I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esmya 5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5 mg ulipristāla acetāta (*ulipristali acetas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.
Baltas līdz pelēkbaltas, apaļas, abpusēji izliektas 7 mm tabletes ar iegravētu "ES5" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ulipristāla acetāts indicēts vienam vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanas kursam pirms ķirurģiskas operācijas pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā.

Ulipristāla acetāts indicēts vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošai ārstēšanai pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā, kurām nav piemērota operācija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Esmya ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi dzemdes fibroīdu diagnostikā un ārstēšanā.

Devas
Ārstēšanas laikā jālieto viena 5 mg tablete vienu reizi dienā līdz 3 mēnešus ilgu kursu veidā. Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
Ārstēšanu drīkst sākt tikai tad, kad ir bijusi menstruācija:
- Pirmais ārstēšanas kurss jāuzsāk menstruācijas pirmajā nedēļā.
- Atkārtoti ārstēšanas kursi jāuzsāk pēc iespējas ātrāk otru menstruāciju pirmās nedēļas laikā pēc iepriekšējā ārstēšanas kursa noslēgšanas.

Ārstējošajam ārstam jāizskaidro pacientei, ka ir nepieciešami intervāli, kad ārstēšana nenotiek.
Atkārtota intermitējoša ārstēšana ir pētīta līdz 4 intermitējošu ārstēšanas kursu garumā.

Ja paciente ir izlaidusi devu, ulipristāla acetāta deva jālieto cik drīz vien iespējams. Ja kārtējās devas lietošana ir izlaista ilgāk par 12 stundām, izlaistā deva nav jālieto, bet jāturpina parastā lietošanas shēma.

Īpašas pacientu grupas
Nieru darbības traucējumi
Pacientēm ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgošanu neiesaka. Tā kā īpaši pētījumi nav veikti, ulipristāla acetātu neiesaka lietot pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, ja vien pacienti rūpīgi neuzrauga (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Ulipristāla acetāts nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā. Ulipristāla acetāta drošums un efektivitāte pierādīta tikai sievietēm no 18 gadu vecuma.

Lietošanas veids
Iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jānorij, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Grūtniecība un barošanas ar krūti periods.
Neskaidras etioloģijas vai citu iemeslu, nevis dzemdes fibroīdu, izraisīta asiņošana no dzimumorgāniem.
Dzemdes, dzemdes kakla, olnīcu vai krūts vēzis.
Pamatā esoši aknu darbības traucējumi.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ulipristāla acetātu drīkst parakstīt tikai pēc rūpīgi noteiktas diagnozes. Pirms ārstēšanas jāizslēdz grūtniecības iespējamība. Ja pirms jauna ārstēšanas kursa sākuma ir aizdomas par grūtniecību, jāveic grūtniecības tests.

Kontracepcija
Nav ieteicams vienlaikus lietot tikai progestagēnu saturošas tabletes, progestagēnu izdalošu intrauterīno ierīci vai kombinētās perorālās kontraceptīvās tabletes (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lai gan vairumam sieviešu, kuras lieto ulipristāla acetātu terapeitiskās devās, ovulācija nenotiek, ārstēšanas laikā ieteicams izmantot nehormonālas kontracepcijas metodes.

Endometrija izmaiņas
Ulipristāla acetātam piemīt specifiska farmakodinamiskā iedarbība uz endometriju.
Ar ulipristāla acetātu ārstētajām pacientēm var novērot izmaiņas endometrija histoloģijā. Šīs izmaiņas ir atgriezeniskas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
Šādas histoloģiskās izmaiņas apzīmē kā "ar progesterona receptoru modulatoriem saistītas endometrija izmaiņas" (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*, PAEC), un tās nedrīkst sajaukt ar endometrija hiperplāziju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).
Turklāt ārstēšanas laikā iespējama atgriezeniska endometrija biezuma palielināšanās.

Atkārtotas intermitējošas ārstēšanas gadījumā ieteicams veikt periodiskus endometrija izmeklējumus. Tie ietver ultrasonogrāfiskus izmeklējumus reizi gadā, kas veicami pēc menstruāciju atsākšanās laika posmā, kad ārstēšanu neveic.

Ja konstatē endometrija biezuma palielināšanos, kas saglabājas pēc menstruāciju atjaunošanās periodā, kad ārstēšana nenotiek, vai turpinās ilgāk nekā 3 mēnešus pēc ārstēšanas kursu beigām, un/vai ja konstatē izmaiņas menstruālajā asiņošanā (skatīt sadaļu "Menstruālā asiņošana" tālāk), jāveic izmeklējumi, arī endometrija biopsija, lai pārliecinātos, vai nav citu fona faktoru, tostarp ļaundabīgas endometrija slimības.

Hiperplāzijas gadījumā (bez atipijas) ieteicama monitorēšana atbilstoši ierastajai klīniskajai praksei (piem., atkārtota kontrole pēc 3 mēnešiem). Atipiskas hiperplāzijas gadījumā jāveic izmeklēšana un ārstēšana atbilstoši ierastajai klīniskajai praksei.

Katrs no ārstēšanas kursiem nedrīkst pārsniegt 3 mēnešus, jo ārstēšanas turpināšanas nelabvēlīgas iedarbības risks uz endometriju nav zināms, ja terapija tiek turpināta bez pārtraukuma.

Menstruālā asiņošana
Pacientes jāinformē, ka ārstēšana ar ulipristāla acetātu parasti izraisa būtisku menstruālās asiņošanas samazinājumu vai amenoreju pirmo 10 ārstēšanas dienu laikā. Ja turpinās pārmērīga asiņošana, pacientēm par to jāziņo savam ārstam. Menstruālā asiņošana parasti atjaunojas 4 nedēļu laikā pēc katra ārstēšanas kursa beigām.

Ja atkārtotas intermitējošas ārstēšanas gadījumā pēc sākotnēja asiņošanas samazinājuma vai amenorejas rodas izmainīta ilgstoša vai negaidīta asiņošana, piemēram, asiņošana starp menstruācijām, jāveic endometrija izmeklējumi, arī endometrija biopsija, lai izslēgtu citu fona faktoru, tostarp ļaundabīgas endometrija slimības, ietekmi.

Atkārtota intermitējoša ārstēšana ir pētīta līdz 4 intermitējošu ārstēšanas kursu garumā.

