

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esmya, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 5 mg octanu uliprystalu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „ES5” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i (lub) leczenie chirurgiczne są nieodpowiednie lub nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Esmya powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu mięśniaków macicy.

Dawkowanie

W leczeniu stosuje się jedną tabletkę 5 mg przyjmowaną raz na dobę w czasie cykli leczenia trwających do 3 miesięcy każdy. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłku.

Leczenie powinno być rozpoczęte wyłącznie w przypadku wystąpienia miesiączki:

- Pierwszy cykl leczenia powinien rozpocząć się w pierwszym tygodniu miesiączki.
- Ponowne cykle leczenia należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas pierwszego tygodnia drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Lekarz powinien poinstruować pacjentkę o konieczności okresowego przerywania leczenia.

Przeprowadzono badania nad leczeniem przerywanym, powtarzanym, wynoszącym do 4 przerywanych cykli leczenia.

Jeżeli pacjentka pominie dawkę, powinna jak najszybciej przyjąć octan uliprystalu. Jeżeli dawkę pominięto ponad 12 godzin temu, pacjentka nie powinna przyjmować pominiętej dawki tylko wznowić zwykły schemat dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na brak szczegółowych badań w tym zakresie nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, za wyjątkiem sytuacji ścisłego monitorowania pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy octan uliprystalu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu uliprystalu określono wyłącznie u kobiet w wieku 18 lat i powyżej.

Sposób podawania

Stosowanie doustne. Tabletki należy połknąć, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią.

Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym pochodzeniu lub o etiologii innej niż związana z mięśniakami macicy.

Rak macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi.

Istniejące zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Octan uliprystalu powinien być przepisywany wyłącznie po postawieniu dokładnej diagnozy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę. W przypadku podejrzenia ciąży przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia należy wykonać test ciążowy.

Środki antykoncepcyjne

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen, domaciczych wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen ani złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Chociaż u większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, podczas jego przyjmowania zaleca się stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji.

Zmiany endometrialne

Octan uliprystalu wykazuje szczególne działanie farmakodynamiczne na endometrium:

U pacjentek leczonych octanem uliprystalu można zaobserwować zmiany w obrazie histologicznym endometrium. Po przerwaniu leczenia zmiany te są odwracalne.

Takie zmiany w obrazie histologicznym określa się jako „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”, PAEC) i nie należy mylić ich z przerostem endometrium (patrz punkty 4.8 i 5.1).

W trakcie leczenia może wystąpić ponadto odwracalne zwiększenie grubości endometrium.

W przypadku powtarzanego, przerywanego leczenia zalecana jest okresowa kontrola endometrium. Obejmuje ona coroczne badanie ultrasonograficzne przeprowadzane po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia.

Jeżeli wzrost grubości endometrium utrzymuje się po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia lub powyżej 3 miesięcy po zakończeniu cykli leczenia i/lub zmiany w profilu krwawień (patrz „Profil krwawień” poniżej) należy przeprowadzić badania, w tym biopsję endometrium w celu wykluczenia innych chorób podstawowych, włączając nowotwór endometrium.

W przypadku przerostu endometrium (bez nietypowości) zalecane jest monitorowanie zgodne ze zwykłą praktyką kliniczną (np. badanie kontrolne 3 miesiące później). W przypadku odbiegającego od normy przerostu endometrium, należy przeprowadzić badania i leczenie zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną.

Cykle leczenia nie powinny przekraczać 3 miesięcy, ponieważ nie jest znane ryzyko niekorzystnego wpływu na endometrium w przypadku kontynuowania leczenia bez przerwy.

Profil krwawień

Należy poinformować pacjentki o tym, że przyjmowanie octanu uliprystalu prowadzi zwykle do znacznej redukcji utraty krwi miesięczkowej lub do braku miesiączki w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. W przypadku utrzymania się nadmiernego krwawienia pacjentki powinny poinformować o tym lekarza. Miesiączka powinna wystąpić w ciągu 4 tygodni od zakończenia każdego cyklu leczenia. Jeśli podczas powtarzanego, przerywanego leczenia po początkowym ograniczeniu krwawień lub braku miesiączki dojdzie do zmienionego, utrzymującego się lub nieoczekiwanego profilu krwawień, takiego jak wystąpienie krwawienia między miesiączkami, należy przeprowadzić badanie endometrium, w tym biopsję endometrium, w celu wykluczenia innych chorób podstawowych, w tym nowotworu endometrium.

Przeprowadzono badania nad leczeniem powtarzanym, przerywanym, wynoszącym do 4 przerywanych cykli leczenia.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przewiduje się znaczącego wpływu zaburzenia czynności nerek na eliminację octanu uliprystalu. Ze względu na brak szczegółowych badań w tym zakresie, nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, za wyjątkiem sytuacji ścisłego monitorowania pacjenta (patrz punkt 4.2).

Uszkodzenie wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia i niewydolności wątroby, niektóre wymagające przeszczepu wątroby (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie czynności wątroby. Leczenia nie należy inicjować, jeśli poziomy transaminaz (transaminazy alaninowej (ALT) lub transaminazy asparaginianowej (AST)) przekraczają 2 x GGN (górną granicę normy) (izolowane lub z bilirubiną > 2 x GGN).

W trakcie leczenia przez dwa pierwsze cykle leczenia należy raz w miesiącu przeprowadzić badanie czynności wątroby. W czasie kolejnych cykli należy przeprowadzać badania czynności wątroby przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu leczenia i w przypadku, gdy jest to klinicznie wskazane. Jeżeli podczas leczenia u pacjentki występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby (zmęczenie, astenia, nudności, wymioty, ból prawego podżebrza, jadalność, żółtaczkę), należy przerwać leczenie, niezwłocznie zbadać pacjentkę i przeprowadzić badanie czynności wątroby.

U pacjentek, u których w trakcie leczenia wartości aktywności transaminaz (ALT lub AST) przekroczą wartość 3 x GGN, należy przerwać leczenie i ściśle monitorować stan ich zdrowia. Dodatkowo badania czynności wątroby należy wykonać 2–4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Stosowanie innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie umiarkowanych (np. erytromycyna, sok grejpfrutowy, werapamil) lub silnych (np. ketokonazol, rytonawir, nefadozon, itrakonazol, telitromycyna, klarytromycyna) inhibitorów enzymu CYP3A4 z octanem uliprystalu nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, prymidon, ziele dziurawca, efawirenz, newirapina, długotrwałe stosowanie rytonawiru) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Astma oskrzelowa

Nie zaleca się stosowania u kobiet z ciężką astmą oskrzelową niedostatecznie wyrównaną za pomocą doustnie przyjmowanych glikokortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na działanie octanu uliprystalu:

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Octan uliprystalu ma strukturę steroidu i działa jako selektywny modulator receptora progesteronowego o przeważająco hamującym wpływie na receptor progesteronowy. Dlatego też hormonalne środki antykoncepcyjne i progestageny zwykle obniżają skuteczność octanu uliprystalu wskutek kompetycyjnego oddziaływania na receptor progesteronu. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych zawierających progestagen (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Inhibitory enzymu CYP3A4

Po podaniu umiarkowanego inhibitora enzymu CYP3A4 w postaci propionianu erytromycyny (w dawce 500 mg przyjmowanej dwa razy na dobę przez 9 dni) zdrowym ochotniczkom płci żeńskiej wartość C_{max} oraz AUC octanu uliprystalu wzrosły odpowiednio 1,2 i 2,9-krotnie; wartość AUC czynnego metabolitu octanu uliprystalu wzrosła 1,5-krotnie, natomiast wartość C_{max} jego czynnego metabolitu uległa obniżeniu (0,52-krotna zmiana).

Po podaniu silnego inhibitora enzymu CYP3A4 w postaci ketokonazolu (w dawce 400 mg przyjmowanej jeden raz na dobę przez 7 dni) zdrowym ochotniczkom płci żeńskiej wartość C_{max} oraz AUC octanu uliprystalu wzrosły odpowiednio 2 i 5,9-krotnie; wartość AUC czynnego metabolitu octanu uliprystalu wzrosła 2,4-krotnie, natomiast wartość C_{max} jego czynnego metabolitu uległa obniżeniu (0,53-krotna zmiana).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki octanu uliprystalu u pacjentów przyjmujących jednocześnie słabe inhibitory enzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 z octanem uliprystalu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Induktory enzymu CYP3A4

Podanie silnego induktora enzymu CYP3A4, ryfampicyny, (300 mg dwa razy na dobę przez 9 dni) u zdrowych kobiet-ochotniczek spowodowało znaczne obniżenie wartości C_{max} i AUC octanu uliprystalu i jego aktywnego metabolitu o 90% lub więcej i zmniejszyło okres półtrwania octanu uliprystalu 2,2 razy, co odpowiada około 10-krotnemu zmniejszeniu ekspozycji na octan uliprystalu. Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, prymidon, ziele dziurawca, efawirenz, newirapina, długotrwałe stosowanie rytonawiru) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wpływające na pH treści żołądkowej

Podawanie octanu uliprystalu (tabletki 10 mg) z inhibitorem pompy protonowej, esomeprazolem (20 mg na dobę przez 6 dni) powodowało około 65% niższą wartość średnią C_{max} , wydłużenie czasu t_{max} (z mediany 0,75 godziny do 1,0 godziny) i 13% wyższą średnią wartość AUC. Ten efekt powodowany przez produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej nie powinien mieć istotnie klinicznego znaczenia w przypadku codziennego podawania tabletek octanu uliprystalu.

Możliwość wpływu octanu uliprystalu na działanie innych produktów leczniczych :

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Octan uliprystalu może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (zawierających wyłącznie progestagen, wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen lub złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych), a także progestagenu podawanego z innych przyczyn. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych zawierających progestagen (patrz punkty 4.4 i 4.6). Produktów leczniczych zawierających progestagen nie należy przyjmować przez okres 12 dni od zaprzestania przyjmowania octanu uliprystalu.

