

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esmya 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ulipristali acetat 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, tableta o průměru 7 mm, na jedné straně vyraženo "ES5".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulipristal-acetát je indikován k předoperační léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku. Doba trvání léčby je omezena na 3 měsíce (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba sestává z podávání jedné 5 mg tablety perorálně jedenkrát denně po dobu maximálně 3 měsíců.

Léčba by měla být zahájena v průběhu prvního týdne menstruačního cyklu.

K dispozici nejsou žádné údaje pro léčbu trvajících déle než 3 měsíce nebo opakovanou léčbu. Proto by léčba neměla překročit dobu 3 měsíců.

Pokud pacientka vynechá dávku, měla by užít ulipristal-acetát co nejdříve. Pokud by byla doba vynechání delší než 12 hodin, neměla by pacientka vynechanou dávku užívat a dále by měla jednoduše pokračovat podle obvyklého plánu užívání následující dávkou.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje úprava dávkování. Vzhledem k absenci specifických studií se nedoporučuje podávat ulipristal-acetát pacientkám se závažnou poruchou funkce ledvin, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s mírnou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování. Vzhledem k absenci specifických studií se nedoporučuje podávat ulipristal-acetát pacientkám se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití ulipristal-acetátu u pediatrické populace. Bezpečnost a účinnost ulipristal-acetátu byla stanovena jen u žen starších 18 let.

Způsob podání

Tablety je možné užít společně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Těhotenství a kojení.

Genitální krvácení neznámého původu nebo z jiného důvodu, než jsou děložní myomy.

Rakovina dělohy, děložního hrdla, vaječníků nebo prsů.

Vzhledem k nedostatku údajů vztahujících se k bezpečnosti při dlouhodobém užívání, by doba trvání léčby neměla přesáhnout 3 měsíce (viz bod 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ulipristal-acetát by měl být předepsán pouze po pečlivém stanovení diagnózy. Před zahájením léčby je třeba vyloučit těhotenství.

Antikoncepce

Současné užívání tablet obsahujících pouze progestagen, použití nitroděložního tělíška s uvolňováním progestagenu nebo kombinované perorální antikoncepce se nedoporučuje (viz bod 4.5). I když většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, doporučuje se používat v průběhu léčby nehormonální antikoncepční metodu.

Porucha funkce ledvin

Neočekává se, že by při poruše funkce ledvin došlo k významné změně vylučování ulipristal-acetátu. Vzhledem k absenci specifických studií se nedoporučuje podávat ulipristal-acetát pacientkám se závažnou poruchou funkce ledvin, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici terapeutické zkušenosti s ulipristal-acetátem u pacientek s poruchou funkce jater. Očekává se, že při poruše funkce jater dojde ke změně vylučování přípravku ulipristal-acetátu a v důsledku toho ke zvýšení expozice (viz bod 5.2). Tato skutečnost není považována za klinicky závažnou u pacientek s mírnou poruchou funkce jater. Nedoporučuje se podávat ulipristal-acetát pacientkám se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz bod 4.2).

Souběžná léčba

Současné podávání středně silných (např. erythromycin, grapefruitová šťáva, verapamil) nebo silných (např. ketokonazol, ritonavir, nefazodon, itraconazol, telithromycin, klarithromycin) inhibitorů CYP3A4 a ulipristal-acetátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Nedoporučuje se současné užívání ulipristal-acetátu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, třezalka tečkovaná, efavirenz, nevirapin, dlouhodobé užívání ritonaviru) (viz bod 4.5).

Pacientky s astmatem

Nedoporučuje se použití u pacientek se silným astmatem nedostatečně kontrolovaným perorálními glukokortikoidy.

Změny endometria

Ulipristal-acetát má specifické farmakodynamické účinky na endometrium. Může dojít k zesílení endometria. Pokud bude zvětšená tloušťka endometria přetrvávat i 3 měsíce po ukončení léčby a návratu menstruace, může být nutné vyšetření v souladu s obvyklou klinickou praxí k vyloučení základní příčiny. U pacientek léčených ulipristal-acetátem mohou být nalezeny histologické změny endometria. Tyto změny jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Tyto histologické změny jsou označovány jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC) a neměly by být zaměněny za hyperplazii endometria (viz body 4.8 a 5.1).

