

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Esmya® 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Ulipristalacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter- Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Behandlung besteht aus einer Tablette mit 5 mg, die einmal täglich für Behandlungszyklen von jeweils bis zu 3 Monaten eingenommen werden muss.

Die Behandlung sollte nur bei Eintreten der Menstruation eingeleitet werden:

- Der erste Behandlungszyklus sollte während der ersten Menstruationswoche begonnen werden.
- Weitere Behandlungszyklen sollten frühestens während der ersten Woche der zweiten Menstruation nach Abschluss des letzten Behandlungszyklus begonnen werden.

Der behandelnde Arzt sollte die Patientin über die Notwendigkeit von Behandlungspausen aufklären. Es liegen Untersuchungen für wiederholte Intervall-Behandlungen von bis zu 4 Intervall-Behandlungszyklen vor.

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

Besondere PatientengruppeEingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patientinnen mit leichter eingeschränkter Leberfunktion wird keine Anpassung der Dosis empfohlen. Aufgrund fehlender spe-

zifischer Studien wird Ulipristalacetat nicht für Patientinnen mit mittlerer bis starker eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, außer wenn die Patientin sorgfältig überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Tablette kann zu einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Genitalblutung von unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als den Gebärmutter-Myomen.
- Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Eierstock- oder Brustkrebs.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Empfängnisverhütung

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

Endometriale Veränderungen

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

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

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

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

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

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

Blutungsmuster

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

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Ulipristalacetat bei Patientinnen mit einer eingeschränkten Leberfunktion. Es wird davon ausgegangen, dass eine eingeschränkte Leberfunktion die Ausscheidung von Ulipristalacetat beeinflusst und somit die Expositionszeit verlängert (siehe Abschnitt 5.2). Dies wird bei Patientinnen mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion nicht als klinisch relevant angesehen. Ulipristalacetat wird nicht für Patientinnen mit mittlerer oder

Esmya® 5 mg Tabletten



GEDEON RICHTER

starker eingeschränkte Leberfunktion empfohlen, außer wenn die Patientin sorgfältig überwacht wird (siehe Abschnitte 4.2).

Begleittherapien

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

Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Primidon, Johanniskraut, Efavirenz, Nevirapin, Langzeiteinnahme von Ritonavir) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Asthmatiker

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung von Ulipristalacetat durch andere Arzneimittel:

Hormonelle Verhütungsmittel

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

CYP3A4-Hemmer

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

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

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

CYP3A4-Induktoren

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

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen beeinflussen

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

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Ulipristalacetat:

Hormonelle Empfängnisverhütung

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

P-gp-Substrate

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Frauen

Es ist wahrscheinlich, dass Ulipristalacetat eine negative Wirkung auf pure Gestagen-Pillen, Gestagen-freisetzende Systeme oder

orale Kombinationskontrazeptiva hat. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Gabe nicht empfohlen. Obwohl die Mehrheit der Frauen, die eine therapeutische Dosis an Ulipristalacetat einnehmen, eine Anovulation haben, wird eine nicht hormonelle Methode der Empfängnisverhütung für die Dauer der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Ulipristalacetat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es gibt keine oder nur geringe Daten über die Verwendung von Ulipristalacetat bei schwangeren Frauen.

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

Stillzeit

Verfügbare toxikologische Daten bei Tieren haben eine Ausscheidung von Ulipristalacetat über die Milch gezeigt (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.3). Ulipristalacetat wird beim Menschen über die Muttermilch ausgeschieden. Eine Auswirkung auf Neugeborene/Kleinkinder wurde nicht untersucht. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Ulipristalacetat ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Unter diesen 1.053 Frauen wurde die Sicherheit von wiederholten intermittierenden Behandlungszyklen (jeweils auf 3 Monate beschränkt) bei 551 Frauen mit Gebärmutter-Myomen untersucht, die mit 5 oder 10 mg Ulipristalacetat in zwei Phase-III-Studien behandelt wurden (einschließlich 457 Frauen, die vier intermittierenden Be-



Systemorganklasse	Nebenwirkungen während Behandlungszyklus 1			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Psychiatrische Erkrankungen			Angst Stimmungsschwankungen	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*	Schwindelgefühl	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen Übelkeit	Trockener Mund Obstipation	Verdauungsstörungen Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Alopezie** Trockene Haut Hyperhidrose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschmerzen	Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhoe Endometriale Verdickung*	Hitzewallungen* Unterbauchschmerzen Ovarialzyste* Schmerz/ Druckempfindlichkeit der Brüste	Gebärmutterblutungen* Metrorrhagie Scheiden- ausfluss Beschwerden der Brust	Rupturierte Ovarialzyste* Anschwellen der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Ödem Asthenie	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhter Blutcholesterinspiegel Erhöhter Triglyceridspiegel	

* siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

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

handlungszyklen unterzogen wurden). Es zeigte sich ein Sicherheitsprofil, das dem bei einem Behandlungszyklus ähnelte.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle oben

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Endometriale Verdickung

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

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

Hitzewallungen

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

Kopfschmerzen

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

Ovarialzyste

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

Gebärmutterblutungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Ulipristalacetat liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Einzeldosen von bis zu 200 mg und Tagesdosen von 50 mg über 10 Tage wurden an

Esmya® 5 mg Tabletten



GEDEON RICHTER

eine begrenzte Anzahl von Probandinnen gegeben, ohne dass es zu schwer verlaufenden oder schwerwiegenden Nebenwirkungen kam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Progesteronrezeptor-Modulatoren. ATC-Code: G03 XB02.

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

Endometrium

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

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

sind nach der Beendigung der Behandlung reversibel. Diese Veränderungen sollten nicht mit einer Hyperplasie des Endometriums verwechselt werden.