Nieru darbības traucējumi
Nieru darbības traucējumiem nav paredzama būtiska ietekme uz ulipristāla acetāta eliminaciju. Tā kā īpaši pētījumi nav veikti, ulipristāla acetātu neiesaka lietot pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, ja vien pacienti rūpīgi neuzrauga (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu bojājums
Pēcreģistrācijas periodā ziņots par aknu bojājumu un aknu mazspējas gadījumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi. Ārstēšanu nedrīkst sākt, ja transamināžu (alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis 2 x pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) (atsevišķi vai kombinācijā ar bilirubīna līmeni > 2 x ANR).
Ārstēšanas laikā – pirmo 2 ārstēšanas kursu laikā - aknu darbības izmeklējumi jāveic reizi mēnesī.
Turpmāko ārstēšanas kursu laikā aknu darbības izmeklējumi jāveic vienu reizi pirms katra jaunā ārstēšanas kursa un kad tas klīniski indicēts.
Konstatējot pazīmes vai simptomus, kas liecina par aknu bojājumiem (nogurums, astēnija, slikta dūša, vemšana, sāpes labajā paribē, anoreksija, dzelte), ārstēšana jāpārtrauc un paciente nekavējoties jāizmeklē un jāveic aknu darbības izmeklējumi.
Ārstēšanas laikā konstatējot transamināžu (ALAT vai ASAT) rādītāju paaugstināšanos vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas, ārstēšana jāpārtrauc un jānodrošina stingra pacientes uzraudzība.
Papildus aknu darbības izmeklējumi jāveic 2-4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Vienlaicīgi veikta ārstēšana
Vienlaicīgu lietošanu ar vidēji spēcīgas iedarbības (piem., eritromicīns, greipfrūtu sula, verapamils) vai spēcīgas iedarbības (piem., ketokonazols, ritonavīrs, nefazodons, intrakonazols, telitromicīns, klaritromicīns) CYP3A4 inhibitoriem un ulipristāla acetātu neiesaka (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot ulipristāla acetātu un spēcīgas iedarbības CYP3A4 inducētājus (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, fosfenitoīns, fenobarbitāls, primidons, asinszāle, efavirenzs, nevirapīns, ilgstoša ritonavīra lietošana) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientes ar astmu
Nav ieteicams lietot sievietēm ar smagu astmu, kas netiek pietiekami kontrolēta ar perorāliem glikokortikoīdiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu spēja ietekmēt ulipristāla acetātu

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi
Ulipristāla acetātam ir steroīdiem raksturīgā struktūra, un tas darbojas kā selektīvs progesterona receptoru modulators, kas galvenokārt inhibē progesterona receptorus. Līdz ar to paredzams, ka hormonālie kontraceptīvie līdzekļi un progestagēni mazinās ulipristāla acetāta efektivitāti, konkurējot par progesterona receptoriem. Tādēļ progestagēnu saturošu zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Pēc vidēji spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitora eritromicīna propionāta lietošanas (500 mg divreiz dienā 9 dienas) veselām brīvprātīgajām ulipristāla acetāta C_{max} un zemlīknes laukums (AUC) palielinājās attiecīgi 1,2 un 2,9 reizes; ulipristāla acetāta aktīvā metabolīta AUC palielinājās 1,5 reizes, savukārt aktīvā metabolīta C_{max} samazinājās (0,52 reizes).

Pēc spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošanas (400 mg vienreiz dienā 7 dienas) veselām brīvprātīgajām ulipristāla acetāta C_{max} un zemlīknes laukums (AUC) palielinājās attiecīgi 2 un 5,9 reizes; ulipristāla acetāta aktīvā metabolīta AUC palielinājās 2,4 reizes, savukārt aktīvā metabolīta C_{max} samazinājās (0,53 reizes).

Uzskata, ka pacientēm, kuras vienlaicīgi lieto vieglas iedarbības CYP3A4 inhibitorus, devas pielāgošana nav nepieciešama. Vidēji spēcīgas vai spēcīgas iedarbības CYP3A4 inhibitoru un ulipristāla acetāta vienlaicīgu lietošanu neiesaka (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 inducētāji
Spēcīgā CYP3A4 inducētāja rifampicīna lietošana (300 mg divreiz dienā 9 dienas) veselām brīvprātīgām sievietēm ievērojami pazemināja ulipristāla acetāta C_{max} un AUC un tā aktīvā metabolīta vērtības par 90% un vairāk, kā arī samazināja ulipristāla acetāta eliminācijas pusperiodu 2,2 reizes, kas atbilst ulipristāla acetāta iedarbības samazinājumam aptuveni 10 reizes. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot ulipristāla acetātu un spēcīgas iedarbības CYP3A4 inducētājus (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu, fosfenitoīnu, fenobarbitālu, primidonu, asinszāli, efavirenzu, nevirapīnu, ilgstoša ritonavīra lietošana) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas ietekmē kuņģa pH
Ulipristāla acetāta (10 mg tabletes) lietošana kopā ar protonu sūkņa inhibitoru esomeprazolu (20 mg dienā 6 dienas) var pazemināt C_{max} vidējo vērtību par aptuveni 65% , pagarināt t_{max} (no 0,75 stundu mediānas vērtības līdz 1,0 stundai) un par 13% paaugstināt vidējo AUC. Nav paredzams, ka šim kuņģa pH vērtību paaugstinošam zāļu efektam būtu klīniska ietekme, ikdienā lietojot ulipristāla acetāta tabletes.

<u>Ulipristāla acetāta spēja ietekmēt citas zāles</u>

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi
Ulipristāla acetāts var ietekmēt hormonālo kontraceptīvo līdzekļu (tikai progestagēnu saturošo līdzekļu, progestagēnu izdalošo ierīču vai kombinēto perorālo kontraceptīvo tablešu), kā arī citu iemeslu dēļ lietota progestagēna iedarbību. Tādēļ progestagēnu saturošu zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Progestagēnu saturošas zāles nedrīkst lietot 12 dienas pēc ulipristāla acetāta terapijas pārtraukšanas.

P-gp substrāti
In vitro dati liecina, ka ulipristāla acetāts var būt P-gp inhibitors, uzsūkšanās laikā sasniedzot klīniski nozīmīgu koncentrāciju kuņģa-zarnu trakta sieniņā. Vienlaicīga ulipristāla acetāta lietošana kopā ar P-gp substrātu nav pētīta un nevar izslēgt mijiedarbību. *In vivo* rezultāti liecina, ka ulipristāla acetātam (lietots kā viena 10 mg tablete) 1,5 h pirms P-gp substrāta feksofenadīna (60 mg) lietošanas nav klīniskas ietekmes uz feksofenadīna farmakokinētiku. Tādēļ ir ieteicams, lai laiks starp vienlaicīgu ulipristāla acetāta un P-gp substrātu (piem., dabigatrāna eteksilāta, digoksīna, feksofenadīna) lietošanu būtu vismaz 1,5 stundas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