Protože nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti užívání po dobu delší než 3 měsíce či při opakované léčbě, není známo riziko nežádoucího vlivu na endometrium při pokračování v léčbě. Délka léčby by proto neměla přesáhnout 3 měsíce.

Charakter krvácení

Pacientky by měly být informovány, že při léčbě ulipristal-acetátem obvykle dochází během prvních 10 dní k výrazně nižší ztrátě krve při menstruaci nebo k amenorrhoe. Pokud by přetrvávalo nadměrné krvácení, měly by pacientky informovat svého lékaře. Menstruační krvácení se obvykle obnoví do 4 týdnů od ukončení léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na ulipristal-acetát:

Hormonální antikoncepce

Ulipristal-acetát má steroidní strukturu a působí jako selektivní modulátor progesteronového receptoru s převážně inhibičními účinky na progesteronový receptor. V důsledku toho mohou hormonální antikoncepce a progestageny snížit účinek ulipristal-acetátu kompetitivním působením na progesteronový receptor. Nedoporučuje se proto současné podávání léčivých přípravků s obsahem progestagenu (viz bod 4.4 a 4.6).

Inhibitory CYP3A4

Po podání středně silného inhibitoru cytochromu CYP3A4 erythromycin-propionátu (500 mg dvakrát denně po dobu 9 dní) zdravým dobrovolnicím se hodnota C_{max} ulipristal-acetátu zvýšila 1,2krát a hodnota AUC 2,9krát. Hodnota AUC aktivního metabolitu ulipristal-acetátu se zvýšila 1,5krát a hodnota C_{max} aktivního metabolitu se snížila (0,52krát).

Po podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu (400 mg jednou denně po dobu 7 dní) zdravým dobrovolnicím došlo ke dvojnásobnému zvýšení hodnoty C_{max} a 5,9násobnému zvýšení hodnoty AUC ulipristal-acetátu; hodnota AUC aktivního metabolitu ulipristal-acetátu se zvýšila 2,4krát, zatímco hodnota C_{max} aktivního metabolitu se snížila (0,53krát).

U pacientek, kterým jsou podávány současně s ulipristal-acetátem slabé inhibitory CYP3A4, není nutná žádná úprava dávkování. Současné podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 a ulipristal-acetátu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Induktory CYP3A4

Podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (300 mg dvakrát denně po dobu 9 dní) zdravým dobrovolnicím významně snížilo hodnoty C_{max} a AUC ulipristal-acetátu a jeho aktivního metabolitu o 90 % nebo více a 2,2krát snížilo poločas ulipristal-acetátu, což odpovídá přibližně 10násobnému snížení expozice ulipristal-acetátu. Současné užívání ulipristal-acetátu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, třezalka tečkovaná, efavirenz, nevirapin, dlouhodobé užívání ritonaviru) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivňující hodnotu pH v žaludku

Podávání ulipristal-acetátu (10 mg tablety) společně s inhibitorem protonové pumpy esomeprazolem (20 mg denně po dobu 6 dní) mělo za následek přibližně o 65 % nižší střední hodnotu C_{max} , zpoždění hodnoty t_{max} (ze střední hodnoty 0,75 h na 1,0 h) a o 13 % vyšší střední hodnotu AUC. Tento účinek léčivých přípravků, které zvyšují hodnotu pH v žaludku, by neměl mít klinický význam pro denní podávání tablet s obsahem ulipristal-acetátu.

Možné účinky ulipristal-acetátu na jiné léčivé přípravky:

Hormonální antikoncepce

Ulipristal-acetát může zasahovat do působení hormonálních antikoncepčních přípravků (obsahujících jen progestagen, tělísek uvolňujících progestagen nebo kombinovaných perorálních antikoncepčních tablet) a progestagenu podávaného z jiných důvodů. Proto se nedoporučuje současné podávání léčivých přípravků s obsahem progestagenu (viz bod 4.4 a 4.6). Léčivé přípravky obsahující progestagen by neměly být užívány po dobu 12 dní po ukončení léčby ulipristal-acetátem.

Substráty P-gp

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát může být inhibítorem P-gp při klinicky významných koncentracích ve stěně GIT během absorpce. Současné podávání ulipristal-acetátu a substrátu P-gp nebylo studováno a nelze vyloučit případné interakce. Výsledky *in vivo* prokázaly, že ulipristal-acetát (podávaný jako jedna 10 mg tableta) hodinu a půl před podáním substrátu P-gp fexofenadinu (60 mg) nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku fexofenadinu. Proto se doporučuje podávat ulipristal-acetát a substráty P-gp (např. dabigatran-etexilát, digoxin, fexofenadin) s minimálním rozstupem 1,5 hodiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen

Je pravděpodobné, že ulipristal-acetát bude nežádoucím způsobem interagovat s tabletami obsahujícími pouze progestagen, tělískem uvolňujícím progestagen nebo s kombinovanými perorálními antikoncepčními tabletami. Proto se současné užívání nedoporučuje. I když většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, doporučuje se používat v průběhu léčby nehormonální antikoncepční metodu (viz bod 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Podávání ulipristal-acetátu je během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

K dispozici nejsou žádné nebo jen omezené údaje týkající se užívání ulipristal-acetátu v těhotenství. I když nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál, nejsou k dispozici dostatečné údaje ze studií na zvířatech týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Kojení

Dostupné toxikologické údaje ze studií na zvířatech ukazují na vylučování ulipristal-acetátu do mléka (podrobnosti jsou uvedeny v bodě 5.3). Ulipristal-acetát se vylučuje do mateřského mléka. Účinek na novorozence/kojence nebyl studován. Riziko u novorozenců/kojenců nelze vyloučit. Ulipristal-acetát je kontraindikován během kojení (viz body 4.3 a 5.2).

Fertilita

Většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, úroveň fertility při opakovaném podávání ulipristal-acetátu však nebyla zjišťována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ulipristal-acetát může mít nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože po užití ulipristal-acetátu byly pozorovány lehké závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost ulipristal-acetátu byla hodnocena u 602 žen s děložními myomy léčenými 5 mg nebo 10 mg ulipristal-acetátu ve studii fáze III. Nejčastěji byla při klinických zkouškách zjištěna amenorrhoea (80,8 %), což bylo u pacientek považováno za žádoucí výsledek (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byly návaly horka. Velká většina nežádoucích účinků měla mírný nebo středně těžký průběh (93,6 %) a nevedla k přerušení užívání léčivého přípravku (99,5 %) a odezněla spontánně.

Seznam nežádoucích účinků

Na základě sloučených dat ze tří studií fáze III u pacientek s děložními myomy léčených po dobu 3 měsíců byly pozorovány následující nežádoucí účinky. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti výskytu a třídy orgánových systémů. U každé skupiny četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí se snižující se závažností. Četnost výskytu je definována jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
Psychiatrické poruchy			Úzkost Emoční poruchy
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy*	Závrať
Poruchy ucha a labyrintu		Závratě	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Nauzea	Dyspepsie Sucho v ústech Flatulence Obstipace
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kožní léze Akné Nadměrné pocení	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest svalové a kosterní soustavy	Bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest			Inkontinence
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorrhoea Zesílení endometria*	Děložní krvácení* Návaly horka* Pánevní bolest Ovariální cysty* Citlivost/bolestivost prsů	Metrorrhagie Ruptura ovariální cysty Výtok z genitálu Otok prsů Diskomfort prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém Únava	Astenie
Vyšetření		Zvýšená hladina cholesterolu v krvi	Zvýšená hladina triglyceridů v krvi Zvýšení tělesné hmotnosti

* viz část Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zesílení endometria

U 10-15 % pacientek bylo při užívání ulipristal-acetátu pozorováno zesílení endometria (na konci léčby > 16 mm pomocí ultrazvuku nebo magnetické rezonance). Po ukončení léčby a obnovení menstruačního krvácení dochází k obnovení původního stavu.

Reverzibilní změny endometria jsou označovány jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC) a liší se od hyperplazie endometria. Při odesílání vzorků po hysterektomii nebo biopsii endometria k histologickému vyšetření by měl být patolog informován, že pacientka užívala ulipristal-acetát (viz bod 4.4 a 5.1).