Substraty glikoproteiny P (P-gp)

Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu może w znaczących klinicznie stężeniach występować w ścianie przewodu pokarmowego jako inhibitor glikoproteiny P (P-gp) podczas absorpcji. Jednoczesne podawanie octanu uliprystalu z substratami P-gp nie zostało przebadane i nie można wykluczyć interakcji. Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vivo* pokazują, że octan uliprystalu (podawany w postaci jednej tabletki 10 mg) 1,5 godziny przed

podaniem substratu P-gp feksofenadyny (60 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę feksofenadyny. Dlatego też zaleca się, by podawanie octanu uliprystalu i substratów P-gp (np. etaksylan dabigatranu, digoksyna, feksofenadyna) było rozdzielone w czasie o co najmniej 1,5 godziny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet

Octan uliprystalu prawdopodobnie wpływa niekorzystnie na działanie tabletek antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen, wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen, czy złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych, w związku z czym ich jednoczesne przyjmowanie nie jest zalecane. Chociaż u większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, podczas jego przyjmowania zaleca się stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Octan uliprystalu jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania octanu uliprystalu u kobiet w okresie ciąży.

Pomimo, że nie stwierdzono działania teratogennego, wyniki badań na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie octanu uliprystalu do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Octan uliprystalu przenika do mleka ludzkiego. Wpływ na noworodki i (lub) dzieci nie był badany. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Stosowanie octanu uliprystalu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Płodność

U większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, poziom płodności związany z przyjmowaniem wielokrotnych dawek octanu uliprystalu nie został jednak zbadany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Octan uliprystalu wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż po jego przyjęciu obserwowano zawroty głowy o łagodnym nasileniu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu zostało poddane ocenie u 1 053 kobiet z mięśniakami macicy leczonych octanem uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg w ramach badań fazy III. Najczęściej w badaniach klinicznych obserwowano brak miesiączki (79,2%), co jest uznawane za pożądany skutek dla pacjentek (patrz punkt 4.4).

Najczęstszym działaniem niepożądanym były uderzenia gorąca. W przeważającej większości działania niepożądane miały nasilenie łagodne i umiarkowane (95,0%), nie powodowały konieczności zaprzestania przyjmowania produktu leczniczego (98,0%) i ustępowały samoistnie.

Spośród 1053 kobiet bezpieczeństwo powtórzonych, przerywanych cykli leczenia (każdego ograniczonego do 3 miesięcy) zostało ocenione u 551 kobiet z mięśniakami macicy leczonych z użyciem 5 lub 10 mg octanu uliprystalu w ramach dwóch badań III fazy (obejmujących 446 kobiet poddanych czterem przerywanym cyklom leczenia, przy czym 53 kobiety poddano ośmiu przerywanym cyklom leczenia) i wykazało podobny profil do tego obserwowanego podczas pojedynczego cyklu leczenia.

Lista reakcji niepożądanych w postaci tabeli

Na podstawie danych zbiorczych, pochodzących z czterech badań III fazy prowadzonych u pacjentek z mięśniakami macicy leczonych przez 3 miesiące, odnotowano następujące działania niepożądane. Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z częstością i klasyfikacją układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określana jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane podczas 1 cyklu leczenia				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość na lek*		
Zaburzenia psychiczne			niepokój zaburzenia emocjonalne		
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy*	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				krwawienia z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		bóle brzucha nudności	suchość w ustach zaparcia	niestrawność wzdęcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Niewydolność wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	łyśnienie** sucha skóra nadmierne pocenie się		Obrzęk naczyń ruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśniowo-szkieletowy	bóle pleców		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki wzrost grubości endometrium*	uderzenia gorąca* bóle w obrębie miednicy torbiel jajnika* tkliwość/ból piersi	krwawienia z macicy* krwawienia międzymiesiączkowe wydzielina z dróg rodnych dyskomfort piersi	pęknięcie torbieli jajnika* obrzęk piersi	
Zaburzenia ogólne i		zmęczenie	opuchlizna		

stany w miejscu podania			osłabienie		
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	wzrost stężenia cholesterolu we krwi wzrost stężenia triglicerydów we krwi		

* patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

** Dosłowne pojęcie umiarkowanej utraty włosów zostało przypisane do określenia „łysienie”

W przypadku porównywania powtarzanych cykli leczenia ogólna częstotliwość działań niepożądanych była mniejsza w kolejnym cyklu leczenia niż podczas pierwszego, a każde działanie niepożądane występowało rzadziej lub z taką samą częstotliwością (oprócz niestrawności, która została sklasyfikowana jako „niezbyt często” podczas 3 cyklu leczenia w przypadku jednego pacjenta).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność wątroby

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności wątroby. W nielicznych przypadkach konieczne było przeszczepienie wątroby. Częstość występowania niewydolności wątroby i czynniki ryzyka nie są znane.

Wzrost grubości endometrium

U 10–15% pacjentek leczonych octanem uliprystalu zaobserwowano wzrost grubości endometrium (>16 mm na podstawie badania ultrasonograficznego lub metodą rezonansu magnetycznego pod koniec leczenia) do czasu zakończenia pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia. Podczas kolejnych cykli leczenia wzrost grubości endometrium był rzadziej obserwowany (4,9% i 3,5% u pacjentek pod koniec odpowiednio drugiego i czwartego cyklu leczenia). Wzrost grubości endometrium jest odwracalny, a miesiączka powraca po zaprzestaniu leczenia.

Dodatkowo obserwuje się odwracalne zmiany w endometrium określane jako „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”, PAEC) i nie są to zmiany związane z przerostem endometrium. Jeśli wycinki macicy pobrane podczas zabiegu histerektomii lub biopsji endometrium są przesyłane do badania histopatologicznego, należy poinformować patologa o przyjmowaniu przez pacjentkę octanu uliprystalu (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Uderzenia gorąca

Występowanie uderzeń gorąca zgłaszało 8,1% pacjentek, dane te różniły się jednak między sobą w poszczególnych badaniach. W kontrolowanym badaniu porównawczym wskaźniki te wynosiły 24% (10,5% dla umiarkowanych lub ciężkich) w przypadku octanu uliprystalu i 60,4% (39,6% dla umiarkowanych i ciężkich) w przypadku pacjentek leczonych leuproreliną. W kontrolowanym badaniu z zastosowaniem placebo wskaźnik występowania uderzeń gorąca wynosił 1,0% dla octanu uliprystalu i 0% dla placebo.

Podczas pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia w ramach dwóch długoterminowych badań klinicznych fazy III częstotliwość występowania wyniosła odpowiednio 5,3% i 5,8% w przypadku octanu uliprystalu.

Nadwrażliwość na lek

Objawy nadwrażliwości na lek, takie jak uogólniony obrzęk, świąd, wysypka, opuchlizna twarzy lub pokrzywka, zgłosiło 0,4% pacjentów podczas badań klinicznych fazy III.

Ból głowy

U 5,8% pacjentek odnotowano występowanie łagodnych lub umiarkowanie silnych bólów głowy.

Torbiel jajnika

Obecność funkcjonalnych torbieli jajników obserwowano w trakcie i po zakończeniu leczenia u 1,0% pacjentek i w większości przypadków ustępowały one samoistnie w ciągu kilku tygodni.

Krwawienia z macicy

U pacjentek, u których występują obfite krwawienia miesięczne z powodu mięśniaków macicy, występuje ryzyko nadmiernego krwawienia, które może wymagać interwencji chirurgicznej. Odnotowano kilka takich przypadków podczas leczenia za pomocą octanu uliprystalu lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu przyjmowania octanu uliprystalu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania octanu uliprystalu są ograniczone.

Pojedyncze dawki do 200 mg i dawki dobowe w ilości 50 mg podawane przez 10 kolejnych dni były stosowane u ograniczonej liczby osób i nie zgłaszano ciężkich ani poważnych działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, modulatory receptora progesteronowego. Kod ATC: G03XB02.

Octan uliprystalu jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego, wykazującym działanie tkankowo swoiste i częściowo antagonistyczne dla progesteronu.

Mechanizm działania

Octan uliprystalu wywiera bezpośredni wpływ na endometrium.

Octan uliprystalu wywiera bezpośrednie działanie na mięśniaki, powodując redukcję ich wielkości na drodze hamowania proliferacji komórek i indukcji apoptozy.

Działanie farmakodynamiczne

Endometrium

W przypadku rozpoczęcia leczenia podczas cyklu miesięczkowego przy dawce dobowej wynoszącej 5 mg u większości pacjentek (w tym pacjentki z mięśniakiem) pierwsza miesiączka będzie występowała aż do jej zakończenia, jednak kolejna pojawi się dopiero po zaprzestaniu leczenia. Po zakończeniu leczenia za pomocą octanu uliprystalu cykle menstruacyjne powinny powrócić w ciągu 4 tygodni.

Bezpośrednie działanie na endometrium skutkuje wystąpieniem swoistych tkankowo zmian histologicznych zwanych „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”, PAEC). Obraz histologiczny charakteryzuje się zwykle obecnością nieaktywnych i słabo proliferujących komórek nabłonka związanych z asymetrią rozrostu zrębu i nabłonka, wywołującą

istotne, torbielowate rozszerzenie gruczołów z towarzyszącym wpływem estrogenu (mitotyczny) i progestyny (wydzielnicze) na komórki nabłonka. Podobny schemat odnotowano u około 60% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu przez okres 3 miesięcy. Zmiany te ustępują po zaprzestaniu leczenia. Nie należy mylić ich z przerostem endometrium.

U około 5% pacjentek w wieku rozrodczym, u których występowały obfite miesiączki, nastąpił wzrost grubości endometrium powyżej 16 mm. U około 10–15% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu endometrium może ulec pogrubieniu (>16 mm) podczas pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia. W przypadku powtarzanych cykli leczenia wzrost grubości endometrium był rzadziej obserwowany (u 4,9% pacjentek po drugim cyklu leczenia i 3,5% pacjentek po czwartym cyklu leczenia). Po zakończeniu leczenia pogrubienie to ustępuje, a miesiączka powraca. Jeśli pogrubienie endometrium utrzymuje się po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia lub przez okres powyżej 3 miesięcy od zakończenia cyklu leczenia, może zajść konieczność zbadania przyczyny w ramach standardowego postępowania klinicznego w celu wykluczenia innych chorób podstawowych.

Przysadka mózgowa

Dawka dobową octanu uliprystalu wynosząca 5 mg powoduje u większości pacjentek zahamowanie owulacji, co warunkuje utrzymanie poziomu progesteronu o wartości około 0,3 ng/ml.

Dawka dobową octanu uliprystalu o wartości 5 mg u większości pacjentek powoduje częściowy spadek stężenia FSH, jednak stężenie estradiolu w surowicy zostaje utrzymane w ramach środkowego okresu fazy pęcherzykowej cyklu i jest ono bliskie stężeniu występującemu u pacjentek otrzymujących placebo.