<u>Kontracepcija sievietēm</u>
Ulipristāla acetātam ir iespējama negatīva ietekme uz tikai progestagēnu saturošām tabletēm, progestagēnu izdalošām ierīcēm vai kombinētajiem perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, tādēļ to vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Lai gan vairumam sieviešu, kuras lieto ulipristāla acetātu terapeitiskās devās, ovulācija nenotiek, ārstēšanas laikā ieteicams izmantot nehormonālas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība
Ulipristāla acetāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Klīniskie dati par ulipristāla acetāta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti.
Lai arī teratogēna iedarbība pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta, iegūtie dati nav pietiekami, lai novērtētu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti
Pieejamie dati par toksikoloģiju dzīvniekiem pierāda ulipristāla acetāta izdalīšanos mātes pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3 apakšpunktā). Ulipristāla acetāts izdalās mātes pienā cilvēkam. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pētīta. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Ulipristāla acetāts ir kontrindicēts barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Fertilitāte
Vairumam sieviešu, kuras lieto ulipristāla acetātu terapeitiskās devās, ovulācija nenotiek, tomēr fertilitātes līmenis, lietojot vairākas ulipristāla acetāta devas, nav pētīts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ulipristāla acetāts var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jo pēc ulipristāla acetāta lietošanas ir novērots viegls reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Ulipristāla acetāta drošums ir novērtēts 1053 sievietēm ar dzemdes fibroīdiem, kuras III fāzes pētījumos ārstētas ar 5 mg vai 10 mg ulipristāla acetāta devām. Biežākā atrade klīniskajos pētījumos bija amenoreja (79,2 %), ko uzskata par pacientēm vēlamu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija karstuma viļņi. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas (95,0 %), nebija par iemeslu zāļu lietošanas pārtraukšanai (98,0 %) un izzuda spontāni.
Šīm 1053 sievietēm atkārtotu intermitējošu ārstēšanas kursu (katrs no tiem nepārsniedz 3 mēnešus) drošums ir pārbaudīts, iesaistot 551 sievieti ar dzemdes fibroīdiem, kas ārstētas ar 5 vai 10 mg ulipristāla acetāta divos III fāzes pētījumos (tostarp 446 sievietes, kuras saņēmušas četrus intermitējošus ārstēšanas kursus un no kurām 53 saņēmušas astoņus intermitējošus ārstēšanas kursus), un tas uzrādīja tādu pašu drošuma profilu, kāds novērots vienam ārstēšanas kursam.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā
Pamatojoties uz apkopotiem datiem no četriem III fāzes pētījumiem, kuros piedalījās pacientes ar dzemdes fibroīdiem, kas tika ārstētas 3 mēnešus, ir ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām. Turpmāk minētās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmai. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības 1. ārstēšanas kursa laikā				
	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Biežums nav zināms**
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība pret zālēm*		
Psihiskie traucējumi			Trauksmainība Emocionāli traucējumi		
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes*	Reibonis		
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Asiņošana no deguna	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vēdera sāpes Slikta dūša	Sausums mutē Aizcietējums	Dispepsija Flatulence	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi					Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Akne	Alopēcija** Sausa āda Hiperhidroze		Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes kaulos un skeleta muskuļos	Muguras sāpes		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna nesaturēšana		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja Endometrija sabiezēšana*	Karstuma viļņi* Sāpes iegurnī Olnīcu cista* Jutīgas/sāpīgas krūtis	Asiņošana no dzemdes* Metrorāģija Izdalījumi no dzimumorgāniem Diskomforta sajūta krūtīs	Olnīcas cistas plīsums* Piebriedušas krūtis	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks	Tūska Astēnija		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs		

*Skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību raksturojums"

** Termins „viegla matu izkrišana” tika kodēts ar teminu "alopēcija"

Salīdzinot atkārtotus ārstēšanas kursus, turpmākajos ārstēšanas kursos blakusparādības kopumā radās retāk nekā pirmajā kursā, un katra atsevišķa blakusparādība radās retāk vai palika tajā pašā biežuma kategorijā (izņemot dispepsiju, ko 3. ārstēšanas kursā klasificēja kā retākas blakusparādības, jo tā bija radusies vienai pacientei).

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Endometrija sabiezēšana
10–15 % pacienšu saistībā ar ulipristāla acetāta lietošanu pirmā 3 mēnešus ilgā ārstēšanas kursa beigās novērota endometrija sabiezēšana (>16 mm, nosakot ar ultraskaņu vai MRI, pēc ārstēšanas pabeigšanas). Turpmākajos ārstēšanas kursos endometrija sabiezēšanu novēroja retāk (4,9 % un 3,5 % pacienšu attiecīgi otrā un ceturtā ārstēšanas kursa beigās). Pēc ārstēšanas beigām un menstruāciju atjaunošanās endometrija sabiezēšana ir atgriezeniska.

Turklāt atgriezeniskas endometrija izmaiņas apzīmē kā PAEC, un tās atšķiras no endometrija hiperplāzijas. Ja histerektomijas vai endometrija biopsijas paraugus nosūta histoloģisko analīžu veikšanai, patologs jāinformē, ka paciente ir lietojusi ulipristāla acetātu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Karstuma viļņi
8,1 % pacienšu ziņojušas par karstuma viļņiem, taču dažādos pētījumos šis biežums bija atšķirīgs. Kontrolētos pētījumos ar aktīvām salīdzinājumam izvēlētajām zālēm šis biežums bija 24 % (10,5 % vidēji smagi vai smagi) starp pacientēm, kuras tika ārstētas ar ulipristāla acetātu, un 60,4 % (39,6 % vidēji smagi vai smagi) starp pacientēm, kuras tika ārstētas ar leiprorelīnu. Placebo kontrolētā pētījumā karstuma viļņu biežums bija 1,0 % ulipristāla acetāta un 0 % placebo grupā.
Divos ilgtermiņa III fāzes klīniskajos pētījumos pirmajā 3 mēnešus ilgajā ārstēšanas kursā ulipristāla acetāta grupā biežums bija attiecīgi 5,3 % un 5,8 %.

Paaugstināta jutība pret zālēm
Par paaugstinātas jutības pret zālēm simptomiem, piemēram, vispārēju tūsku, niezi, izsitumiem, sejas tūsku vai nātreni, ziņoja 0,4 % pacienšu III fāzes klīniskajos pētījumos.

Galvassāpes
Par vieglām vai vidēji smagām galvassāpēm ziņojušas 5,8 % pacienšu.

Olnīcu cista
Funkcionālas olnīcu cistas ārstēšanas laikā un pēc tās tika novērotas 1,0 % pacienšu, un vairumā gadījumu tās spontāni izzuda dažu nedēļu laikā.

Asiņošana no dzemdes
Pacientēm ar stipru menstruālo asiņošanu dzemdes fibroīdu dēļ ir pastiprinātas asiņošanas risks, kura dēļ var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Ir ziņots par dažiem šādiem gadījumiem ulipristāla acetāta terapijas laikā vai 2–3 mēnešu laikā pēc ulipristāla acetāta terapijas pārtraukšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par ulipristāla acetāta pārdozēšanu ir ierobežota.
Ierobežotam skaitam sieviešu lietotas vienreizējas līdz 200 mg lielas devas vai 50 mg lielas dienas devas 10 dienas pēc kārtas, un nav saņemti ziņojumi par smagām vai nopietnām blakusparādībām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un ģenitālās sistēmas modulatori, progesterona receptoru modulatori. ATĶ kods: G03XB02.

Ulipristāla acetāts ir perorāli aktīvs sintētisks progesterona receptoru modulators, kam raksturīga audu specifiska daļēja progesterona antagonista iedarbība.

Darbības mehānisms
Ulipristāla acetāts tieši iedarbojas uz endometriju.

Ulipristāla acetātam piemīt tieša iedarbība uz fibroīdiem: tas mazina to izmēru, kavējot šūnu proliferāciju un ierosinot apoptozi.

Farmakodinamiskā iedarbība
Endometrijs
Kad menstruālā cikla laikā tiks uzsākta 5 mg devas lietošana katru dienu, vairumam indivīdu (tostarp pacientēm ar miomu) notiks pirmā menstruācija, taču pēc tam līdz ārstēšanas pārtraukšanai menstruāciju vairs nebūs. Kad ārstēšana ar ulipristāla acetātu tiek pārtraukta, menstruālais cikls parasti atjaunojas 4 nedēļu laikā.

Tiešā iedarbība uz endometriju izraisa šai zāļu klasei raksturīgas histoloģiskas izmaiņas, ko apzīmē ar terminu PAEC. Parasti histoloģiskā aina ir neaktīvs un vāji proliferējošs epitēlijs, kas saistīts ar stromas un epitēlija augšanas asimetriju, kā rezultātā veidojas izvirzīti, cistiski dilatēti dziedzeri ar jauktu estrogēnu (mitotisko) un progestīna (sekretoro) epiteliālo darbību. Šāda parādība novērota aptuveni 60 % pacienšu, kuras ārstētas ar ulipristāla acetātu 3 mēnešu garumā. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas šīs izmaiņas ir atgriezeniskas. Šīs izmaiņas nedrīkst sajaukt ar endometrija hiperplāziju.

Aptuveni 5 % reproduktīvā vecuma pacienšu, kurām ir stipra menstruālā asiņošana, endometrija biezums ir lielāks par 16 mm. Aptuveni 10–15 % ar ulipristāla acetātu ārstēto pacienšu endometrijs pirmā 3 mēnešus ilgā ārstēšanas kursa laikā var kļūt biezāks (>16 mm). Atkārtotu ārstēšanas kursu gadījumā endometrija sabiezēšanu novēroja retāk (4,9 % pacienšu pēc otrā ārstēšanas kursa un 3,5 % pēc ceturtā ārstēšanas kursa). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas šis sabiezējums izzūd un rodas menstruācijas. Ja endometrija sabiezējums saglabājas pēc menstruāciju atjaunošanās periodos, kad ārstēšana nenotiek, vai vairāk nekā 3 mēnešus pēc ārstēšanas kursu beigām, nepieciešams veikt izmeklējumus saskaņā ar ierasto klīnisko praksi, lai izslēgtu citu fona faktoru ietekmi.

Hipofīze
5 mg liela ulipristāla acetāta dienas deva vairumam pacientu inhibē ovulāciju, par ko liecina progesterona līmeņa saglabāšanās aptuveni 0,3 ng/ml robežās.

5 mg liela ulipristāla acetāta dienas deva daļēji pazemina FSH līmeni, taču estradiola līmenis serumā vairumam pacienšu saglabājas vidējā folikulārā robežās un ir līdzīgs kā pacientēm, kuras saņem placebo.

Ulipristāla acetāts neietekmē TSH, AKTH vai prolaktīna koncentrāciju serumā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lietošana pirms ķirurģiskas operācijas
Fiksētu ulipristāla acetāta devu, proti, 5 mg un 10 mg vienreiz dienā, efektivitāte vērtēta divos nejaušinātos, dubultmaskētos, 13 nedēļas ilgos 3. fāzes pētījumos, kuros iesaistītas pacientes ar ļoti

spēcīgu menstruālo asiņošanu saistībā ar dzemdes fibroīdiem. Pirmais pētījums bija dubultmaskēts un placebo kontrolēts. Šajā pētījumā pacientēm vajadzēja būt anēmijai pētījuma sākumā (Hb < 10,2 g/dl), un visām pacientēm papildus pētījuma zālēm bija jālieto 80 mg dzelzs (Fe++) perorāli. Otrais pētījums ietvēra aktīvas salīdzinājumam izvēlētas zāles, proti, leiprorelīnu 3,75 mg vienu reizi mēnesī intramuskulāras injekcijas veidā. Otrajā pētījumā, lai saglabātu maskēšanu, tika izmantota dubultaizklātā metode. Abos pētījumos menstruālo asiņošanu vērtēja, izmantojot periodiskās asiņošanas vērtēšanas skalu (*Pictorial Bleeding Assessment Chart*, PBAC). Uzskata, ka PBAC vērtība >100 pirmajās 8 menstruāciju dienās atspoguļo pārmērīgu menstruālo asiņu zudumu.

Pirmajā pētījumā novēroja statistisku nozīmīgu atšķirību menstruālā asiņu zuduma mazināšanā par labu ulipristāla acetātam salīdzinājumā ar placebo (skatīt tālāk 1. tabulu), kā rezultātā tika panākta ātrāka un efektīvāka anēmijas koriģēšana, nekā lietojot tikai dzelzi. Tāpat pacientēm, kuras ārstēja ar ulipristāla acetātu, MRI skenēšanā tika konstatēts izteiktāks miomas izmēra samazinājums.

Otrajā pētījumā menstruālā asiņu zuduma samazinājums pacientēm, kuras ārstēja ar ulipristāla acetātu, un pacientēm, kuras ārstēja ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona agonistu (leiprorelīnu), bija līdzīgs. Lielākajai daļai ar ulipristāla acetātu ārstēto sieviešu asiņošana tika apturēta pirmajā ārstēšanas nedēļā (amenoreja).
Pacientēm, kurām nav bijusi histerektomija vai miomektomija, ārstēšanas beigās (13. nedēļā) un vēl 25 nedēļas, kuru laikā ārstēšana netika veikta, ultrasonogrāfiski noteica triju lielāko miomu izmēru. Pacientēm, kuras sākotnēji bija ārstētas ar ulipristāla acetātu, miomu izmēra samazinājums kopumā saglabājās, taču ar leiprorelīnu ārstētajām pacientēm bija vērojama zināma atkārtota augšana.

1. tabula. Primārā un noteiktu sekundāro efektivitātes raksturlielumu rezultāti III fāzes pētījumos

Parametrs	**Pirmais pētījums**			**Otrais pētījums**		
	Placebo N=48	**Ulipristāla acetāts 5 mg dienā N=95**	**Ulipristāla acetāts 10 mg dienā N=94**	**Leiprorelīns 3,75 mg mēnesī N=93**	**Ulipristāla acetāts 5 mg dienā N=93**	**Ulipristāla acetāts 10 mg dienā N=95**
Menstruālā asiņošana						
PBAC mediāna pētījuma sākumā	376	386	330	297	286	271
Mediānas izmaiņas 13. nedēļā	-59	**-329**	**-326**	-274	-268	-268
Pacientes, kurām 13. nedēļā bija **amenoreja**	3 (6,3 %)	**69 (73,4 %)**[1]	**76 (81,7 %)**[2]	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Pacientes, kuru menstruālā asiņošana 13. nedēļā **bija kļuvusi normāla** (PBAC <75)	9 (18,8 %)	**86 (91,5 %)**[1]	**86 (92,5 %)**[1]	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Miomas tilpuma mediānas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 13. nedēļai[a]	+3,0 %	**-21,2 %**[3]	**-12,3 %**[4]	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

[a] Pirmajā pētījumā ar MRI metodes palīdzību noteica kopējā miomas tilpuma izmaiņas no pētījuma sākuma. Otrajā pētījumā ultrasonogrāfiski noteica triju lielāko miomu tilpuma izmaiņas. Treknrakstā norādītās vērtības lodziņos ar ēnojumu liecina

par būtiskām atšķirībām, ulipristāla acetātu salīdzinot ar kontrolpreparātu. Tās visos gadījumos bija par labu ulipristāla acetātam.
P vērtības: [1] = <0,001, [2] = 0,037, [3]= <0,002, [4] = <0,006.