Návaly horka

Návaly horka byly pozorovány u 9,8 % pacientek, ale hodnoty u různých klinických hodnocení se lišily. Ve studii kontrolované aktivním komparátorem se vyskytovaly u 24 % pacientek (středně závažné nebo závažné projevy v 10,5 %) léčených ulipristal-acetátem a u 60,4 % (středně závažné nebo závažné projevy ve 39,6 %) u pacientek léčených leuprorelinem. V placebem kontrolované studii byl výskyt návalů horka 1,0 % u ulipristal-acetátu a 0 % u placeba.

V otevřené klinické studii fáze III byla frekvence návalů horka u ulipristal-acetátu 4,3 %.

Bolest hlavy

Mírná nebo středně silná bolest hlavy byla pozorována u 6,8 % pacientek.

Ovariální cysty

Funkční ovariální cysty byly pozorovány během léčby a po léčbě u 1,2 % pacientek a ve většině případů spontánně odezněly po několika týdnech.

Děložní krvácení

Pacientky se silným menstruačním krvácením v důsledku děložních myomů jsou ohroženy nadměrným krvácením, které může vyžadovat chirurgický zásah. Bylo pozorováno několik takových případů v průběhu léčby ulipristal-acetátem nebo 2-3 měsíce po ukončení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinek prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním ulipristal-acetátem jsou omezené.

Omezenému počtu subjektů byly podány jednotlivé dávky až do 200 mg a denní dávky 50 mg po 10 po sobě následujících dní a nebyly hlášeny žádné těžké ani závažné nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, modulátory progesteronového receptoru. ATC kód: G03XB02.

Ulipristal-acetát je perorálně aktivní syntetický selektivní modulátor progesteronového receptoru charakterizovaný tkáňově specifickým částečným antagonistickým progesteronovým účinkem.

Endometrium

Ulipristal-acetát má přímý účinek na endometrium. Při zahájení denního podávání dávky 5 mg v průběhu menstruačního cyklu proběhne u většiny subjektů (včetně pacientek s myomem) první menstruace, ale znovu menstruovat budou až po ukončení léčby. Po ukončení léčby ulipristal-acetátem se menstruační cykly obvykle obnoví v průběhu 4 týdnů.

Výsledkem přímého účinku na endometrium jsou skupinově specifické histologické změny označované jako změny endometria související s modulatorem progesteronového receptoru (PAEC). Obvykle jsou histologicky zjištěny neaktivní a slabě proliferující epitelové buňky spojené s asymetrií růstu stromální a epitelové složky, vedoucí k vyčnívajícím cysticky dilatovaným žlázkám s kombinací estrogenových (mitotických) a progestinových (sekrečních) epiteliálních účinků. Takový obraz byl pozorován přibližně u 60 % patientek léčených ulipristal-acetátem po dobu 3 měsíců. Tyto změny jsou po ukončení léčby vratné. Tyto změny by neměly být zaměňovány za hyperplazii endometria.

Přibližně 5 % patientek v reprodukčním věku, u kterých dochází k silnému menstruačnímu krvácení, má endometrium vyšší než 16 mm. Přibližně u 10-15 % patientek léčených přípravkem ulipristal-acetátem může dojít během léčby k růstu děložní sliznice (> 16 mm). Toto zesílení vymizí po ukončení léčby a návratu menstruace. Pokud zesílení endometria přetrvává i po 3 měsících od ukončení léčby a obnovení menstruačního cyklu, může být nutné tento problém vyšetřit v souladu s obvyklou klinickou praxí pro vyloučení základních příčin.

Myomy

Ulipristal-acetát působí přímo na myomy a zmenšuje jejich velikost inhibicí buněčné proliferace a indukci apoptózy.

Hypofýza

Denní dávka ulipristal-acetátu 5 mg způsobuje u většiny patientek inhibici ovulace, jak ukazují hladiny progesteronu, které se drží na úrovni přibližně 0,3 ng/ml.

Denní dávka ulipristal-acetátu 5 mg částečně potlačuje hladinu FSH (folikuly stimulující hormon), ale hladiny estradiolu v séru zůstávají u většiny patientek zachovány ve středním folikulárním rozmezí a jsou podobné hladinám u patientek užívajících placebo.

Ulipristal-acetát nemá během 3 měsíců léčby vliv na hladiny TSH, ACTH nebo prolaktinu v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost fixních dávek ulipristal-acetátu 5 mg a 10 mg podávaných jednou denně byla vyhodnocena ve dvou dvojitě zaslepených randomizovaných 13týdenních studiích fáze 3 u patientek s velmi silným menstruačním krvácením souvisejícím s děložními myomy. Studie 1 byla dvojitě zaslepená, kontrolovaná placebem. Do studie byly zařazeny pacientky, které byly při zahájení studie anemické (Hb < 10,2 g/dl) a bylo jim kromě hodnoceného léku podáváno perorálně železo (Fe⁺⁺) v dávce 80 mg. Studie 2 obsahovala aktivní komparátor, leuprorelin 3,75 mg, podávaný jednou za měsíc intramuskulární injekcí. Studie 2 byla dvojitě zaslepená. V obou těchto studiích byla ztráta krve menstruační vyhodnocena pomocí obrazového grafu hodnocení krvácení (PBAC, Pictorial Bleeding Assessment Chart). Hodnota PBAC >100 během prvních 8 dní menstruace je považována za nadměrnou ztrátu menstruační krve.

Ve studii 1 byl pozorován statisticky významný rozdíl ve snížení ztráty menstruační krve ve prospěch patientek léčených ulipristal-acetátem ve srovnání s placebem (viz tabulka 1 níže) a výsledkem toho byla rychlejší a účinnější úprava anémie, než v případě použití samotného železa. Podobně došlo u patientek léčených ulipristal-acetátem k významnější redukci velikosti myomů, při hodnocení MRI (magnetická rezonance).

Ve studii 2 byla redukce ztráty menstruační krve u patientek léčených ulipristal-acetátem a agonistou gonadotropiny uvolňujícího hormonu (leuprorelin) srovnatelné. Většina patientek léčených ulipristal-acetátem přestala během prvního týdne léčby krvácet (amenorrhoea). Velikost tří největších myomů byla vyhodnocována pomocí ultrazvuku na konci léčby (13. týden) a po dobu dalších 25 týdnů bez léčby u patientek, u kterých nebyla provedena hysterektomie ani myomektomie. Zmenšení velikosti myomů bylo obecně u patientek původně léčených ulipristal-acetátem během období sledování zachováno, ale došlo k určitému opakovanému růstu u patientek léčených leuprorelinem.

Tabulka 1: Výsledky primárního a výběrového druhotného hodnocení účinnosti ve studiích fáze III

Parametr	Studie 1			Studie 2		
	Placebo N = 48	Ulipristal- acetát 5 mg/den N = 95	Ulipristal- acetát 10 mg/den N = 94	Leuprorelin 3,75 m/ měsíc N = 93	Ulipristal- acetát 5 mg/den N = 93	Ulipristal- acetát 10 mg/den N = 95
Menstruační krvácení						
Střední hodnota PBAC na začátku	376	386	330	297	286	271
Změna střední hodnoty ve 13. týdnu	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pacientky s amenorrhoeou ve 13. týdnu	3 (6,3 %)	69 (73,4 %)¹	76 (81,7 %)²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)
Pacientky, jejichž menstruace se vrátila do normálu (PBAC < 75) ve 13. týdnu	9 (18,8 %)	86 (91,5 %)¹	86 (92,5 %)¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Změna střední hodnoty objemu myomu od začátku do 13. týdne ^a	+3,0 %	-21,2 %³	-12,3 %⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a Ve studii 1 byla měřena změna celkového objemu myomů od počátku pomocí magnetické rezonance (MRI). Ve studii 2 byla změna objemu tří největších myomů měřena pomocí ultrazvuku. Tučným písmem napsané hodnoty ve vystínovaných polích naznačují významný rozdíl v porovnání mezi ulipristal-acetátem a kontrolou. Vždy byly ve prospěch ulipristal-acetátu. Hodnoty P: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Esmya u všech podskupin pediatrické populace v souvislosti s leiomyem dělohy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové dávky 5 nebo 10 mg je ulipristal-acetát rychle absorbován s hodnotou C_{max} $23,5 \pm 14,2$ ng/ml a $50,0 \pm 34,4$ ng/ml přibližně 1 hodinu po požití a s hodnotou $AUC_{0-\infty}$ $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml a $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Ulipristal-acetát se rychle transformuje na farmakologicky aktivní metabolit s hodnotou C_{max} $9,0 \pm 4,4$ ng/ml a $20,6 \pm 10,9$ ng/ml také přibližně 1 h po požití a s hodnotou $AUC_{0-\infty}$ $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml a $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Podání ulipristal-acetátu (tableta 30 mg) se snídaní s vysokým obsahem tuků mělo za následek přibližně o 45 % nižší střední hodnotu C_{max} , zpožděnou hodnotu t_{max} (od mediánu 0,75 hodin až na 3 hodiny) a o 25 % vyšší střední hodnotu $AUC_{0-\infty}$ ve srovnání s podáním na lačno. Podobné výsledky byly pozorovány u aktivních mono-N-demetylovaných metabolitů. Neočekává se, že by měl tento kinetický účinek potravy klinický význam při denním podávání tablet s obsahem ulipristal-acetátu.

Distribuce

Ulipristal-acetát se silně váže na plasmatické bílkoviny (>98 %), včetně albuminu, alfa-1-kyselého glykoproteinu a lipoproteinu s vysokou a nízkou hustotou.

Ulipristal-acetát a jeho aktivní mono-N-demetylovaný metabolit se vylučují do mateřského mléka se středním poměrem AUCt mléko/plasma pro ulipristal-acetát $0,74 \pm 0,32$.

Biotransformace/Eliminace

Ulipristal-acetát se snadno mění na své mono-N-demetylované a následně na své di-N-demetylované metabolity. Údaje *in vitro* naznačují, že tento metabolismus je zprostředkován převážně isoformou cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Hlavní cestu eliminace představuje stolice a méně než 10 % je vyloučeno močí. Terminální poločas ulipristal-acetátu v plasmě po podání jednotlivé dávky 5 nebo 10 mg je odhadován na 38 hodin se střední perorální clearance (CL/F) přibližně 100 l/hod.

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát a jeho aktivní metabolit při klinicky relevantních koncentracích neinhibují CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ani neindukují CYP1A2. Podávání ulipristal-acetátu tak pravděpodobně nezmění clearance léčivých přípravků, které jsou těmito enzymy metabolizovány.

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát a jeho aktivní metabolit nejsou substráty P-gp (ABCB1)

Zvláštní populace

Nebyly provedeny farmakokinetické studie s ulipristal-acetátem u žen s poruchou funkce ledvin nebo jater. Vzhledem k metabolismu zprostředkovanému cytochromem CYP lze předpokládat, že porucha funkce jater změní eliminaci ulipristal-acetátu a to povede ke zvýšení expozice (viz bod 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nejvíce nálezů ve studiích obecné toxicity se týkalo působení na progesteronové receptory (a ve vyšších koncentracích na glukokortikoidové receptory) s antiprogesteronovou aktivitou pozorovanou v expozicích podobných terapeutickým hladinám. V 39týdenní studii u makaků jávkých nebyly při nízkém dávkování zjištěny histologické změny podobné změnám endometria souvisejícím s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC).

Ulipristal-acetát má vzhledem ke svému mechanismu působení embryoletní účinek u potkanů, králíků (v opakovaných dávkách nad 1 mg/kg), morčat a opic. Bezpečnost pro lidský plod není známa. V dávkách dostatečně nízkých k udržení březosti u zvířecích druhů, nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál.

Reprodukční studie provedené u potkanů při dávkování s účinkem ve stejném rozsahu jako u dávkování u člověka nepřinesly žádné důkazy o snížení plodnosti v důsledku použití ulipristal-acetátu u léčených zvířat ani u potomků léčených samic.

Studie kancerogenity (u myší a potkanů) prokázaly, že ulipristal-acetát není kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Mannitol
Sodná sůl kroskarmelosy
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte blistry v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Alu-PVC/PE/PVDC blistr.
Balení po 28 a 84 tabletách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/750/001
EU/1/12/750/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. října 2013

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