Octan uliprystalu nie wpływa na stężenia hormonów TSH, ACTH i prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie przedoperacyjne:

Skuteczność stałej dawki octanu uliprystalu wynoszącej 5 mg i 10 mg przyjmowanej raz na dobę poddano ocenie w dwóch randomizowanych, 13-tygodniowych badaniach fazy III metodą podwójnie ślepej próby, do których włączono pacjentki, u których występowały bardzo obfite miesiączki związane z mięśniakami macicy. Badanie 1 było badaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Wymogiem stawianym pacjentkom włączanym do badania była towarzysząca niedokrwistość (Hb <10,2 g/dl), natomiast wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie żelazo w dawce 80 mg Fe⁺⁺ poza badanym produktem leczniczym. Badanie 2 obejmowało podawanie czynnej substancji porównującej, leuproreliny w dawce 3,75 mg przyjmowanej raz na miesiąc przez iniekcje domięśniowe. W badaniu 2 zastosowano metodę podwójnie pozorowanej próby w celu utrzymania idei ślepej próby. W przypadku obu badań utratę krwi miesięczkowej oszacowano za pomocą obrazowego wykresu oceny krwawienia (ang. Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC). Wartość PBAC >100 w ciągu pierwszych 8 dni miesiączki jest uznawana za nadmierną utratę krwi miesięczkowej.

W badaniu 1 obserwowano statystycznie znaczącą różnicę w redukcji utraty krwi miesięczkowej na korzyść pacjentek leczonych octanem uliprystalu w porównaniu z placebo (patrz tabela 1 poniżej), co skutkowało szybszym i bardziej skutecznym leczeniem niedokrwistości w porównaniu z przyjmowaniem samego żelaza. U pacjentek leczonych octanem uliprystalu następowała także większa redukcja wielkości mięśniaka (na podstawie badania metodą rezonansu magnetycznego).

W badaniu 2 redukcja utraty krwi miesięczkowej u pacjentek leczonych octanem uliprystalu była porównywalna z wynikami leczenia agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę (leuprorelina). U większości pacjentek leczonych octanem uliprystalu krwawienie ustało w ciągu pierwszego tygodnia leczenia (brak miesiączki).

Wielkość trzech największych mięśniaków poddano ocenie za pomocą ultrasonografii pod koniec leczenia (tydzień 13), a w ciągu kolejnych 25 tygodni bez leczenia u pacjentek, które nie zostały poddane zabiegowi histerektomii lub miomektomii. Redukcja wielkości mięśniaka generalnie została

utrzymana w opisywanym okresie kontrolnym u pacjentek pierwotnie leczonych octanem uliprystalu, natomiast u pacjentek leczonych leuproreliną wystąpiło kilka przypadków ponownego rozrostu.

Tabela 1: Wyniki oceny pierwszorzędowej i drugorzędowej skuteczności leku w fazie III przeprowadzonych badań

Parametr	Badanie 1			Badanie 2		
	Placebo N=48	Octan uliprystalu 5 mg/dobę N=95	Octan uliprystalu 10 mg/dobę N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ miesiąc N=93	Octan uliprystalu 5 mg/dobę N=93	Octan uliprystalu 10 mg/dobę N=95
Krwawienie miesiączkowe						
Średnia wartość PBAC przed leczeniem	376	386	330	297	286	271
Średnia zmiana w tygodniu 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pacjentki z brakiem miesiączki w tygodniu 13	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Pacjentki, u których krwawienia miesiączkowe zostały unormowane (PBAC <75) w tygodniu 13	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Średnia zmiana w objętości mięśniaka od stanu przed leczeniem do tygodnia 13 ^a	+3,0%	-21,2%³	-12,3%⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a W badaniu 1 zmiana całkowitej objętości mięśniaka względem stanu przed rozpoczęciem leczenia została zbadana metodą rezonansu magnetycznego. W badaniu 2 zmiana objętości trzech największych mięśniaków została zbadana za pomocą ultrasonografii. Pogrubione wartości znajdujące się w komórkach zaznaczonych na szaro wskazują znaczną różnicę w porównaniu z octanem uliprystalu a grupą kontrolną. Wszystkie wyniki były korzystne dla octanu uliprystalu. Wartości P: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Stosowanie powtarzane, przerywane:

Skuteczność powtarzanego leczenia przy użyciu stałych dawek octanu uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg podawanej raz na dobę była sprawdzana w dwóch badaniach III fazy, oceniających do 4 przerywanych, 3-miesięcznych cykli leczenia u pacjentek z obfitym krwawieniem miesiączkowym związanym z występowaniem mięśniaków macicy. Badanie 3 było badaniem otwartym oceniającym działanie octanu uliprystalu w dawce 10 mg, w ramach którego po każdym 3-miesięcznym cyklu leczenia następował 10-dniowy okres leczenia metodą podwójnej ślepej próby z progestyną jako placebo. Badanie 4 było badaniem klinicznym, randomizowanym o podwójnie zaślepionej próbie oceniającym działanie octanu uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg.

Badanie 3 i 4 wykazały skuteczność kontrolowania objawów mięśniaka macicy (np. krwawienia macicznego) oraz zmniejszenie wielkości mięśniaka odpowiednio po 2 i 4 cyklu.

W badaniu 3 skuteczność została wykazana po upływie > 18 miesięcy powtarzanego, przerywanego leczenia (4 cykle po 10 mg raz na dobę), u 89,7% pacjentek doszło do zaniku miesiączki pod koniec 4 cyklu leczenia.

W badaniu 4 u 61,9% i 72,7% pacjentek doszło do zaniku miesiączki pod koniec 1 i 2 połączonego cyklu leczenia (dawka odpowiednio 5 mg i 10 mg, $p=0,032$); u 48,7% i 60,5% pacjentek doszło do zaniku miesiączki pod koniec wszystkich czterech połączonych cykli leczenia (dawka odpowiednio 5 mg i 10 mg, $p=0,027$). Pod koniec 4 cyklu leczenia odpowiednio dla dawki 5 mg i 10 mg u 158 (69,6%) pacjentek i 164 (74,5%) pacjentek stwierdzono zanik miesiączki ($p=0,290$).

Tabela 2: Wyniki oceny pierwszorzędowej i drugorzędowej skuteczności leku w fazie III badań długoterminowych

Parametr	Cykl 2 po zakończeniu leczenia (podwójne leczenie 3-miesięczne)			Cykl 4 po zakończeniu leczenia (czterokrotne leczenie 3-miesięczne)		
	Badanie 3 ^a	Badanie 4		Badanie 3	Badanie 4	
Pacjentki rozpoczynające 2 lub 4 cykl leczenia	10 mg/ dobę N=132	5 mg/ dobę N=213	10 mg/ dobę N=207	10 mg/ dobę N=107	5 mg/ dobę N=178	10 mg/ dobę N=176
Pacjentki z brakiem miesiączki ^{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%)
Pacjentki, u których krwawienia miesięczkowe zostały unormowane ^{b, c, d}	ND.	N=199	N=191	ND.	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Średnia zmiana w objętości mięśniaka od stanu przed leczeniem	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a Ocena 2 cyklu leczenia odpowiada 2 cyklowi leczenia plus jednemu krwawieniu miesięcznemu.

^b Pacjentki o brakujących danych zostały wykluczone z analizy.

^c N i % obejmuje pacjentki wycofane

^d Unormowane krwawienia zostały zdefiniowane jako brak przypadków obfitego krwawienia oraz maksymalnie 8 dni krwawienia (nie włączając dni plamienia) podczas ostatnich 2 miesięcy cyklu leczenia.

W ramach wszystkich badań III fazy, włączając powtarzane, przerywane cykle leczenia zaobserwowano łącznie 7 przypadków hiperplazji na 789 pacjentek z odpowiednią biopsją (0,89%). Znaczna większość spontanicznie powróciła do normalnej grubości endometrium po powrocie miesiączki podczas okresu przerwy w leczeniu. Występowanie hiperplazji nie zwiększyło się w przypadku powtarzanych cykli leczenia, także po uwzględnieniu danych dotyczących 340 kobiet, które otrzymały do 4 cykli leczenia octanem uliprystalu w dawce 5 lub 10 mg, i ograniczonych danych dotyczących 43 kobiet, które otrzymały do 8 cykli leczenia octanem uliprystalu w dawce 10 mg. Obserwowana częstotliwość jest zgodna z grupą kontrolną i powszechnym występowaniem zgłoszonym w literaturze w przypadku symptomatycznych kobiet w wieku przed menopauzą dla tej grupy wiekowej (średnia 40 lat).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Esmya we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mięśniaków gładkich macicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 lub 10 mg, octan uliprystalu zostaje szybko wchłonięty przy $C_{\max}$ $23,5 \pm 14,2$ ng/ml i $50,0 \pm 34,4$ ng/ml, co zachodzi po około 1 godzinie od połknięcia i przy wartościach $AUC_{0-\infty}$ wynoszących odpowiednio $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml i $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Octan uliprystalu szybko ulega przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu, którego $C_{\max}$ wynosi odpowiednio $9,0 \pm 4,4$ ng/ml i $20,6 \pm 10,9$ ng/ml, i występuje po około 1 godzinie od połknięcia i przy wartościach $AUC_{0-\infty}$ wynoszących odpowiednio $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml i $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Przyjęcie octanu uliprystalu (tabletki 30 mg) z wysokotłuszczowym śniadaniem doprowadziło do około 45% obniżenia średniej wartości $C_{\max}$, wydłużenia czasu $t_{\max}$ (mediany wynoszącej 0,75 godz. do 3 godz.) i do 25% podwyższenia średniej wartości $AUC_{0-\infty}$ w porównaniu z podaniem na czczo. Podobne wyniki uzyskano dla aktywnego mono-N-demetylowanego metabolitu. Oczekuje się, że w przypadku codziennego podawania tabletek octanu uliprystalu taki efekt kinetyczny związany z przyjmowanym pokarmem pozostanie bez znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Octan uliprystalu w wysokim stopniu wiąże się (>98%) z białkami osocza, takimi jak albuminy, alfa-1 kwaśne glikoproteiny i lipoproteiny o dużej i małej gęstości.

Octan uliprystalu i jego aktywny mono-N-demetylowany metabolit są wydzielane do mleka przy średnim stosunku AUC_t mleka/osocza wynoszącym $0,74 \pm 0,32$ dla octanu uliprystalu.