Atkārtota intermitējoša lietošana
Atkārtotos ārstēšanas kursos izmantotu fiksētu 5 mg vai 10 mg ulipristāla acetāta devu, ko lietoja vienu reizi dienā, efektivitāte vērtēta divos III fāzes pētījumos, kuros vērtēti līdz četri intermitējoši 3 mēnešus ilgi ārstēšanas kursi pacientēm ar stipru menstruālo asiņošanu saistībā ar dzemdes fibroīdiem. Pētījums nr. 3 bija nemaskēts pētījums, kurā vērtēja ulipristāla acetāta lietošanu 10 mg devā, un kurā katram 3 mēnešus ilgajam ārstēšanas kursam sekoja dubultmaskēta ārstēšana ar progestīnu vai placebo 10 dienu garumā. Pētījums nr. 4 bija nejaušināts, dubultmaskēts klīniskais pētījums, kurā vērtēja ulipristāla acetāta 5 un 10 mg devas.

Pētījumā nr. 3 un pētījumā nr. 4 tika pierādīta efektivitāte, vērtējot dzemdes fibroīdu simptomus (piem., asiņošanu no dzemdes) un fibroīdu izmēra samazināšanos attiecīgi pēc 2. un 4. kursa. Pētījumā nr. 3 tika pierādīta vairāk nekā 18 mēnešus ilgas intermitējošas ārstēšanas (4 kursi, lietojot 10 mg vienu reizi dienā) efektivitāte: 89,7 % pacienšu 4. ārstēšanas kursa beigās bija amenoreja. Pētījumā nr. 4 amenoreja gan 1. gan 2. ārstēšanas kursa beigās kopumā bija attiecīgi 61,9 % un 72,7 % pacienšu (attiecīgi 5 mg un 10 mg deva, p=0,032); visu četru ārstēšanas kursu beigās amenoreja bija kopumā 48,7 % un 60,5 % (lietojot attiecīgi 5 mg vai 10 mg devu, p=0,027). Ceturtā ārstēšanas kursa beigās amenoreja bija konstatējama attiecīgi 158 pacientēm (69,6 %) un 164 pacientēm (74,5 %; p=0,290), kuras lietoja 5 mg vai 10 mg devu.

2. tabula. Primāro un noteiktu sekundāro efektivitātes kritēriju novērtējums ilgtermiņa III fāzes pētījumos

Raksturlielums	**Pēc 2. ārstēšanas kursa** (divas 3 mēnešus ilgas ārstēšanas reizes)			**Pēc 4. ārstēšanas kursa** (četras 3 mēnešus ilgas ārstēšanas reizes)		
	Pētījums nr. 3[a]	**Pētījums nr. 4**		**Pētījums nr. 3**	**Pētījums nr. 4**	
Pacientes, kurām tika sākts ārstēšanas kurss nr. 2 vai nr. 4	**10 mg dienā** N=132	**5 mg dienā** N=213	**10 mg dienā** N=207	**10 mg dienā** N=107	**5 mg dienā** N=178	**10 mg dienā** N=176
Pacientes, kurām bija **amenoreja**[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%)
Pacientes ar **kontrolētu asiņošanu**[b,c, d]	NP	N=199	N=191	NP	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Miomas tilpuma mediānas izmaiņas no pētījuma sākuma	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

[a] Novērtējums par 2. ārstēšanas kursu atbilst 2. ārstēšanas kursam plus vienai menstruālajai asiņošanai.
[b] No analīzes tika izslēgtas pacientes ar trūkstošiem datiem par vērtību.
[c] N un % vērtībās iekļautas no pētījuma izstājušās pacientes
[d] Kontrolēta asiņošana tika definēta kā stipras asiņošanas epizožu neesamība un maksimāli 8 dienas ilga asiņošana (neskaitot smērēšanās dienas) pēdējo 2 ārstēšanas kursa mēnešu laikā.

Visos III fāzes pētījumos, tostarp atkārtotas intermitējošas ārstēšanas pētījumos, 789 pacientēm ar atbilstošu biopsiju novēroti 7 hiperplāzijas gadījumi (0,89 %). Lielākajā daļā gadījumi pēc menstruāciju atsākšanās laikā, kamēr ārstēšanu neveica, spontāni atjaunojās normāls endometrijs.

Hiperplāzijas sastopamība nepalielinājās atkārtotu ārstēšanas kursu gadījumā, ietverot datus par 340 sievietēm, kas saņēma līdz četriem ārstēšanas kursiem ar ulipristāla acetāta 5 vai 10 mg devu un ierobežotus datus par 43 sievietēm, kas saņēma līdz astoņiem ārstēšanas kursiem ar ulipristāla acetāla 10 mg devu. Novērotais biežums atbilst novērojumiem kontroles grupā un literatūras datiem par izplatību starp simptomātiskām šīs vecuma grupas sievietēm (vidēji 40 gadi), kurām nav iestājusies menopauze).

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Esmya lietošanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās dzemdes leiomiomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Pēc vienreizējas 5 vai 10 mg devas lietošanas ulipristāla acetāts strauji uzsūcas; C_{max} ir attiecīgi 23,5 ± 14,2 ng/ml un 50,0 ± 34,4 ng/ml, tā tiek sasniegta aptuveni 1 h pēc zāļu lietošanas, un $AUC_{0-\infty}$ ir attiecīgi 61,3 ± 31,7 ng.h/ml un 134,0± 83,8 ng.h/ml. Ulipristāla acetāts tiek strauji pārveidots farmakoloģiski aktīvajā metabolītā, un C_{max}, kas ir attiecīgi 9,0 ± 4,4 ng/ml un 20,6 ± 10,9 ng/ml, arī tiek sasniegta aptuveni 1 stundu pēc zāļu lietošanas, un $AUC_{0-\infty}$ ir attiecīgi 26,0 ± 12,0 ng.h/ml un 63,6 ± 30,1 ng.h/ml.
Lietojot ulipristāla acetātu (30 mg tableti) kopā ar brokastīm ar augstu tauku saturu, aptuveni par 45 % samazinājās vidējā C_{max}, bija ilgāks T_{max} (mediāna no 0,75 mainījās uz 3 stundām) un bija par 25 % lielāks vidējais $AUC_{0-\infty}$, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Līdzīgus rezultātus ieguva aktīvajam mono-N-demetilētajam metabolītam. Lietojot ulipristāla acetāta tabletes katru dienu, šādai barības ietekmei uz kinētiku nav paredzama klīniska nozīme.

Izkliede
Ulipristāla acetāts (>98 %) izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, ieskaitot albumīnu, alfa-1 skābo glikoproteīnu, augsta blīvuma lipoproteīniem un zema blīvuma lipoproteīniem.

Ulipristāla acetāts un tā mono-N-demitelētais metabolīts izdalās mātes pienā ar AUCt piena/plazmas attiecību 0,74 ± 0,32 ulipristāla acetāta.

Biotransformācija/Eliminācija
Ulipristāla acetāts viegli pāriet mono-N-demetilētajā formā un pēc tam — di-N-demetilētā metabolīta formā. *In vitro* dati liecina, ka šo procesu mediē galvenokārt citohroma P450 3A4 izoforma (CYP3A4). Galvenais izvadīšanas ceļš ir ar fēcēm, un ar urīnu tiek izvadīti mazāk par 10 %. Aprēķināts, ka ulipristāla acetāta terminālais eliminācijas pusperiods plazmā pēc vienreizējas 5 vai 10 mg devas lietošanas ir aptuveni 38 stundas, bet vidējais perorālais klīrenss (CL/F) ir aptuveni 100 l/h.

In vitro dati liecina, ka ulipristāla acetāts un tā aktīvais metabolīts klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4, kā arī neinducē CYP1A2. Tādēļ nav domājams, ka ulipristāla acetāta lietošana varētu izmainīt tādu zāļu klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi.

In vitro dati liecina, ka ulipristāla acetāts un tā aktīvie metabolīti nav P-gp (ABCB1) substrāti.

Īpašas pacientu grupas
Farmakokinētikas pētījumi ar ulipristāla acetātu sievietēm ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav veikti. CYP pastarpinātā metabolisma dēļ ir paredzams, ka aknu darbības traucējumi mainīs ulipristāla acetāta eliminēciju, palielinot tā iedarbību. Esmya ir kontrindicēta pacientēm ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Lielākā daļa konstatējumu vispārējās toksicitātes pētījumos bija saistīta ar zāļu iedarbību uz progesterona receptoriem (un uz glikokortikoīdu receptoriem augstākās koncentrācijās), un antiprogesterona iedarbību novērojot pie iedarbības, kas ir līdzīga terapeitiskajam līmenim. 39 nedēļas ilgā pētījumā makaka sugas pērtiķiem novēroja PAEC līdzīgas histoloģiskās izmaiņas, lietojot nelielas devas.

Darbības mehānisma dēļ ulipristāla acetātam piemīt embrija bojāeju izraisoša iedarbība žurkām, trušiem (atkārtoti lietojot devas, kas pārsniedz 1 mg/kg), jūrascūciņām un pērtiķiem. Drošums cilvēka embrijam nav zināma. Lietojot devas, kas bija pietiekami mazas, lai saglabātu grūsnību dzīvnieku sugām, teratogēnu ietekmi nenovēroja.

Reprodukcijas pētījumos ar žurkām, kam lietoja devas, ar kurām tika panākta līdzīga sistēmiskā iedarbība kā lietojot terapeitiskās devas cilvēkiem, netika konstatētas nekādas ar ulipristāla acetātu saistītu fertilitātes traucējumu pazīmes zāles saņēmušajiem dzīvniekiem vai to mazuļiem.

Kancerogenitātes pētījumi (ar žurkām un pelēm) liecina, ka ulipristāla acetāts nav kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Talks
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt blisterus ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/PVH/PE/PVDH vai Al/PVH/PVDH blisteris.
Iepakojumā 28, 30 un 84 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/750/001
EU/1/12/750/002
EU/1/12/750/003
EU/1/12/750/004
EU/1/12/750/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

DD/MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms zāļu laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) kompetentajā valsts iestādē jāsaskaņo izglītojošā materiāla saturs un formāts.
RAĪ jānodrošina, ka brīdī, kad Esmya laiž tirgū, un pēc tam visi šo zāļu parakstītāji un patologi, kuri pārbauda paraugus no pacientiem, kuri ārstēti ar Esmya, kā arī pacienti, kuri ārstēti ar Esmya, ir saņēmuši izglītojošo materiālu.

Izglītojošo materiālu veido šādi elementi.

- Izglītojošais materiāls personām, kas paraksta zāles (ginekologiem), kas ietver:
  - pavadvēstuli;
  - zāļu aprakstu;
  - Esmya parakstīšanas vadlīnijas ārstiem.
- Izglītojošais materiāls patologiem, kas ietver:
  - vadlīnijas patologam;
  - USB atmiņas ierīci vai CD ROM ar ciparu paraugu attēliem (augstas izsķirtspējas attēlu ciparu bibliotēka);
  - zāļu aprakstu.
- Izglītojošs materiāls pacientiem, kas ietver:
  - pacienta karti.

Izglītojošais materiāls satur šādus būtiskākos elementus.

<u>Esmya parakstīšanas vadlīnijas ārstiem:</u>

- sīki izstrādāti ieteikumi par endometrija sabiezējumu ārstēšanu;
- atgādinājums par ulipristāla acetāta ietekmi uz endometriju;
- nepieciešamība informēt patologu, ka pacientes ir tikušas ārstētas ar Esmya, ja analīzei nosūta biopsijas/ķirurģiskos paraugus;
- indikācijas;
- devas: viena 5 mg tablete vienu reizi dienā ārstēšanas kursu laikā; katra kursa garums ir līdz 3 mēnešiem. Ārstēšanu drīkst sākt tikai tad, kad ir bijusi menstruācija: pirmais ārstēšanas kurss jāsāk menstruācijas pirmās nedēļas laikā, atkārtoti ārstēšanas kursi jāsāk pēc iespējas ātrāk pirmajā nedēļā otru menstruāciju laikā pēc iepriekšējā ārstēšanas kursa noslēgšanas. Ārstējošajam ārstam jāizskaidro pacientei, ka nepieciešami intervāli, kad ārstēšana nenotiek;
- kontrindikācijas — grūtniecība un barošanas ar krūti periods, nezināmas etioloģijas vai citu iemeslu, ne dzemdes fibroīdu, izraisīta asiņošana ģenitālajā traktā, kā arī dzemdes, dzemdes kakla, olnīcu vai krūts dziedzera vēzis, kā arī pamatā esoši aknu darbības traucējumi;
- drošuma datu iztrūkums par endometriju par 3 mēnešiem ilgākai nepārtrauktai ārstēšanai;
- nepieciešamība pārbaudīt endometrija sabiezējumu saskaņā ar ierasto klīnisko praksi pēc ārstēšanas pārtraukšanas un menstruāciju atjaunošanās, lai izslēgtu citu blakusslimību esamību;
- ieteikums par periodiskām endometrija pārbaudēm atkārtotas intermitējošas ārstēšanas gadījumā. Tās ietver ultrasonogrāfisku izmeklējumu, kas jāveic reizi gadā pēc menstruāciju atjaunošanās pēc laika perioda, kurā ārstēšana nav veikta. Ja ir konstatējams endometrija sabiezējums, kas saglabājas pēc menstruāciju atsākšanas laikā, kad ārstēšana nenotiek, vai ilgāk nekā 3 mēnešus pēc ārstēšanas kursu pabeigšanas, un/vai ir konstatējams izmainīts menstruālās asiņošanas veids, jāveic endometrija izmeklējumi, arī endometrija biopsija, lai izslēgtu citu fona faktoru, tostarp ļaundabīgas endometrija slimības, ietekmi;
- pirms ārstēšanas uzsākšanas un pirms katra jauna ārstēšanas kursa nepieciešams veikt pamata aknu darbības pārbaudes;
- pacientus, kuriem alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis 2 x pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) (atsevišķi vai kombinācijā ar bilirubīna līmeni > 2 x ANR), ārstēt nedrīkst;
- aknu darbība jākontrolē vienu reizi mēnesī pirmo 2 ārstēšanas kursu laikā un pēc tam pēc klīniskām indikācijām;
- ārstēšana jāpārtrauc, ja pacienta ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās > 3 x ARN;
- konstatējot pazīmes vai simptomus, kas liecina par aknu bojājumiem, ārstēšana jāpārtrauc un paciente nekavējoties jāizmeklē un jāveic aknu darbības izmeklējumi;
- turklāt aknu darbības izmeklējumi jāveic 2-4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

<u>Izglītojošais materiāls patologiem:</u>

- Esmya nozīmīgākā ietekme uz endometrija izmaiņām, kuras saistītas ar progesterona receptoru modulatoru (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*, (PAEC)), un to atšķiršanu no brīvā estrogēna ietekmes;
- PAEC, brīvā estrogēna un endometrija hiperplāzijas diferenciāldiagnoze.

Pacienta karte:

- informē pacientus par iespējamām aknu nevēlamām blakusparādībām, kuras varētu izraisīt Esmya lietošana;
- informē pacientus par nepieciešamību brīdināt savus ārstus par jebkuriem aknu darbības traucējumiem, kuri viņiem varētu būt;
- informē pacientus, lai viņi nelietotu Esmya aknu darbības traucējumu gadījumā;
- informē pacientus par nepieciešamību kontrolēt aknu darbību pirms katra ārstēšanas kursa uzsākšanas, reizi mēnesī ārstēšanas laikā un dažu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- informē pacientus par iespējama aknu bojājuma simptomiem un pazīmēm, lai viņi zinātu situācijas, kurās ārstēšana jāpārtrauc un varētu laicīgi sazināties ar ārstu.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esmya 5 mg tabletes
Ulipristali acetas

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg ulipristāla acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes
30 tabletes
84 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt blisterus ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Esmya

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esmya 5 mg tabletes
Ulipristali acetas

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

ESMYA 5mg TABLETES

PACIENTA KARTE

KAS JUMS JĀZINA PIRMS LIETOŠANAS?

Esmya var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Viena no iespējamām blakusparādībām ir smags aknu bojājums.
Šajā kartē ir sniegta informācija par asins analīzēm, kuras Jums būs nepieciešams veikt ārstēšanas laikā, un par to, ko darīt, ja rodas aknu blakusparādības.

Nelietojiet Esmya, ja Jums ir aknu darbības traucējumi.
Pastāstiet savam ārstam, ja zināt, ka Jums ir aknu darbības traucējumi, vai ja šaubāties par savu aknu stāvokli.

KO DARĪT PIRMS ĀRSTĒŠANAS, TĀS LAIKĀ UN PĒC TĀS?

Regulāri veikt asinsanalīzes

Pirms katra ārstēšanas kursa uzsākšanas Jums ir nepieciešams veikt asinsanalīzes, lai uzzinātu, kā darbojas Jūsu aknas. Atkarībā no šo pārbaužu rezultātiem ārsts izlems, vai ārstēšana ar Esmya Jums ir piemērota.

Esmya ārstēšanas laikā Jūsu ārsts Jums veiks regulāras asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Šīs pārbaudes ir jāveic reizi mēnesī un arī dažas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt tabulu turpmāk). Šīs asinsanalīzes informēs ārstu par Jūsu aknu darbību, un tās ir ļoti svarīgas Jūsu ārstēšanas kontrolē.

TURPMĀK DOTĀ TABULA PALĪDZĒS JUMS SEKOT LĪDZI JŪSU ASINS ANALĪZĒM:

	DATUMS
1. PĀRBAUDE (pirms ārstēšanas uzsākšanas)	
Ārstēšanas sākums	
1. PĀRBAUDE (4 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma)	
3. PĀRBAUDE (8 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma)	
4. PĀRBAUDE (12 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma)	
5. PĀRBAUDE (2-4 nedēļas pēc Esmya ārstēšanas pārtraukšanas)	

IESPĒJAMU AKNU DARBĪBAS TRAUCĒJUMU PAZĪMES UN SIMPTOMI
Pārtrauciet ārstēšanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ka Jūs novērojat kādu no turpmāk minētajām pazīmēm vai simptomiem.

- Izteikts vājums, nogurums
- Dzeltena āda/acis
- Tumšāka urīna krāsa
- Sāpes vēdera augšējā labajā pusē
- Nieze
- Slikta dūša
- Vemšana

Ārstam ir nekavējoties jāpārbauda Jūsu aknas un jāizlemj, vai varat turpināt ārstēšanu.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Esmya 5 mg tabletes
Ulipristali acetas

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Esmya un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Esmya lietošanas
3. Kā lietot Esmya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Esmya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Esmya un kādam nolūkam tās lieto

Esmya satur aktīvo vielu ulipristāla acetātu. Tās ir paredzētas vidēji smagu un smagu dzemdes fibroīdu simptomu (ko parasti sauc par miomu), kas ir dzemdes labdabīgi audzēji, ārstēšanai. Esmya lieto pieaugušām sievietēm līdz menopauzei (no 18 gadu vecuma).

Dažām sievietēm miomas mezgli var izraisīt spēcīgu menstruālo asiņošanu ("mēnešreizes"), sāpes iegurnī (diskomforta sajūtu vēderā), kā arī radīt spiedienu uz citiem orgāniem.

Šīs zāles darbojas, izmainot dabiskā organismā esošā hormona progesterona aktivitāti. Tās lieto vai nu pirms ķirurģiskas operācijas miomas mezglu izņemšanai, vai miomas mezglu ilgstošai ārstēšanai, lai samazinātu to izmēru, apturētu vai samazinātu asiņošanu, kā arī lai palielinātu eritrocītu skaitu.

2. Kas Jums jāzina pirms Esmya lietošanas

Jums jāzina, ka lielākai daļai sieviešu ārstēšanas laikā un dažas nedēļas pēc tam nenotiek menstruālā asiņošana (mēnešreizes).

Nelietojiet Esmya šādos gadījumos
- ja Jums ir alerģija pret ulipristāla acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir kādi pamatā esoši aknu darbības traucējumi;
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir asiņošana no maksts, kuras cēlonis nav miomas mezgli;
- ja Jums ir dzemdes, dzemdes kakla, olnīcu vai krūts vēzis.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
- Pirms katra ārstēšanas ar Esmya uzsākšanas Jums veiks asinsanalīzes, lai uzzinātu, kā darbojas Jūsu aknas. Atkarībā no šo pārbaužu rezultātiem ārsts izlems, vai ārstēšana ar Esmya Jums ir piemērota. Šīs pārbaudes atkārtos reizi mēnesī pirmo 2 ārstēšanas kursu laikā. Turpmāko ārstēšanas kursu laikā Jūsu aknas tiks pārbaudītas vienreiz pirms katra jaunā ārstēšanas kursa un ja Jums parādīsies kādi turpmāk aprakstītie simptomi. Papildu aknu darbības pārbaude tiks veikta 2-4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Ja ārstēšanas laikā konstatējat jebkādas ar aknām saistītas pazīmes (sliktu dūšu vai vemšanu), lielu nogurumu, dzelti (acu vai ādas iekrāsošanos dzeltenā krāsā), tumšu urīnu, niezi vai sāpes vēdera augšējā daļā, Jums jāpārtrauc ārstēšana un nekavējoties jāsazinās ar ārstu, kas pārbaudīs Jūsu aknu darbību un izlems, vai varat turpināt ārstēšanu;
- Ja Jūs šobrīd lietojat hormonālo kontracepciju (piemēram, kontraceptīvās tabletes) (skatīt „Citas zāles un Esmya"), Esmya lietošanas laikā Jums jāizmanto cita droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi);
- ja Jums ir aknu vai nieru slimība, pirms Esmya lietošanas pastāstiet to savam ārstam vai farmaceitam;
- ja Jums ir smaga astma, ārstēšana ar Esmya Jums var nebūt piemērota. Jums tas jāpārrunā ar savu ārstu.

Ārstēšana ar Esmya parasti izraisa menstruālās asiņošanas ("mēnešreižu") būtisku samazināšanos vai pat izbeigšanos pirmo 10 ārstēšanas dienu laikā. Taču, ja Jums turpinās pārmērīgi spēcīga asiņošana, pastāstiet to savam ārstam.

Menstruācijām parasti jāatsākas 4 nedēļu laikā pēc Esmya terapijas pārtraukšanas.
Esmya lietošanas rezultātā iespējama dzemdes iekšējo sieniņu sabiezēšana. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas un menstruāciju atsākšanās šīs izmaiņas normalizējas.

Bērni un pusaudži
Esmya nedrīkst lietot pacienti, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, jo ulipristāla acetāta drošums un efektivitāte nav noteikti šai vecuma grupai.

Citas zāles un Esmya
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat jebkuras no tālāk minētajām zālēm, jo tās var ietekmēt Esmya vai Esmya var ietekmēt tās.
- Noteiktas zāles, ko lieto sirds ārstēšanai (piemēram, digoksīns).
- Noteiktas zāles, ko lieto insulta un trombu profilaksei (piemēram, dabigatrāna eteksilāts).
- Noteiktas zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai (piemēram, fenitoīns, fosfenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns, okskarbazepīns, primidons).
- Noteiktas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, efavirenzs, nevirapīns).
- Zāles, ko lieto noteiktu bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, rifampicīns, telitromicīns, klaritromicīns, eritromicīns, rifabutīns).
- Noteiktas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols (izņemot šampūnu), itrakonazols).
- Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši augu līdzekļi, ko lieto depresijas vai trauksmainības ārstēšanai.
- Noteiktas zāles depresijas ārstēšanai (piemēram, nefazodons).
- Noteiktas zāles hipertensijas ārstēšanai (piemēram, verapamils).

Esmya var samazināt dažu hormonālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti. Turklāt hormonālie kontraceptīvie līdzekļi un progestagēni (piemēram, noretindrons vai levonorgestrels) var samazināt Esmya efektivitāti. Tādēļ hormonālo kontraceptīvo līdzekļu lietošana nav ieteicama, un Esmya terapijas laikā Jums jālieto cita droša kontracepcijas barjermetode, piemēram, prezervatīvi.

Esmya kopā ar uzturu un dzērienu
Jums jāizvairās no greipfrūtu sulas dzeršanas, kamēr ārstēšanā lietojat Esmya.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Esmya, ja esat grūtniece. Grūtniecības laikā veikta ārstēšana var ietekmēt grūtniecību (nav zināms, vai Esmya var kaitēt Jūsu mazulim vai izraisīt spontāno abortu). Ja Jums iestājas grūtniecība Esmya lietošanas laikā, Jums nekavējoties jāpārtrauc Esmya lietošana un jāsazinās ar savu ārstu vai farmaceitu.
Esmya var samazināt dažu hormonālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti (skatīt "Citas zāles un Esmya").
Esmya izdalās mātes pienā. Tādēļ Esmya lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Esmya var izraisīt vieglu reiboni (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums rodas tādi simptomi.

3. Kā lietot Esmya

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
Ieteicamā deva ir viena 5 mg tablete dienā līdz 3 mēnešus ilgu ārstēšanas kursu veidā. Ja Jums ir noteikti vairāki Esmya trīs mēnešu ārstēšanas kursi, katrs kurss Jums jāsāk pēc iespējas ātrāk otru menstruāciju laikā pēc iepriekšējā ārstēšanas kursa noslēgšanas.
Jums vienmēr jāsāk lietot Esmya pirmajā menstruālā cikla nedēļā.
Tablete jānorij, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām.

Ja esat lietojusi Esmya vairāk nekā noteikts
Pieredze saistībā ar uzreiz vairāku Esmya devu lietošana ir ierobežota. Nav saņemti ziņojumi par nopietnu nelabvēlīgu ietekmi, ko radītu vairāku šo zāļu devu vienlaicīga lietošana. Tomēr Jums jājautā padoms ārstam vai farmaceitam, ja esat lietojusi vairāk Esmya nekā nepieciešams.

Ja esat aizmirsusi lietot Esmya
Ja esat aizmirsusi vienu devu ne ilgāk kā par 12 stundām, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja esat aizmirsusi kārtējo devu ilgāk par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto tableti un lietojiet tikai vienu tableti, kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Esmya
Esmya jālieto reizi dienā līdz 3 mēnešus ilgu ārstēšanas kursu veidā. Nevienā no ārstēšanas kursiem nepārtrauciet lietot tabletes bez ārsta ziņas, pat, ja jūtaties labāk, jo simptomi vēlāk var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet Esmya lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:
- sejas, mēles vai rīkles tūska; grūtības norīt; nātrene un elpošanas problēmas. Tie ir potenciāli angioedēmas simptomi (biežums nav zināms);
- slikta dūša vai vemšana, liels nogurums, dzelte (acu vai ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā), tumšs urīns, nieze vai sāpes vēdera augšējā daļā. Šie simptomi var liecināt par aknu bojājumu (biežums nav zināms). Skatiet arī 2. punktu Brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- menstruāciju samazināšanās vai iztrūkums (amenoreja);
- dzemdes iekšējās sieniņas sabiezējums (endometrija sabiezējums).

Biežas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- reibonis (vertigo);
- vēdera sāpes, slikta dūša (nelabums);
- pinnes;
- sāpes muskuļos un kaulos (skeleta – muskuļu sāpes);
- pūslītis ar šķidrumu olnīcās (olnīcu cista), jutīgas/sāpīgas krūtis, sāpes vēdera apakšējā daļā (iegurnī), karstuma viļņi;
- nogurums (nespēks);
- ķermeņa masas palielināšanās.

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- alerģija pret zālēm;
- trauksmainība;
- garastāvokļa svārstības;
- reibonis;
- sausums mutē, aizcietējums;
- matu izkrišana, sausa āda, pastiprināta svīšana;
- muguras sāpes;
- urīna noplūde;
- asiņošana no dzemdes (dzemdes asiņošana), izdalījumi no maksts, patoloģiska asiņošana no maksts;
- diskomforta sajūta krūtīs;
- pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska);
- ārkārtējs nogurums (astēnija);
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, ko konstatē asins analīzēs, paaugstināts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs, ko konstatē asins analīzēs.

Retas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):
- asiņošana no deguna;
- gremošanas traucējumi, vēdera pūšanās;
- pūslīša ar šķidrumu plīsums olnīcās (olnīcu cistas plīsums);
- piebriedušas krūtis.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Esmya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz/Exp". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt blisteri ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Esmya satur

- Aktīvā viela ir ulipristāla acetāts. Viena tablete satur 5 mg ulipristāla acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, mannīts, kroskarmelozes nātrija sāls, talks un magnija stearāts.

Esmya ārējais izskats un iepakojums
Esmya ir baltas līdz pelēkbaltas, apaļas, abpusēji izliektas 7 mm tabletes ar iegravētu kodu "ES5" vienā pusē.
Zāles ir pieejamas Al/PVH/PE/PVDH blisteros kartona kastītēs, kuras satur 28, 30 un 84 tabletes vai Al/PVH/PVDH blisteros kartona kastītēs, kuras satur 28 un 84 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungārija

Ražotājs
Cenexi
17, rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu