l/t.

*In vitro* data indikerer at ulipristalacetat og dets aktive metabolitt ikke hemmer CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 eller induserer CYP1A2 ved kliniske relevante konsentrasjoner. Det er derfor lite trolig at administrasjonen av ulipristalacetat vil endre clearance av legemidler som metaboliseres av disse enzymene.

*In vitro* data indikerer at ulipristalacetat og dets aktive metabolitt ikke er substrater av P-gp (ABCB1).

### Spesielle populasjoner

Det er ikke utført noen farmakokinetiske studier med ulipristalacetat hos kvinner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Grunnet den CYP-medierte metabolismen, forventes nedsatt leverfunksjon å endre elimineringen av ulipristalacetat, med økt eksponering som følge (se pkt. 4.2 og 4.4). Esmya er kontraindisert for pasienter med leversykdom (se pkt. 4.3 og 4.4).

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

De fleste funn i generelle toksisitetsstudier var relatert til dets virkning på progesteronreseptorer (og ved høyere konsentrasjoner på glukokortikoidreseptorer), med antiprogesteronaktivitet observert ved eksponering som tilsvarte terapeutiske nivåer. I en 39-ukers studie av cynomolgusaper ble histologiske endringer som ligner på PAEC observert ved lave doser.

Ulipristalacetat har på grunn av sin virkningsmekanisme embryoletal effekt hos rotter, kaniner (ved gjentatte doser over 1 mg/kg), marsvin og aper. Risikoen for mennesker er ukjent. Ved doser som var lave nok til å opprettholde drektighet hos dyreartene, ble det ikke observert teratogent potensiale.

Reproduksjonsstudier av rotter ved doser som ga eksponering i samme område som human dose, avslørte ingen bevis på nedsatt fertilitet hos behandlede dyr eller avkom fra behandlede hunndyr som følge av ulipristalacetat.

Karsinogenitetsstudier (av rotte og mus) viste at ulipristalacetat ikke er karsinogent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Mannitol  
Krysskarmellosenatrium  
Talkum  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevar blisterne i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Al/PVC/PE/PVDC- eller Al/PVC/PVDC-blister.  
Pakning med 28, 30 og 84 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23 februar 2012

Dato for siste fornyelse: 14. november 2016

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

DD/MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Cenexi  
17, Rue de Pontoise  
FR-95520 Osny  
Frankrike

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
  - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før legemidlet lanseres i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med de nasjonale kompetente myndighetene om innholdet i og formatet på utdanningsmaterialet. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle personer som forskriver Esmya, patologer som vurderer prøver fra pasienter behandlet med Esmya og alle pasienter som behandles med Esmya får tildelt utdanningsmateriale under og etter lanseringen.

Utdanningsmaterialet skal bestå av følgende:



- Utdanningsmateriale for forskrivere (gynekologer) som inneholder:
  - Følgebrev
  - Preparatomtale
  - Legeveiledning til foreskrivning av Esmya
- Utdanningsmateriale for patologer som inneholder
  - Patologveiledning
  - USB-enhet eller CD-ROM med bilder av digitale prøver (digitalt bibliotek med bilder av høy oppløsning).
  - Preparatomtale
- Utdanningsmateriale for pasienter som inneholder
  - Pasientkort

Utdanningsmaterialet skal inneholde følgende sentrale elementer:

#### Legeveiledning til forskrivning

- Behandlende leger bør sammen med pasienten ved hjelp av evidensbasert medisin vurdere risiko og nytte ved alle tilgjengelige behandlinger, slik at pasienten kan ta en informert beslutning.
- Etter markedsføring er det meldt om tilfeller av leversvikt. I noen få av disse tilfellene var det nødvendig med levertransplantasjon. Frekvensen av leversvikt og risikofaktorer for pasienten er ukjent.
- Det må tas leverfunksjonsprøver ved baseline før behandlingsstart og før hvert nye behandlingsregime.
- Pasienter som har alanintransaminase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)  $> 2 \times$  øvre normalgrense (ULN) (isolert eller i kombinasjon med bilirubin  $> 2 \times$  ULN) må ikke behandles.
- Leverfunksjonen må observeres månedlig under de 2 første behandlingsregimene og deretter når det er klinisk relevant.
- Behandlingen må seponeres hvis pasienten får ALAT eller ASAT  $> 3 \times$  ULN.
- Hvis en pasient under behandlingen viser symptomer som samsvarer med leverskade, må behandlingen seponeres, pasienten må undersøkes umiddelbart og det må tas leverfunksjonsprøver.
- Videre anbefales det å ta leverprøver innen 2–4 uker etter avsluttet behandling.
- Detaljerte anbefalinger for kontroll av fortykket endometrium.
- Påminnelse om effekten av ulipristalacetat på endometriet.
- Behovet for å informere patologen om at pasienter er behandlet med Esmya hvis biopsiprøver/kirurgiske prøver skal sendes inn til analyse.
- Indikasjonen.
- Dosering: 5 mg tablett én gang pr. døgn ved behandlingsregimer på inntil 3 måneder hver. Behandlinger skal kun startes når menstruasjon har inntruffet: Det første behandlingsregimet skal startes i den første uken av menstruasjonen. Etterfølgende behandlingsregimer skal starte tidligst i den første uken av den andre menstruasjonen etter at forrige behandlingsregime er fullført. Behandlende lege skal fortelle pasienten om behovet for behandlingsfrie perioder.
- Kontraindikasjonene graviditet og amming, genital blødning av ukjent etiologi eller av andre årsaker enn uterusmyomer, samt kreft i uterus, cervix, ovarier eller bryster, i tillegg til underliggende leversykdom
- Manglende sikkerhetsdata om endometriet for kontinuerlige behandlinger på over tre måneder.
- Behovet for å utføre undersøkelser i henhold til normal praksis om vedvarende fortykning av endometriet etter seponert behandling og tilbakevendende menstruasjon, for å ekskludere andre underliggende tilstander.
- Anbefaling om periodisk overvåking av endometriet ved gjentatt intermitterende behandling. Dette omfatter årlig ultralyd som skal utføres etter tilbakevendt menstruasjon i en behandlingsfri periode. Hvis det oppdages endometriefortykkelse som vedvarer eller tilbakevendt menstruasjon under behandlingsfrie perioder eller lengre enn 3 måneder etter slutten av behandlingsregimene, og/eller et endret blødningsmønster oppdages, bør det

utføres en undersøkelse som omfatter biopsi av endometriet, for å utelukke andre underliggende sykdommer, deriblant endometriell malignitet.

#### Utdanningsmateriale for patologer

- Viktige effekter av Esmya på endometrieendringer assosiert med progesteronreseptormodulatoren (PAEC) og hvordan de skiller seg fra effektene av rent østrogen
- Differensialdiagnosen mellom PAEC, rent østrogen og endometriehyperplasi.

#### Pasientvarslingskort

- Informer pasientene om risikoen for leverskade ved bruk av Esmya. Forklar at det i noen få tilfeller var nødvendig med levertransplantasjon..
- Informer pasientene om at legene deres må advares om at de kan få leverproblemer.
- Fortell pasientene at de ikke må ta Esmya hvis de får leverproblemer.
- Informer pasientene om at leverfunksjonen deres må observeres før starten av hvert behandlingsregime, månedlig under behandlingen og innen noen få uker etter at behandlingen er avsluttet.
- Informer pasientene om symptomer og tegn på mulig leverskade slik at de er oppmerksomme på situasjoner der de må stoppe behandlingen og snarest oppsøke lege.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esmya 5 mg tabletter  
ulipristalacetat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg ulipristalacetat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter  
30 tabletter  
84 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar blisterne i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Esmya

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ<br/>GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>BLISTER</b> |
|----------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1.    LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|-------------------------------|

Esmya 5 mg tabletter  
ulipristalacetat

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>2.    NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Gedeon Richter

|                         |
|-------------------------|
| <b>3.    UTLØPSDATO</b> |
|-------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Batch

|                    |
|--------------------|
| <b>5.    ANNET</b> |
|--------------------|

## ESMYA 5 mg TABLETTER

### PASIENTKORT

#### HVA MÅ DU VITE FØR DU BRUKER ESMYA?

Esmya kan gi bivirkninger, men ikke alle får dem. En mulig bivirkning er at de kan skade leveren din. Det har vært rapportert om tilfeller av leversvikt hos kvinner som bruker Esmya, og i noen få tilfeller var det nødvendig med levertransplantasjon.

På dette kortet får du opplysninger om blodprøver du må ta under hele behandlingen og hva du må gjøre hvis du får bivirkninger på leveren.

Du må ikke ta Esmya hvis du har leverproblemer.

Informér legen din hvis du har problemer med leveren eller er usikker på om leveren din er i orden.

#### HVA MÅ DU GJØRE FØR, UNDER OG ETTER BEHANDLINGEN?

##### Ta regelmessige blodprøver.

Før hver behandlingskur må du ta blodprøver for å sjekke hvordan leveren din fungerer. Legen vil bestemme om Esmya egner seg for deg ved å se på resultatene fra disse testene.

Under behandlingen med Esmya vil legen ta regelmessige blodprøver for å sjekke leverfunksjonen din. Disse testene må tas hver måned, og ellers noen uker etter at en behandlingskur er ferdig (se tabellen nedenfor). Disse blodprøvene forteller legen hvordan leveren din fungerer, og legen kan ikke følge med på behandlingen din uten dem.

#### BRUK DENNE TABELLEN TIL Å FÅ OVERSIKT OVER BLODPRØVENE DINE:

|                                                                 | DATO |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| <b>1. PRØVE (før behandlingen starter)</b>                      |      |
| <b>Behandlingen starter</b>                                     |      |
| <b>2. PRØVE (4 uker etter starten)</b>                          |      |
| <b>3. PRØVE (8 uker etter starten)</b>                          |      |
| <b>4. PRØVE (12 uker etter starten)</b>                         |      |
| <b>5. PRØVE (2–4 uker etter at Esmya-behandlingen er slutt)</b> |      |

#### SYMPTOMER PÅ MULIGE LEVERPROBLEMER

Avbryt behandlingen og oppsøk lege med en gang hvis du opplever noen av de følgende symptomene:

- utmattelse, du føler deg utslitt
- gul hud/gule øyne
- mørk urin
- smerter øverst til høyre i magen
- kløe
- kvalme (du føler deg uvel)
- oppkast



Legen må undersøke leveren din umiddelbart og bestemme om du kan fortsette med behandlingen.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Esmya 5 mg tabletter** ulipristalacetat

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Esmya er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Esmya
3. Hvordan du bruker Esmya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Esmya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Esmya er, og hva det brukes mot**

Esmya inneholder virkestoffet ulipristalacetat. Det brukes til å behandle moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer, som er godartede muskelknuter/svulster i livmoren.

Esmya brukes til voksne kvinner (over 18 år) før overgangsalderen.

Hos noen kvinner kan uterusmyomer forårsake kraftige menstrusjonsblødninger, bekken smerter (ubehag i buken) og trykk på andre organer.

Dette legemidlet fungerer ved å modifisere aktiviteten til progesteron, et hormon som forekommer naturlig i kroppen. Det brukes til langsiktig behandling av fibroidene for å redusere størrelsen på dem, for å stanse eller redusere blødning og for å øke antallet røde blodceller.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Esmya**

Du bør være klar over at de fleste kvinner ikke har menstruasjonsblødninger under behandlingen og i noen uker etterpå.

##### **Bruk ikke Esmya**

- dersom du er allergisk overfor ulipristalacetat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en leversykdom.
- dersom du er gravid eller ammer.
- dersom du har vaginal blødning som ikke skyldes uterusmyomer.
- hvis du har kreft i livmoren, livmorhalsen, eggstokkene eller brystene.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

- Før du starter behandlingen med Esmya, blir det tatt blodprøver for å finne ut hvor godt leveren din fungerer. Legen din vil bestemme om Esmya egner seg for deg ved å se på resultatene fra disse testene. Testene blir tatt månedlig i de 2 første behandlingsregimene. Hvis du skal ha flere behandlingsregimer, blir leveren din sjekket før og etter hvert regime og hvis du opplever noen av symptomene som beskrives nedenfor. I tillegg skal leveren din sjekkes en gang til 2–4 uker

etter at behandlingen er avsluttet.

Hvis du opplever noen symptomer fra leveren under behandlingen, for eksempel at du føler deg kvalm eller kaster opp, veldig sliten eller utslitt, får gulsott (øynene eller huden gulner), mørk urin, kløe eller vondt øverst i magen, må du avbryte behandlingen og straks ta kontakt med en lege. Legen vil da undersøke leverfunksjonen din og bestemme om du kan fortsette behandlingen.

- Dersom du tar et hormonelt prevensjonsmiddel (for eksempel p-piller) (Se "Andre legemidler og Esmya"), bør du bruke en alternativ, pålitelig barrieremetode (for eksempel kondom) mens du tar Esmya.
- Dersom du har en lever- eller nyresykdom, må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker Esmya.
- Hvis du lider av alvorlig astma, kan det hende at behandling med Esmya ikke er egnet for deg. Legen vil diskutere dette med deg.

Behandling med Esmya fører normalt til en betydelig reduksjon og kan til og med stanse menstruasjonsblødningen din i de første 10 behandlingsdagene. Dersom du fortsatt har kraftig blødning, må du rådføre deg med lege.

Menstruasjonen vender normalt tilbake innen 4 uker etter at behandlingen med Esmya er stanset. Slimhinnen i livmoren kan bli tykkere eller forandre seg som følge av å bruke Esmya. Disse forandringene går tilbake til normalt etter at behandlingen er stanset og menstruasjonen vender tilbake.

### **Barn og ungdom**

Esmya skal ikke tas av barn under 18 år, siden sikkerheten og effektiviteten til ulipristalacetat ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Esmya**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér lege eller apotek hvis du tar noen av legemidlene under, siden disse legemidlene kan påvirke Esmya eller bli påvirket av Esmya:

- Enkelte legemidler som brukes til å behandle hjertet (f.eks. digoksin).
- Enkelte legemidler som brukes til å forebygge slag og blodpropper (f.eks. dabigatraneteksilat).
- Enkelte legemidler som brukes til å behandle epilepsi (f.eks. fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, primidon).
- Enkelte legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjon (f.eks. ritonavir, efavirenz, nevirapin).
- Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (f.eks. rifampicin, telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifabutin).
- Enkelte legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol (bortsett fra sjampo), itrakonazol).
- Urtepreparat som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) som brukes mot depresjon eller angst.
- Enkelte legemidler som brukes til å behandle depresjon (f.eks. nefazodon).
- Enkelte legemidler som brukes til å behandle hypertensjon (f.eks. verapamil).

Esmya vil trolig gjøre noen hormonelle prevensjonsmidler mindre effektive. I tillegg er det sannsynlig at hormonelle prevensjonsmidler og progestagener (f.eks. noretindron eller levonorgestrel) vil gjøre Esmya mindre effektiv. Hormonelle prevensjonsmidler er derfor ikke anbefalt, og du skal bruke en alternativ, pålitelig barrieremetode, for eksempel kondom, under behandling med Esmya.

### **Inntak av Esmya sammen med mat og drikke**

Du bør unngå å drikke grapefruktjuice under behandling med Esmya.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke Esmya hvis du er gravid. Behandling under graviditet kan påvirke graviditeten (det er ikke kjent hvorvidt Esmya kan skade barnet eller forårsake spontanabort). Hvis du blir gravid under behandling med Esmya, skal du avbryte bruken av Esmya omgående og kontakte lege eller apotek.

Esmya vil trolig gjøre noen hormonelle prevensjonsmidler mindre effektive (Se "Andre legemidler og Esmya").

Esmya skilles ut i morsmelk hos mennesker. Du må derfor unngå amming under bruk av Esmya.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Esmya kan forårsake mild svimmelhet (se pkt. 4 "Mulige bivirkninger"). Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du får disse symptomene.

## **3. Hvordan du bruker Esmya**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én 5 mg tablett pr. døgn i behandlingsregimer på inntil 3 måneder hver. Hvis du foreskrives flere 3-måneders behandlingsregimer med Esmya, skal du starte hvert regime tidligst under den andre menstruasjonen etter at den forrige behandlingen er fullført.

Du skal alltid begynne å ta Esmya i løpet av første menstruasjonsuke.

Tabletten skal svelges med vann og kan tas med eller uten mat.

### **Dersom du tar for mye av Esmya**

Erfaringen med inntak av flere doser Esmya samtidig, er begrenset. Det er ikke rapportert om alvorlige bivirkninger etter inntak av flere doser av dette legemidlet samtidig. Du bør uansett rådføre deg med lege eller apotek dersom du tar for mye av Esmya.

### **Dersom du har glemt å ta Esmya**

Hvis det er mindre enn 12 timer siden du glemte en tablett, må du ta den så fort du kommer på det.

Hvis det er mer enn 12 timer siden du glemte en tablett, kan du imidlertid hoppe over den glemte tabletten og kun ta en enkel tablett som normalt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glempt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Esmya**

Esmya skal tas daglig i behandlingsregimer på inntil 3 måneder kontinuerlig. Under hvert behandlingsregime må du ikke slutte å ta tablettene uten å ha forhørt deg med lege selv om du føler deg bedre, siden symptomene kan vende tilbake senere.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke Esmya og søk lege umiddelbart hvis du får noen av de følgende symptomene:

- hoven i ansiktet, tunge eller halsen, vanskeligheter med å svelge, utslett og pustevansker. Dette er mulige symptomer på angioødem (frekvens ikke kjent).
- kvalme eller oppkast, utmattelse, gulsott (øyene eller huden gulner), mørk urin, kløe eller smerter øverst i magen. Disse symptomene kan være tegn på leverskade (hyppighet ikke kjent),

som i noen få tilfeller har ført til levertansplantasjon. Se også punkt 2, Advarsler og forsiktighetsregler.

**Svært vanlige** (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- redusert eller fraværende menstruasjonsblødning (amenoré)
- tykkere slimhinne i livmoren (endometriefortykkelse).

**Vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- hodepine
- følelse av at det går rundt for deg (vertigo)
- magesmerte, kvalme
- akne (kviser)
- smerter i muskler og skjelett
- væskebyll i eggstokkene (ovariecyste), ømhet/smerter i brystene, smerter i buken (bekkenet), hetetokter
- tretthet (utmattelse)
- vektøkning.

**Mindre vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- legemiddelallergi
- angst
- humørsvingninger
- svimmelhet
- munntørhet, forstoppelse
- hårtap, tørr hud, økt svetting
- ryggsmarter
- urinlekkasje
- blødning fra livmoren (uterin blødning), vaginal utflod, unormal vaginal blødning
- ubehag i brystene
- opphovning grunnet væskeansamling (ødem)
- ekstrem tretthet (asteni)
- økt blodkolesterol påvist i blodprøver, økt blodfett (triglyserider) påvist i blodprøver.

**Sjeldne** (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- neseblødning
- fordøyelsesbesvær, oppblåst mage
- revnet væskebyll i eggstokkene (ruptert ovariecyste)
- oppsvulmede bryster

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Esmya**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren etter Utl.dato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Esmya**

- Virkestoff er ulipristalacetat. Hver tablett inneholder 5 mg ulipristalacetat.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, kryskarmellosenatrium, talkum og magnesiumstearat.

### **Hvordan Esmya ser ut og innholdet i pakningen**

Esmya er en hvit til gråhvit, rund, buet tablett på 7 mm med koden "ES5" trykt på den ene siden.

Den leveres i Al/PVC/PE/PVDC-blistere i esker inneholdende 28, 30 og 84 tabletter eller

Al/PVC/PVDC-blistere i esker inneholdende 28 og 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

### **Tilvirker**

Cenexi

17, rue de Pontoise

F-95520 Osny

Frankrike

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.