Metabolizm / Eliminacja

Octan uliprystalu łatwo ulega przekształceniu do postaci mono-N-demetylowanej, a następnie do di-N-demetylowanego metabolitu. Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że reakcji tej pośredniczy głównie izoforma cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Główną drogą wydalania jest kał, a mniej niż 10% leku jest wydalone z moczem. Okres półtrwania octanu uliprystalu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 5 lub 10 mg wynosi około 38 godz., ze średnim klirensiem po podaniu doustnym (CL/F) wynoszącym około 100 l/godz.

Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu ani jego czynny metabolit nie hamują cytochromów CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ani nie indukują cytochromu CYP1A2 w stężeniach klinicznie istotnych. Z tego względu podawanie octanu uliprystalu prawdopodobnie nie wpływa na klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu i jego czynne metabolity nie są substratami P-gp (ABCB1).

Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych octanu uliprystalu z udziałem kobiet z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Ze względu na metabolizm z udziałem CYP, można się spodziewać, że niewydolność wątroby wpłynie na eliminację octanu uliprystalu powodując zwiększoną ekspozycję. Stosowanie produktu leczniczego Esmya jest przeciwwskazane u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie przedstawiają szczególnego ryzyka dla ludzi.

Większość wyników badań toksyczności miała związek z działaniem leku na receptory progesteronowe (i w większych stężeniach na receptory glikokortykoidowe) o aktywności

antyprogesteronowej obserwowanej podczas narażenia na dawki zbliżone do dawek terapeutycznych. W 39-tygodniowym badaniu u makaków jawajskich (ang. cynomolgus monkey) odnotowano zmiany histologiczne przypominające PAEC przy małych dawkach leku.

Z powodu mechanizmu działania, octan uliprystalu ma wpływ na śmiertelność zarodków u szczurów, królików (w powtarzanych dawkach większych niż 1 mg/kg), świnek morskich i małp. Bezpieczeństwo dla zarodków ludzkich jest nieznane. Podczas stosowania dawek wystarczająco małych, aby utrzymać ciążę u zwierząt, nie obserwowano działania teratogenne.

Badania płodności przeprowadzone u szczurów z zastosowaniem dawek umożliwiających uzyskanie ekspozycji porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi nie dostarczyły żadnych dowodów na zaburzenia płodności związane z podawaniem octanu uliprystalu u zwierząt leczonych lub ich potomstwa.

Badania dotyczące działania rakotwórczego (u szczurów i myszy) wykazały, że octan uliprystalu nie ma działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroscarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PE/PVDC lub Aluminium/PVC/PVDC.
Opakowanie zawiera 28, 30 i 84 tabletki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 luty 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

((DD/MM/RRRR))

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francja

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego w każdym z Państw Członkowskich, podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni zawartość i format materiałów edukacyjnych z krajowymi, kompetentnymi władzami.

Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni, w chwili wprowadzenia produktu i później, że wszyscy lekarze przepisujący lek Esmya i patolodzy oceniający próbki pochodzące od pacjentów leczonych lekiem Esmya, a także pacjentki leczone lekiem Esmya otrzymają materiały edukacyjne.

Materiały edukacyjne będą składały się z następujących elementów:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących lek (ginekologów), zawierające:
 - List przewodni
 - Charakterystykę produktu leczniczego
 - Poradnik dla lekarza, dotyczący przepisywania leku Esmya
- Materiały edukacyjne dla patologów, zawierające:
 - Poradnik dla patologów
 - Pamięć przenośną USB lub CD ROM z obrazami próbek cyfrowych (cyfrowa biblioteka z obrazami o wysokiej rozdzielczości)
 - Charakterystykę produktu leczniczego
- Materiały edukacyjne dla pacjentek, zawierające:
 - Kartę ostrzegawczą dla pacjentki

Materiały edukacyjne będą zawierały następujące, kluczowe elementy:

Wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania

- lekarz prowadzący powinien wraz z pacjentką posłużyć się założeniami medycyny opartej na dowodach i ocenić ryzyko oraz korzyści związane z dostępnymi możliwościami leczenia, aby umożliwić pacjentkom podjęcie świadomej decyzji.
- w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności wątroby. W niewielu tych przypadkach wymagane było przeszczepienie wątroby. Częstość występowania niewydolności wątroby i czynniki ryzyka u pacjentek są nieznane.
- wymagane jest przeprowadzenie wyjściowych badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym nowym cyklem leczenia.
- pacjentki, u których poziom transaminazy alaninowej (ALT) lub transaminazy asparaginianowej (AST) przekracza $> 2 \times \text{GGN}$ (izolowane lub z bilirubiną $> 2 \times \text{GGN}$) nie powinny być leczone tym lekiem.
- czynność wątroby należy monitorować co miesiąc podczas dwóch pierwszych cykli leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- leczenie należy przerwać, jeśli poziom ALT lub AST wzrośnie do $> 3 \times \text{GGN}$.
- jeśli podczas leczenia u pacjentki wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby, należy przerwać leczenie, natychmiast zbadać pacjentkę oraz przeprowadzić badanie czynności wątroby.
- dodatkowo badania czynności wątroby należy przeprowadzić w ciągu 2–4 tygodni po zakończeniu leczenia.
- szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia stanów pogrubienia endometrium.
- informacje przypominające wpływ octanu ulipristalu na endometrium.
- konieczność poinformowania patologa, że pacjentki były leczone lekiem Esmya, w przypadku, gdy próbki z biopsji / operacji chirurgicznej mają być wysłane do analizy.
- wskazanie,
- dawkowanie: tabletki 5 mg przyjmowane raz na dobę w ciągu cyklu leczenia trwającego do 3 miesięcy każdy. Cykle leczenia powinny być rozpoczynane wyłącznie w przypadku wystąpienia miesiączki: pierwszy cykl leczenia powinien rozpocząć się w pierwszym tygodniu miesiączki, ponowne cykle leczenia należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas pierwszego tygodnia drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia. Lekarz powinien poinstruować pacjentkę o konieczności okresowego przerywania leczenia.
- przeciwwskazania obejmujące ciążę i karmienie piersią, krwawienie z dróg rodnych o nieznanej etiologii lub z powodów innych niż mięśniaki macicy oraz nowotwory macicy, szyjki macicy, jajników bądź piersi, a także istniejące zaburzenia czynności wątroby.
- brak danych dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do endometrium w przypadku ciągłego leczenia przez okres dłuższy niż 3 miesiące.
- konieczność zbadania zgodnie z normalną praktyką kliniczną utrzymywanie się pogrubienia endometrium po przerwaniu leczenia i powrotu menstruacji, aby wykluczyć inne stany, które mogą być przyczyną.

- zalecenie okresowego kontrolowania endometrium w przypadku powtarzanego leczenia przerywanego. Obejmuje ono przeprowadzenie corocznego badania ultrasonograficznego po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia. Jeżeli wzrost grubości endometrium utrzymuje się po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia lub powyżej 3 miesięcy po zakończeniu cykli leczenia i (lub) zmiany w profilu krwawień należy przeprowadzić badania, w tym biopsję endometrium w celu wykluczenia innych chorób podstawowych, w tym nowotworu endometrium.

Materiały edukacyjne dla patologów

- kluczowe skutki działania leku Esmya na zmiany w endometrium związane z modulatorem receptora progesteronu (PAEC, ang. Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes) i jak różnią się one od tych wynikających z nieskompensowanego działania estrogenu.
- diagnoza różnicowa pomiędzy PAEC, nieskompensowanym działaniem estrogenu i hiperplazją endometrium.

Karta ostrzegawcza dla pacjentki

- poinformowanie pacjentek o ryzyku uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem Esmya. Należy wyjaśnić i doprecyzować, że w niewielu przypadkach wymagane było przeszczepienie wątroby.
- poinformowanie pacjentek o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego o wszelkich istniejących zaburzeniach czynności wątroby.
- poinformowanie pacjentek, aby nie przyjmowały leku Esmya w przypadku zaburzeń czynności wątroby.
- poinformowanie pacjentek o konieczności monitorowania czynności wątroby przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, co miesiąc w trakcie leczenia i w ciągu kilku tygodni po zakończeniu leczenia.
- poinformowanie pacjentek o objawach przedmiotowych i podmiotowych możliwego uszkodzenia wątroby, aby w odpowiednim momencie były w stanie rozpoznać sytuację, w których należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esmya, 5mg, tabletki
Octan uliprystalu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 5 mg octanu uliprystalu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek
30 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Esmya

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esmya, 5 mg, tabletki
Octan uliprystalu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gedeon Richter

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ESMYA, TABLETKI, 5 mg

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTKI

CO NALEŻY WIEDZIEĆ PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU?

Lek Esmya może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jednym z potencjalnych działań niepożądanych jest ciężkie uszkodzenie wątroby. Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby u kobiet stosujących lek Esmya; w nielicznych z tych przypadków konieczne było przeszczepienie wątroby.

Ta karta ostrzegawcza zawiera informacje dotyczące badań krwi, jakie należy wykonywać w trakcie leczenia. Informuje też, co należy robić, jeśli wystąpią działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie należy przyjmować leku Esmya, jeśli u pacjentki występują zaburzenia czynności wątroby. Należy poinformować lekarza o znanych zaburzeniach czynności wątroby lub o swoich wątpliwościach dotyczących stanu tego narządu.

CO NALEŻY ZROBIĆ PRZED ROZPOCZĘCIEM W TRAKCIE I PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA?

Należy regularnie wykonywać badania krwi

Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia konieczne będzie wykonanie badań krwi, aby dowiedzieć się, jaki jest stan wątroby. W zależności od wyników badań lekarz zdecyduje, czy leczenie za pomocą leku Esmya będzie odpowiednie dla danej pacjentki.

W trakcie leczenia lekiem Esmya lekarz będzie regularnie zlecał badania krwi, aby monitorować czynność wątroby. Badania te należy wykonywać co miesiąc, a także kilka tygodni po zakończeniu cyklu leczenia (patrz harmonogram badań poniżej). Wyniki badań stanowią dla lekarza informację dotyczącą czynności wątroby pacjentki i są niezbędnym elementem monitorowania jej stanu zdrowia podczas leczenia.

PONIŻSZA TABELA POMAGA ŚLEDZIĆ HARMONOGRAM BADAŃ KRWI:

	DATA
1. BADANIE (przed rozpoczęciem leczenia)	
Początek leczenia	
2. BADANIE (4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia)	
3. BADANIE (8 tygodni po rozpoczęciu leczenia)	
4. BADANIE (12 tygodni po rozpoczęciu leczenia)	
5. BADANIE (2–4 tygodnie po zakończeniu leczenia lekiem Esmya)	

OBJAWY PRZEDMIOTOWE I PODMIOTOWE MOŻLIWYCH ZABURZEŃ CZYNNOŚCI WĄTROBY

Należy przerwać leczenie i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych:

- uczucie zmęczenia, wycieńczenia
- zażółcenie skóry i (lub) oczu
- ciemny kolor moczu
- ból w górnej prawej części brzucha
- swędzenie
- mdłości (nudności)
- wymioty.

Lekarz powinien natychmiast skontrolować czynność wątroby i zdecydować, czy pacjentka może kontynuować leczenie.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Esmya, 5 mg, tabletki

Octan uliprystalu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Esmya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Esmya
3. Jak przyjmować lek Esmya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Esmya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Esmya i w jakim celu się go stosuje

Lek Esmya zawiera substancję czynną octan uliprystalu. Stosuje się go w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy (powszechnie zwanych jako włókniaki, włókniakomięśniaki), które są niezłośliwymi zmianami nowotworowymi macicy.

Lek Esmya stosuje się u kobiet dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) zanim osiągną menopauzę.

U niektórych kobiet mięśniaki macicy mogą powodować obfite miesiączki (okres), bóle miednicowe (uczucie dyskomfortu w brzuchu) i wywierać nacisk na inne narządy.

Lek działa przez modyfikowanie aktywności progesteronu, czyli hormonu naturalnie występującego w organizmie. Lek Esmya stosuje się w celu długotrwałego leczenia mięśniaków, w celu zmniejszenia ich wielkości, zatrzymania lub ograniczenia krwawień oraz zwiększenia ilości krwinek czerwonych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Esmya

Należy pamiętać, że w okresie przyjmowania leku i w ciągu kilku tygodni po zakończeniu leczenia u większości kobiet nie występuje krwawienie miesiączkowe (okres).

Kiedy nie przyjmować leku Esmya

- jeśli pacjentka ma uczulenie na octan uliprystalu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjentki występuje zaburzenie czynności wątroby.
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.
- jeśli u pacjentki występują krwawienia z pochwy inne niż związane z mięśniakami macicy.
- jeśli u pacjentki występuje rak macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Esmya przeprowadzone zostaną badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. W zależności od wyniku tych badań lekarz zdecyduje, czy

leczenie lekiem Esmya jest dla pacjentki odpowiednie. Badania te będą powtarzane co miesiąc przez pierwsze 2 cykle leczenia. Podczas kolejnych cykli leczenia czynność wątroby będzie kontrolowana przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu leczenia i w przypadku, gdy wystąpią jakiegokolwiek objawy opisane poniżej. Dodatkowo po upływie 2–4 tygodni od zakończenia leczenia należy przeprowadzić kolejną kontrolę parametrów czynności wątroby.

Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe związane z zaburzeniami wątroby, takie jak wymioty lub nudności, silne zmęczenie, żółtaczka (żółte zabarwienie oczu lub skóry), ciemny mocz, swędzenie lub ból w górnej części brzucha, należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem, który skontroluje czynność wątroby i zdecyduje, czy leczenie można kontynuować.

- W przypadku jednoczesnego przyjmowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (na przykład tabletki antykoncepcyjne) (patrz punkt „Lek Esmya a inne leki”). Stosując lek Esmya, należy stosować alternatywne i skuteczne mechaniczne metody antykoncepcji, na przykład prezerwatywa.
- W przypadku chorób wątroby lub nerek, przed rozpoczęciem stosowania leku Esmya należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.
- W przypadku ciężkiej astmy stosowanie leku Esmya może nie być odpowiednie. Należy to przedyskutować z lekarzem.

Leczenie za pomocą leku Esmya zwykle powoduje znaczną redukcję lub może całkowicie zatrzymać krwawienie miesiączkowe (okres) w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. W przypadku utrzymywania się nadmiernego krwawienia należy poinformować lekarza.

Miesiączka powinna powrócić w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia za pomocą leku Esmya. Z powodu przyjmowania leku Esmya wyściółka macicy może ulec pogrubieniu lub zmianom. Po zakończeniu leczenia zmiany te ustępują, a miesiączka powraca.

Dzieci i młodzież

Leku Esmya nie powinny przyjmować dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania octanu uliprystalu w tej grupie wiekowej nie zostały ustalone.

Lek Esmya a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy poinformować lekarza lub farmaceutę, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku Esmya lub też lek Esmya może wpływać na ich działanie:

- niektóre leki stosowane w leczeniu chorób serca, np. digoksyna.
- niektóre leki stosowane w zapobieganiu udarowi i tworzenia się skrzepów krwi, np. eteksylan dabigatranu.
- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki, np. fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, karbamazepina, okskarbazepina, prymidon.
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, np. rytonawir, efawirenz, newirapina.
- leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. ryfampicyna, telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, ryfabutyna.
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, np. ketokonazol (za wyjątkiem szamponu), itraconazol.
- produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane w depresji i lęku.
- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (np. nefazodon).
- niektóre leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego (np. werapamil).

Lek Esmya może obniżać skuteczność niektórych hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Dodatkowo, hormonalne środki antykoncepcyjne i progestageny (np. noretindron lub lewonorgestrel) mogą także obniżać skuteczność leku Esmya. Dlatego też nie zaleca się stosowania hormonalnych

środków antykoncepcyjnych i w okresie przyjmowania leku Esmya należy stosować skuteczną mechaniczną metodę antykoncepcyjną, jak na przykład prezerwatywa.

Esmya z jedzeniem i piciem

Podczas przyjmowania leku Esmya należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku Esmya nie należy przyjmować w okresie ciąży. Stosowanie leczenia w okresie ciąży może wpłynąć na jej przebieg (nie wiadomo, czy lek Esmya nie zaszkodzi dziecku lub nie spowoduje poronienia). W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia za pomocą leku Esmya, należy natychmiast zaprzestać przyjmowania leku Esmya i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Esmya może obniżać skuteczność niektórych hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt „Lek Esmya a inne leki”).

Esmya przenika do mleka kobiecego. Dlatego podczas przyjmowania leku Esmya nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Esmya może powodować zawroty głowy o łagodnym nasileniu (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Jeśli wystąpią te objawy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Esmya

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę 5 mg raz na dobę przez cykle leczenia trwające do 3 miesięcy każdy. W przypadku zalecenia kilku cykli 3-miesięcznego leczenia lekiem Esmya należy rozpocząć każdy cykl możliwie jak najszybciej podczas drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Stosowanie leku Esmya należy zawsze rozpoczynać w ciągu pierwszego tygodnia miesiączki.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą i można przyjmować ją (je) niezależnie od posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Esmya

Doświadczenia dotyczące jednokrotnego przyjęcia kilku dawek leku Esmya są ograniczone. Brak zgłoszeń dotyczących ciężkich, szkodliwych skutków po jednoczesnym przyjęciu kilku dawek leku. Tym niemniej w przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Esmya należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Esmya

W przypadku pominięcia dawki leku o mniej niż 12 godzin należy przyjąć ją tak szybko jak jest to możliwe. W przypadku pominięcia dawki o ponad 12 godzin należy pominąć zapomnianą tabletkę i przyjąć tylko jedną tabletkę, o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Esmya

Lek Esmya należy przyjmować codziennie podczas cykli leczenia trwających do 3 miesięcy w sposób ciągły. Podczas każdego cyklu leczenia nie należy przerywać przyjmowania tabletek bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, nawet w przypadku poprawy samopoczucia, gdyż objawy mogą wystąpić w późniejszym czasie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Esmya i natychmiast skontaktować się z lekarzem, w przypadku wystąpienia jakichkolwiek z poniższych objawów:

- opuchlizna twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, pokrzywka i trudności w oddychaniu. Są to możliwe objawy obrzęku naczynioruchowego (częstość nieznana).
- nudności lub wymioty, silne zmęczenie, żółtaczka (żółte zabarwienie oczu lub skóry), ciemna barwa moczu, swędzenie lub ból w górnej części brzucha. Mogą to być objawy uszkodzenia wątroby (częstość nieznana), które w nielicznych przypadkach doprowadziły do konieczności przeszczepienia wątroby. Patrz także punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób) działania niepożądane:

- zmniejszenie lub całkowite zahamowanie krwawienia (brak miesiączki);
- pogrubienie wyściółki macicy (pogrubienie endometrium).

Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 z 10 osób) działania niepożądane:

- bóle głowy;
- uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia błędnikowego);
- bóle brzucha, nudności (mdłości);
- trądzik;
- bóle mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy);
- torbiel wypełniona płynem w obrębie jajników (torbiel jajnika), tkliwość i (lub) ból piersi, ból w okolicy podbrzusza (miednicowy), uderzenia gorąca;
- zmęczenie (uczucie zmęczenia);
- wzrost masy ciała.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 z 100 osób) działania niepożądane:

- alergia na lek;
- niepokój;
- wahania nastroju;
- zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego;
- suchość w ustach, zaparcia;
- wypadanie włosów, sucha skóra, zwiększona potliwość;
- bóle pleców;
- nietrzymanie moczu;
- krwawienia z macicy, wydzielina z pochwy, niespodziewane krwawienie z pochwy;
- dyskomfort piersi;
- opuchlizna z powodu zatrzymania płynów (obrzęk);
- uczucie skrajnego zmęczenia (osłabienie);
- wzrost poziomu cholesterolu we krwi obserwowany w badaniach krwi, wzrost stężenia tłuszczów (triglicerydów) we krwi obserwowany w badaniach krwi.

Rzadkie (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 z 1 000 osób) działania niepożądane:

- krwawienie z nosa;
- niestrawność, wzdęcia;
- pęknięcie torbieli wypełnionej płynem w obrębie jajników (torbiel jajnika);
- obrzęk piersi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Esmya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Esmya

- Substancją czynną leku jest octan uliprystalu. Każda tabletką zawiera 5 mg octanu uliprystalu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, kroscarmeloza sodowa, talk oraz magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Esmya i co zawiera opakowanie

Lek Esmya to biała, prawie biała, okrągła tabletką o zaokrąglonych brzegach o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „ES5” po jednej stronie.

Lek ten jest dostępny w blistrach Aluminium/PVC/PE/PVDC, w opakowaniach zawierających 28, 30 i 84 tabletki lub blistrach Aluminium/PVC/PVDC, w opakowaniach zawierających 28 i 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Cenexi
17 rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francja

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV
WNIOSKI NAUKOWE

Wnioski naukowe

Octan uliprystalu 5 mg (Esmya) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu we wszystkich państwach UE/EOG 23 lutego 2012 r. w ramach procedury scentralizowanej. Od 2019 r. leki generyczne z octanem uliprystalu 5 mg były dopuszczane do obrotu pod różnymi nazwami handlowymi w kilku państwach UE w ramach procedur krajowych. Szacuje się, że w okresie po wprowadzeniu do obrotu do 29 lutego 2020 r. octan uliprystalu 5 mg zastosowano łącznie u 960 414 pacjentek.

Octan uliprystalu otrzymał początkowo dopuszczenie do obrotu w UE do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, przy ograniczeniu czasu trwania cyklu leczenia do 3 miesięcy ze względu na brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania w przypadku czasu stosowania przekraczającego 3 miesiące. Po zebraniu długoterminowych danych w 2015 r. zarejestrowano drugie wskazanie w celu umożliwienia wielokrotnego, okresowego podawania cykli leczenia kobietom, u których nie planowano zabiegu operacyjnego.

W maju 2018 r. PRAC zakończył ocenę stosunku korzyści do ryzyka dotyczącą produktu Esmya zgodnie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, rozpoczętą z powodu zgłoszenia trzech przypadków poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu. W czasie oceny zgłoszono kolejny przypadek dotyczący ostrej niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg. W wyniku przeprowadzonej oceny, uwzględnivszy wszystkie dostępne dane, PRAC zalecił działania pozwalające ograniczyć ryzyko wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, w tym ograniczenia dotyczące wskazań. W maju 2018 r. zalecenia PRAC zostały zaakceptowane przez CHMP. Obecnie w UE/EOG octan uliprystalu jest dopuszczony do stosowania w następujących wskazaniach:

- *pojedynczy cykl leczenia* w ramach leczenia przedoperacyjnego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym,
- *leczenie okresowe* umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które *nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego*.

W grudniu 2019 r. EMA otrzymała informację o nowym przypadku poważnego uszkodzenia wątroby po zastosowaniu octanu uliprystalu prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu (był to łącznie piąty przypadek).

Poważny charakter zgłoszonego przypadku, związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg a ostrą niewydolnością wątroby oraz wystąpienie takiego przypadku mimo wprowadzenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka uznano za wysoce niepokojące i uzasadniające dogłębną ocenę wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu oraz dalszą ocenę skuteczności wdrożonych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

W dniu 5 marca 2020 r. Komisja Europejska rozpoczęła procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do Agencji z wnioskiem o dokonanie oceny powyższych wątpliwości i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg oraz o wydanie opinii o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu pozwolenia na dopuszczenie octanu uliprystalu 5 mg do obrotu. Komisja Europejska zwróciła się też do Agencji o wydanie opinii na temat konieczności zastosowania środków tymczasowych.

W dniu 12 marca 2020 r., po weryfikacji dostępnych danych — a zwłaszcza danych o łącznie pięciu przypadkach poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu — PRAC zalecił, by tymczasowo zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych z octanem uliprystalu 5 mg do momentu podjęcia ostatecznej decyzji.

W dniu 3 września 2020 r. PRAC przyjął zalecenie wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianych produktów, które zostało rozpatrzone przez CHMP zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Skuteczność octanu uliprystalu 5 mg w leczeniu objawów mięśniaków macicy została wykazana w momencie początkowego udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Esmya. Korzyści kliniczne z leczenia przedoperacyjnego można było uznawać za ograniczone, ponieważ leczenie sprowadzało się do jednego cyklu podawanego przed zabiegiem, przy czym dostępne są inne możliwości leczenia krótkoterminowego. Korzyści ze stosowania octanu uliprystalu uważa się za większe we wskazaniu do leczenia okresowego, tj. u pacjentek niekwalifikujących się do zabiegu, ponieważ w ich przypadku inne możliwości leczenia są ograniczone. Do zabiegu mogą nie kwalifikować się kobiety, u których z różnych przyczyn występuje ryzyko okołozabiegowe, np. pacjentki otyłe, z chorobami współistniejącymi, leczone określonymi lekami lub chcące zachować płodność. W związku z tym octan uliprystalu 5 mg może przynosić istotne klinicznie korzyści pacjentkom niekwalifikującym się do zabiegu, których jakość życia jest pogorszona przez objawy mięśniaków macicy, zwłaszcza obfite krwawienia.

Ryzyko wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby (DILI) związanego ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg dokładnie zanalizowano w ramach wcześniejszej oceny produktu Esmya na mocy art. 20. W jej wyniku jako działanie niepożądane leku wskazano niewydolność wątroby, a DILI określono mianem istotnego zidentyfikowanego ryzyka dotyczącego octanu uliprystalu, ograniczono oba zarejestrowane wskazania i wdrożono różne działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka. Ponadto zażądano, by podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya przeprowadził kilka badań, w tym badania dotyczące mechanizmu powstawania uszkodzenia wątroby na skutek stosowania octanu uliprystalu, aby móc jeszcze lepiej dookreślić ryzyko. Badania te nie pomogły jednak doprecyzować mechanizmu powstawania uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, a na podstawie dostępnych dowodów działanie hepatotoksyczne związane z octanem uliprystalu uznano za idiosynkratyczne, co utrudnia identyfikację pacjentek, u których ryzyko wystąpienia takiego działania może być podwyższone.

Od momentu poprzedniej oceny firma Gedeon Richter zauważyła, że nastąpił znaczny spadek (o ponad 50%) stosowania u pacjentek produktu Esmya. Od 1 marca 2018 r. do 29 lutego 2020 r. w ramach wyszukiwania standardowych terminów MedDRA (SMQ) zidentyfikowano 476 nowych przypadków zaburzeń wątroby (zdarzenia o charakterze ciężkim i innym niż ciężki); 97 z nich miało charakter ciężki, przy czym w siedmiu przypadkach dostępne informacje były (częściowo) wystarczające do oceny związku przyczynowo-skutkowego, a w jednym przypadku poważne uszkodzenie wątroby prowadziło do konieczności przeszczepienia tego narządu (był to łącznie piąty przypadek). W omawianym przypadku nie zidentyfikowano czynników zakłócających i wykluczono inne prawdopodobne etiologie. Dlatego związek przyczynowo-skutkowy między octanem uliprystalu a wystąpieniem ostrego zapalenia wątroby prowadzącego do niewydolności wątroby i konieczności przeszczepienia tego narządu oceniono jako prawdopodobny / wysoce prawdopodobny, tj. ze znacznie wyższym stopniem pewności.

Zauważono też, że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu. Przypadek ten potwierdza więc, że zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby, ujęte w drukach informacyjnych po poprzedniej procedurze arbitrażowej, nie pozwoliły zapobiec poważnemu uszkodzeniu wątroby prowadzącemu do konieczności przeszczepienia tego narządu u wszystkich pacjentek.

W świetle przeprowadzonej oceny podmioty odpowiedzialne poproszono o omówienie konieczności i możliwości zastosowania kolejnych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, obejmujących zmiany w drukach informacyjnych, aby dodatkowo ograniczyć ryzyko wystąpienia poważnych działań hepatotoksycznych, a także o zaproponowanie możliwości kontroli skuteczności takich działań.

Aby jeszcze bardziej zmniejszyć ryzyko, podmiot odpowiedzialny za oryginalny produkt leczniczy Esmya zaproponował wycofanie wskazania dotyczącego leczenia przedoperacyjnego, zaznaczając, że przedoperacyjnie możliwe jest krótkoterminowe zastosowanie agonisty GnRH. Jak stwierdzili niektórzy eksperci, z którymi konsultowano się w ramach wydawania omawianej opinii, ograniczenie wielkości mięśniaków na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg nie jest uznawane za znaczne, a więc zastosowanie tego produktu w okresie przedoperacyjnym nie ma dalekosiężnego wpływu na powodzenie zabiegu. Eksperci zauważyli również, że w przypadku tego wskazania na etapie przedoperacyjnym istnieją inne możliwości leczenia. W świetle powyższego, biorąc pod uwagę ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tej substancji w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy uznaje się za ujemny i w związku z tym wskazanie to należy usunąć.

W celu dalszego zmniejszenia ryzyka podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya zaproponował też w przypadku wskazania do leczenia okresowego ograniczenie populacji docelowej do pacjentek *niekwalifikujących się do histerektomii*. Pojawiły się jednak wątpliwości dotyczące definiowania takiej podgrupy pacjentek. Po dyskusji panelu ekspertów powołanego na potrzeby tej oceny stało się jasne, że proponowany opis (definicja) takiej podgrupy pacjentek jest bardzo szeroki (np. kobiety z wyraźnymi medycznymi przeciwwskazaniami do zabiegu, kobiety z niepowodzeniem innych rodzajów leczenia, kobiety chcące zachować płodność i kobiety, które nie zgadzają się na zabieg operacyjny). Zależnie od sposobu interpretacji w praktyce klinicznej określić „pacjentki, które nie zgadzają się na zabieg operacyjny” czy „pacjentki niekwalifikujące się do zabiegu/histerektomii” takie wskazanie może dotyczyć wielu pacjentek, dlatego ograniczenie wskazania do przypadków „niekwalifikowania się do zabiegu/histerektomii” jest słabym działaniem mającym na celu zminimalizowanie ryzyka. Eksperci zauważyli też, że obecnie nie są dostępne dane na temat innych korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg niż łagodzenie objawów, tj. korzyści związanych z możliwością uniknięcia zabiegu/histerektomii w dłuższej perspektywie.

Eksperci, z którymi konsultowano się w ramach oceny, zalecili, by korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem octanu uliprystalu były jasno omawiane pacjentkom — ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka uszkodzenia wątroby — oraz przedstawiane w kontekście korzyści i zagrożeń związanych z innymi dostępnymi możliwościami leczenia. PRAC uwzględnił opinię ekspertów, że alternatywne sposoby leczenia operacyjnego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy nie są pozbawione ryzyka. PRAC stwierdził jednak, że obiektywne porównanie leczenia operacyjnego z farmakologicznym stanowi wyzwanie, ponieważ musiałoby uwzględnić, że każde leczenie cechuje się innym zestawem krótko- i długoterminowych oddziaływań na zdrowie, i powinno korzystnie być przeprowadzone na drodze badań porównawczych. Leczenie operacyjne może skutkować natychmiastowym wyleczeniem, ale w rzadkich przypadkach może wiązać się z występowaniem krótko- bądź długotrwałych następstw, podczas gdy leczenie farmakologiczne może łagodzić objawy, ale w rzadkich przypadkach prowadzić do poważnych zdarzeń niepożądanych. Gedeon Richter, podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya, przyjął też do wiadomości, że należy uwzględnić możliwość zapewnienia wszystkim pacjentkom równych szans w podjęciu odpowiednio świadomej decyzji, w tym dzięki właściwemu poinformowaniu ich przez lekarza prowadzącego o zagrożeniach związanych z różnymi możliwościami leczenia i ich konsekwencjami, a także o tym, że za pomocą dostępnych narzędzi i kanałów komunikacji można zidentyfikować wiele ograniczeń.

PRAC wyraził opinię, że proponowane zmiany dotyczące wskazań (tj. usunięcia wskazania do stosowania przedoperacyjnego i ograniczenia wskazania do stosowania okresowego do pacjentek *niekwalifikujących się do zabiegu/histerektomii*) mogą pozwolić dodatkowo ograniczyć liczbę pacjentek, u których stosuje się octan uliprystalu 5 mg. Podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya potwierdził jednak, że grupa pacjentek, w przypadku której leczenie tym produktem jest odpowiednie, nie może być naukowo dobrze określona, co sprawia, że decyzja o zastosowaniu leczenia octanem uliprystalu 5 mg jest raczej subiektywna. Ponadto ze względu na idiosynkratyczny charakter zagrożenia i trudności w przewidywaniu jego wystąpienia (tj. przez zidentyfikowanie odpowiednich czynników ryzyka) PRAC uznał, że ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby nie byłoby znacznie zmniejszone u osób, u których wciąż byłaby stosowana ta substancja. Eksperti, z którymi się konsultowano, także nie mogli zidentyfikować populacji, w której ryzyko można przewidzieć, a więc zapobiec jego wystąpieniu. PRAC zauważył też ograniczenia wykonalności w zapewnianiu wszystkim pacjentkom dostępu do właściwych informacji w celu podjęcia świadomej decyzji i wyraził opinię, że niemożliwe jest w ramach zapobiegania ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby wdrożenie kolejnych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. W świetle powyższego PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg w leczeniu okresowym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy jest ujemny.

Ze względu na idiosynkratyczny charakter ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby, występowanie niewydolności wątroby mimo wdrożenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, niezidentyfikowanie dodatkowych działań pozwalających zapobiec zagrożeniu i ograniczyć je w podpopulacji, w której stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg mógłby być dodatni, PRAC uznał, że ryzyko związane ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg przewyższa korzyści we wszystkich wskazaniach. Ponieważ żaden możliwy do spełnienia w przyszłości warunek nie pozwoliłby wykazać dodatniego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do omawianych produktów, PRAC zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie oceny danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC zapoznał się z dostępnymi mu informacjami na temat octanu uliprystalu 5 mg i ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby, w tym z danymi przedstawionymi na piśmie i w trakcie wyjaśnień ustnych przez podmioty odpowiedzialne za produkty zawierające octan uliprystalu 5 mg, a także z wynikami konsultacji z grupą ad hoc ekspertów, powołaną na potrzeby tej procedury.
- PRAC zapoznał się ze wszystkimi przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby zgłoszonymi u kobiet leczonych octanem uliprystalu 5 mg w ramach leczenia objawów mięśniaków macicy, w tym ze zgłoszonymi nowymi przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu (łącznie pięć przypadku), które wystąpiły mimo zastosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, ustalonych w ramach poprzedniej procedury arbitrażowej na mocy art. 20. PRAC stwierdził, że istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg a występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby jest prawdopodobne / wysoce prawdopodobne. Zauważył też, że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu.
- PRAC omówił kolejne zaproponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka i nie mógł zidentyfikować dodatkowych działań, które pozwoliłyby na skuteczne zmniejszenie zagrożenia do akceptowalnego poziomu. Ze względu na idiosynkratyczny charakter ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby PRAC uznał, że ryzyko związane ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg przewyższa korzyści w przypadku leczenia objawów mięśniaków macicy. Nie można zidentyfikować podgrupy pacjentek, u których korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg przewyższałyby ryzyko.
- Ponadto PRAC nie był w stanie określić żadnego warunku, którego spełnienie wykazałoby pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.

W konsekwencji Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych z octanem uliprystalu 5 mg w leczeniu objawów mięśniaków macicy jest ujemny, i zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.

Szczegółowe wyjaśnienie CHMP dotyczące podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CHMP rozważył zalecenie PRAC oraz dodatkowe informacje przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, a także wyniki konsultacji z grupą ad hoc ekspertów, powołaną na potrzeby tej procedury. Na podstawie tych danych CHMP nie zgodził się z ogólnymi wnioskami PRAC ani podstawami jego zalecenia.

Obszary rozbieżności między zaleceniem PRAC a uzasadnieniem naukowym stanowiska CHMP

Kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania

Ryzyko wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby wskutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg oceniano w kontekście procedury dotyczącej produktu Esmya, prowadzonej na mocy art. 20 w 2018 r., a PRAC i CHMP stwierdziły, że ze stosowaniem produktu wiąże się ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby. Choć związek przyczynowo-skutkowy był wciąż niepewny, PRAC i CHMP stwierdziły występowanie bardzo poważnych skutków w odniesieniu do zgłoszonych przypadków uszkodzenia wątroby, a w przypadku produktu Esmya wdrożono liczne działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, w tym ograniczono wskazanie, wprowadzono przeciwwskazania do stosowania u pacjentek z towarzyszącym zaburzeniem wątroby, zalecono przeprowadzanie badań czynnościowych wątroby przed leczeniem i w jego trakcie, a także zalecono przygotowanie materiałów edukacyjnych — wraz z kartą ostrzegawczą dla pacjentki dołączaną do każdego opakowania octanu uliprystalu 5 mg — aby właściwie poinformować pacjentki o możliwym ryzyku uszkodzenia wątroby. Ponieważ informacje o ryzyku w jasny sposób przekazano pacjentkom i pracownikom opieki zdrowotnej, oczekiwano, że jeśli wystąpi więcej przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do uszkodzenia wątroby, to będą one zgłaszane.

Ocena skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka przeprowadzona w 2018 r. pokazała, że ograniczenie populacji na skutek ograniczenia dwóch wskazań spowodowało ogromny spadek liczby leczonych pacjentek — do wartości stanowiącej około 25–30% pacjentek leczonych przed rozpoczęciem procedury arbitrażowej zgodnie z art. 20 w 2018 r. CHMP zauważył, że odsetek zgłoszeń poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu, wynoszący 0,52/100 000 na podstawie wystąpienia u 4/765 000 pacjentek, u których zastosowano octan uliprystalu 5 mg przed wszczęciem omawianej procedury na mocy art. 20 i wynoszący 0,51/100 000 na podstawie wystąpienia u 1/194 614 pacjentek, u których stosowano octan uliprystalu 5 mg po zakończeniu tej procedury, nie uległ zmianie. Zauważono też, że taka zapadalność odpowiada konserwatywnej wartości podstawowej częstości występowania zgonu / przeszczepienia wątroby, wynoszącej 0,55/100 000 mieszkańców (Ibañez, 2002¹

CHMP zwrócił także uwagę, że wyniki pochodzące od ograniczonej liczby pacjentek, a wskazujące na podwyższone parametry wątrobowe podczas stosowania octanu uliprystalu 5 mg, pokazywały poprawę lub normalizację takich podwyższonych parametrów w badaniach czynnościowych wątroby po przerwaniu leczenia uliprystalem. Choć dane te są ograniczone, sugerują, że wykonywanie badań czynnościowych wątroby jest użyteczne w zapobieganiu progresji uszkodzenia wątroby. CHMP potwierdził jednak, że piąty przypadek poważnego uszkodzenia wątroby, zgłoszony w grudniu 2019 r., ma prawdopodobny / wysoce prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg i wystąpił mimo wdrożenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka oraz że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu.

¹ Ibañez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. J Hepatol. 2002 Nov;37(5):592-600.

Kwestie związane ze skutecznością

- Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy

Na zakończenie (3-miesięcznego) cyklu leczenia odpowiednio 73,4% i 75,3% pacjentek w dwóch różnych badaniach fazy III zgłaszało brak miesiączki, a spadek mediany wielkości mięśniaków względem wartości wyjściowej wynosił odpowiednio 21,2% i 35,6%.

Zmniejszenie wielkości mięśniaka, ułatwiające przeprowadzenie zabiegu, a także ograniczenie utraty krwi i niedokrwistości, prowadzące do poprawy ogólnego stanu pacjentki, są uznawane za istotne klinicznie. Korzyści kliniczne z leczenia przedoperacyjnego uważa się jednak za ograniczone, ponadto dostępne są inne możliwości leczenia przedoperacyjnego, np. z zastosowaniem agonisty GnRH.

- Leczenie okresowe umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy

Na zakończenie 4. cyklu leczenia, co odpowiada okresowi około 2 lat leczenia (4 cykle po 3 miesiące, ponowne cykle leczenia rozpoczynane w pierwszym tygodniu drugiej menstruacji po zakończeniu uprzedniego cyklu leczenia), 69,6% pacjentek zgłaszało brak miesiączki, a w jednym badaniu fazy III spadek mediany wielkości mięśniaków względem wartości wyjściowej wynosił 71,8%.

Korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg uznano za większe we wskazaniu do leczenia okresowego, tj. u pacjentek, u których objawy mięśniaków macicy negatywnie wpływają na stan zdrowia i jakość życia, zwłaszcza u pacjentek, które mają obfite krwawienia, ale nie kwalifikują się do zabiegu, ponieważ w ich przypadku konieczne jest dłuższe leczenie, a inne, oczywiste możliwości leczenia farmakologicznego są ograniczone. Do zabiegu mogą nie kwalifikować się kobiety, u których z różnych przyczyn występuje ryzyko okołozabiegowe, np. pacjentki otyłe, z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej, z chorobami współistniejącymi lub leczone jednocześnie innymi lekami. Zabieg operacyjny może też być niewskazany u kobiet, które chcą zachować możliwość zajścia w ciążę.

Stosunek korzyści do ryzyka

CHMP zauważył, że piąty przypadek poważnego uszkodzenia wątroby, zgłoszony w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, ma prawdopodobny / wysoce prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, i potwierdził, że przypadek ten wystąpił mimo wdrożenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka oraz że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu. CHMP zauważył jednak, że w przypadku octanu uliprystalu 5 mg częstość występowania poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu odpowiada konserwatywnej wartości podstawowej częstości występowania zgonu / przeszczepienia wątroby.

CHMP rozważył ponadto propozycję podmiotu odpowiedzialnego za produkt Esmya, dotyczącą wycofania wskazania do leczenia przedoperacyjnego w celu ograniczenia ekspozycji na octan uliprystalu i dalszej minimalizacji ryzyka. Wskazanie do stosowania w pojedynczym cyklu leczenia przedoperacyjnego dotyczy sytuacji, gdy zaplanowano zabieg, ale zmniejszenie wielkości mięśniaka, a także ograniczenie utraty krwi i niedokrwistości uważa się za znaczące klinicznie. CHMP zwrócił jednak uwagę, że niektórzy eksperci, z którymi konsultowano się w ramach wydawania omawianej opinii, stwierdzili, że ograniczenie wielkości mięśniaków na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg nie było uznawane za znaczne, a więc zastosowanie tego produktu w okresie przedoperacyjnym nie miało dalekosiężnego wpływu na powodzenie zabiegu. CHMP zauważył też, że eksperci podkreślali, iż w przypadku tego wskazania na etapie przedoperacyjnym istnieją inne możliwości leczenia. W świetle powyższego, biorąc pod uwagę ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg, CHMP zgodził się z opinią PRAC, że octan uliprystalu 5 mg nie powinien być dalej stosowany

w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy i w związku z tym wskazanie to należy usunąć.

CHMP zaobserwował, że według PRAC również stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg w leczeniu okresowym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy jest ujemny. CHMP wyraził jednak opinię, że korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg we wskazaniu do leczenia okresowego pozostają istotne w podgrupie kobiet z umiarkowanymi albo ciężkimi objawami mięśniaków macicy, kiedy embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem, ponieważ w przypadku takich pacjentek inne możliwości leczenia są bardzo ograniczone.

Eksperci, z którymi konsultowano się podczas spotkania grupy ad hoc ekspertów, zgodzili się, że jeśli rozważa się stosowanie octanu uliprystalu 5 mg jako leczenia okresowego, to bardzo ważne jest uwzględnienie ryzyka związanego z alternatywnymi możliwościami leczenia (histerektomią i innymi, mniej inwazyjnymi zabiegami, takimi jak miomektomia drogą brzuszną lub śródoperacyjna konwersja do histerektomii). Istotną kwestią, o której należy pamiętać, jest fakt, że każde leczenie operacyjne niesie własne ryzyko, np. współczynnik śmiertelności po histerektomii wynosi od 1 na 500 do 1 na 3000, podczas gdy poważne powikłania, takie jak krwawienie czy perforacja jelita, występują z częstością 1 na 100. Nawrót mięśniaków po miomektomii jest powszechny i może wymagać dodatkowego leczenia (Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów, 2008). Miomektomia drogą brzuszną wiąże się także ze znacznym ryzykiem dotyczącym płodności, w tym z 3–4-procentowym ryzykiem śródoperacyjnej konwersji do histerektomii i częstym pojawianiem się pooperacyjnych zrostów wewnątrzmacicznych. Częstość występowania poważnych powikłań po embolizacji jest podobna do częstości dotyczącej zabiegu operacyjnego, ale embolizacja wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia małych powikłań i konieczności wykonania kolejnego zabiegu operacyjnego (zwykle histerektomii)².

Grupa ekspertów wskazała, że istotne jest też rozważenie populacji pacjentek, które nie chcą się poddać zabiegowi, takich jak pacjentki w młodszym wieku, u których odmowa wykonania histerektomii pozwala zachować możliwość zajścia w ciążę. W tym kontekście większość ekspertów, z którymi konsultowano się w ramach spotkania grupy ad hoc ekspertów, podkreślała konieczność zachowania octanu uliprystalu 5 mg jako opcji leczenia okresowego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Zauważono też, że eksperci podkreślili znaczenie szczegółowej analizy zagrożeń i dokładnej weryfikacji każdego odrębnego przypadku przed podjęciem jakiejkolwiek decyzji co do leczenia; w podejmowaniu decyzji główną rolę powinno odgrywać udzielanie pacjentkom odpowiednich porad. Opinię tę podzielili przedstawiciele pacjentek obecni na spotkaniu, podkreślając wagę możliwości wyboru i podjęcia świadomej decyzji przez pacjentki po zapoznaniu się ze wszystkimi dostępnymi opcjami.

CHMP zgodził się, że o tym, czy zabieg operacyjny (w tym histerektomia) jest najlepszą możliwością, powinni zdecydować lekarz prowadzący wraz z pacjentką, w ramach świadomej decyzji. CHMP wyraził też opinię, że w przypadku właściwego poinformowania pracowników opieki zdrowotnej i pacjentek o wszystkich korzyściach i ryzyku związanych z octanem uliprystalu 5 mg oraz innych dostępnych możliwościach leczenia octan uliprystalu 5 mg powinien być wciąż dostępny do leczenia okresowego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku przedmenopauzalnym, kiedy embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem.

W celu dalszego zminimalizowania ryzyka i zapewnienia właściwego przekazywania informacji o zagrożeniu związanym ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg CHMP zalecił uzupełnienie druków

² Stewart E. Uterine fibroids. N Engl J Med 2015; 372:1646-1655

informacyjnych o informacje na temat konieczności przeszczepienia wątroby w niektórych przypadkach uszkodzenia tego narządu. CHMP zalecił też aktualizację materiałów edukacyjnych zarówno dla lekarzy przepisujących, jak i dla pacjentek w celu zwiększenia świadomości ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz podkreślenia konieczności udzielania pacjentkom porad o ryzyku i korzyściach związanych z dostępnymi możliwościami leczenia, aby mogły one podjąć świadomą decyzję.

Podsumowanie nowych zalecanych działań

Zmiany w drukach informacyjnych

CHMP uznał, że zmiany punktów 4.1, 4.4 i 4.8 ChPL są niezbędne do ograniczenia ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg.

Wskazania zostały ograniczone do leczenia okresowego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku przedmenopauzalnym, kiedy embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem. Wskazanie do pojedynczego cyklu leczenia przedoperacyjnego zostało usunięte, ponieważ octan uliprystalu 5 mg nie powinien być dalej stosowany w tym wskazaniu.

Dodatkowo zmieniono zapisy w punkcie dotyczącym ostrzeżeń i środków ostrożności w drukach informacyjnych (punkt 4.4), a także opis działania niepożądanego (niewydolności wątroby) w punkcie 4.8, aby odzwierciedlić fakt, że w niektórych przypadkach uszkodzenia wątroby i niewydolności wątroby związanych ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg konieczne było przeszczepienie tego narządu.

Ulotka dla pacjenta zostaje stosownie zaktualizowana.

Dodatkowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka

Podmioty odpowiedzialne powinny wykorzystywać system zarządzania ryzykiem opisany w zaktualizowanym, uwzględniającym poniższe zmiany planie zarządzania ryzykiem.

CHMP uznał, że obecne wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania należy zaktualizować w celu oddania zmian we wskazaniach, faktu, że w niektórych przypadkach uszkodzenia wątroby i niewydolności wątroby związanych ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg konieczne było przeszczepienie tego narządu, oraz podkreślenia, że częstość występowania niewydolności wątroby i czynniki ryzyka u pacjentek są nieznane. Lekarze przepisujący powinni udzielić pacjentkom porad o ryzyku i korzyściach związanych z dostępnymi możliwościami leczenia, aby mogły one podjąć świadomą decyzję.

Uznano też, że należy zmienić obecnie używaną kartę ostrzegawczą dla pacjentki w celu doprecyzowania, że w niewielu przypadkach konieczne było przeszczepienie wątroby.

Bezpośrednie pismo do pracowników opieki zdrowotnej i plan komunikacji

Komiteta ustalili zapisy bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej w celu poinformowania ich o wynikach tej procedury, w tym o ograniczeniu wskazań do stosowania octanu uliprystalu, oraz w celu przekazania dodatkowych informacji o ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby i zalecenia pracownikom opieki zdrowotnej poinformowania pacjentek o potencjalnych objawach przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby, a także o ryzyku i korzyściach związanych z wszystkimi dostępnymi możliwościami leczenia, aby mogły one podjąć świadomą decyzję. Komitet ustalił też plan komunikacji.

Podstawy wydania opinii przez CHMP i uzasadnienia różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP uwzględnił zalecenie PRAC dotyczące octanu uliprystalu 5 mg i wszystkie dane przekazane przez podmioty odpowiedzialne za produkty zawierające octan uliprystalu 5 mg.
- CHMP zauważył istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg a wystąpieniem piątego przypadku poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu i określił go jako prawdopodobny / wysoce prawdopodobny, a także potwierdził, że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu mimo zastosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, ustalonych w ramach poprzedniej procedury arbitrażowej na mocy art. 20.
- CHMP zgodził się, że ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby przewyższa korzyści ze stosowania octanu uliprystalu w pojedynczym cyklu leczenia przedoperacyjnego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, dlatego w porozumieniu z podmiotami odpowiedzialnymi wskazanie to należy usunąć.
- CHMP wyraził jednak opinię, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu we wskazaniu do leczenia okresowego pozostaje dodatni tylko w podgrupie kobiet z umiarkowanymi albo ciężkimi objawami mięśniaków macicy, które są w wieku przedmenopauzalnym i u których embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem, pod warunkiem że informacje o ryzyku zostaną właściwie przekazane pacjentkom i lekarzom przepisującym dzięki zapisom w drukach informacyjnych i materiałach edukacyjnych, aby zapewnić podejmowanie świadomych decyzji o leczeniu — niezależnie od stosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, które wdrożono już w wyniku poprzedniej procedury.

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, opisanych powyżej.

W związku z tym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.