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

Myome

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

Hypophyse

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Präoperative Einnahme:

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

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

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

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

^a In der Studie 1 wurde die Veränderung des gesamten Myom-Volumens vom Wert vor Behandlungsbeginn per MRT gemessen. In Studie 2 wurde die Veränderung des Volumens der drei größten Myome per Ultraschall gemessen. Fett gedruckte Werte in schattierten Feldern weisen auf einen erheblichen Unterschied im Vergleich zwischen Ulipristalacetat und der Kontrollgruppe hin. Diese waren stets zugunsten von Ulipristalacetat. P-Werte: ¹ = < 0,001, ² = 0,037, ³ = < 0,002, ⁴ = < 0,006.



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

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

Wiederholte Intervall-Behandlungen:

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

Die Studien 3 und 4 zeigten eine Wirkung bei der Kontrolle der durch Gebärmutter-Myome verursachten Symptome (z. B. Gebärmutterblutungen) und der Reduzierung der Myom-Größe nach 2 bzw. 4 Zyklen. In Studie 3 blieb die Behandlungswirkung bei wiederholter intermittierender Behandlung (4 Zyklen mit 10 mg einmal täglich) über mehr als 18 Monate erhalten. Bei 89,7 % der Patientinnen kam es am Ende des Behandlungszyklus 4 zur Amenorrhoe.

In Studie 4 kam es am Ende beider Behandlungszyklen 1 und 2 zusammen (Dosis von 5 mg bzw. 10 mg) bei 61,9 % und 72,7 % ($p = 0,037$) der Patientinnen zur Amenorrhoe. Bei 48,7 % bzw. 60,5 % ($p = 0,027$) kam es am Ende aller vier Behandlungszyklen zusammen (Dosis von 5 mg bzw. 10 mg) zur Amenorrhoe. Am Ende des Behandlungszyklus 4 wurde bei 158 (69,6 %) bzw. 164 (74,5 %) Patientinnen, denen eine Dosis von 5 mg bzw. 10 mg verabreicht wurde, Amenorrhoe festgestellt ($p = 0,290$).

Siehe Tabelle 2 unten

Endometriale Befunde:

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

pristalacetat wird schnell in einen pharmakologisch aktiven Metabolit umgewandelt, mit einem Wert C_{max} von $9,0 \pm 4,4$ ng/ml und $20,6 \pm 10,9$ ng/ml, der ebenfalls ungefähr 1 Stunde nach der Aufnahme auftritt und mit einem Wert $AUC_{0-\infty}$ von $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml und entsprechend $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Bei Einnahme von Ulipristalacetat (30 mg Tablette) zusammen mit einem fettreichen Frühstück war der durchschnittliche Wert C_{max} um 45 % vermindert und der Mittelwert der T_{max} verzögert (Medianwert von 0,75 auf 3 Stunden), während der mittlere Wert $AUC_{0-\infty}$ um 25 % höher lag als bei der Nüchtereinnahme. Ähnliche Ergebnisse wurden für den pharmakologisch wirksamen, mono-N-demethylierten Metaboliten ermittelt. Dieser kinetische Effekt von Nahrungsmitteln wird nicht als klinisch relevant für die tägliche Gabe von Ulipristalacetat-Tabletten angesehen.

Verteilung

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

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

Biotransformation/Elimination

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

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

Parameter	Nach Behandlungszyklus 2 (zweimal 3 Monate Behandlung)			Nach Behandlungszyklus 4 (viermal 3 Monate Behandlung)		
	Studie 3 ^a	Studie 4		Studie 3	Studie 4	
Patientinnen, die den Behandlungszyklus 2 oder 4 beginnen	10 mg/Tag N = 132	5 mg/Tag N = 213	10 mg/Tag N = 207	10 mg/Tag N = 107	5 mg/Tag N = 178	10 mg/Tag N = 176
Patientinnen mit Amenorrhoe ^{b,c}	N = 131	N = 205	N = 197	N = 107	N = 227	N = 220
	116 (88,5 %)	152 (74,1 %)	162 (82,2 %)	96 (89,7 %)	158 (69,6 %)	164 (74,5 %)
Patientinnen mit kontrollierter Blutung ^{b,c, d}	NA	N = 199	N = 191	NA	N = 202	N = 192
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)		148 (73,3 %)	144 (75,0 %)
Myom-Volumen vom Wert vor Behandlungsbeginn	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

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

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

^c N und % umfassen aus der Studie ausgeschlossene Patientinnen

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

Esmya® 5 mg Tabletten



GEDEON RICHTER

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

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

Besondere Patientengruppen

Bei Frauen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ulipristalacetat durchgeführt. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass eine eingeschränkte Leberfunktion die Ausscheidung von Ulipristalacetat beeinflusst und somit die Expositionszeit verlängert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Aufgrund seines pharmakologischen Wirkungsmechanismus wirkt Ulipristalacetat embryonal bei Ratten, Kaninchen (in wiederholten Dosen über 1 mg/kg), Meerschweinchen und Affen. Die Sicherheit in Bezug auf menschliche Embryonen ist nicht bekannt. Bei Dosierungen, die ausreichend niedrig für eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft waren, wurden in den tierexperimentellen Studien keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Al/PVC/PE/PVDC oder Al/PVC/PVDC.

Packung mit 28, 30 und 84 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Eiler Straße 3W
51107 Köln

Tel.: 0221 888 90444

Fax: 01803433366

E-Mail.: service@gedeonrichter.de

www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/750/001

EU/1/12/750/002

EU/1/12/750/003

EU/1/12/750/004

EU/1/12/750/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

27.05.2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt