

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Esmya 5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg улипристалов ацетат (ulipristal acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка по 7 mm, гравирана с „ES5“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Улипристалов ацетат е показан за предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст. Продължителността на лечение се ограничава до 3 месеца (вж. точка 4.4)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението се състои от една таблетка от 5 mg, която се приема перорално веднъж дневно в продължение на най-много 3 месеца.

Лечението трябва да се започне през първата седмица от менструалния цикъл.

Няма налични данни относно лечение с продължителност повече от 3 месеца или повтарящи се курсове на лечение, затова продължителността не трябва да превишава 3 месеца.

Ако пациентка пропусне доза, то тя трябва да приеме улипристалов ацетат веднага щом е възможно. Ако дозата е пропусната и са изминали повече от 12 часа, пациентката не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната си схема на прилагане.

Специална популация

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациентки с леко до умерено бъбречно увреждане. Поради липса на специфични проучвания улипристалов ацетат не се препоръчва при пациентки с тежко бъбречно увреждане, освен ако пациентката не се проследява внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациентки с леко чернодробно увреждане. Поради липса на специфични проучвания улипристалов ацетат не се препоръчва при пациентки с умерено или тежко чернодробно увреждане, освен ако пациентката не се проследява внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на улипристалов ацетат в педиатричната популация. Безопасността и ефикасността на улипристалов ацетат са установени единствено при жени на възраст 18 и повече години.

Начин на приложение

Таблетките могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене.

Генитално кървене с неизвестна етиология или поради причини, различни от маточни фиброзни тумори.

Карцином на матката, маточната шийка, яйчниците или гърдата.

Поради отсъствие на дългосрочни данни за безопасност, лечението не трябва да е с продължителност повече от 3 месеца (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Улипристалов ацетат трябва да се предписва след точна диагноза. Преди лечението трябва да бъде изключена бременност.

Контрацепция

Не се препоръчва едновременната употреба на съдържащи само прогестаген контрацептиви, прогестаген освобождаващо вътрематочно изделие или комбинирани перорални контрацептивни таблетки (вж. точка 4.5). Въпреки че повечето жени, приемащи терапевтична доза улипристалов ацетат, имат ановулация, по време на лечението се препоръчва използването на не хормонален контрацептивен метод.

Бъбречно увреждане

Не се очаква бъбречното увреждане значително да промени елиминирането на улипристалов ацетат. Поради липса на специфични проучвания, улипристалов ацетат не се препоръчва при пациентки с тежко бъбречно увреждане, освен ако пациентката не се проследява внимателно (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Липсва терапевтичен опит от приложението на улипристалов ацетат при пациентки с чернодробно увреждане. Очаква се чернодробното увреждане да промени елиминирането на улипристалов ацетат, като води до увеличена експозиция (вж. точка 5.2). Това не се счита за клинично значимо при пациентките с леко нарушение на чернодробната функция. улипристалов ацетат не се препоръчва за употреба при пациентки с умерено или тежко чернодробно увреждане, освен ако пациентката не се проследява внимателно (вж. точка 4.2).

Едновременно прилагани лечения

Не се препоръчва едновременното прилагане на улипристалов ацетат и умерени (например, еритромицин, сок от грейпфрут, верапамил) или мощни (например, кетоконазол, ритонавир, нефазодон, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременната употреба на улипристалов ацетат с мощни ензимни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, примидон, жълт кантарион, ефавиренц, невирапин, продължително прилагане на ритонавир) (вж. точка 4.5).

Пациентки с астма

Не се препоръчва употребата при жени с тежка астма, която е недостатъчно добре контролирана с перорални глюкокортикоиди.

Ендометриални изменения

Улипристалов ацетат има специфично фармакодинамично действие върху ендометриума. Може да възникне удебеляване на ендометриума. Ако удебеляването на ендометриума персистира през трите месеца след края на лечението и възстановяването на менструациите, може да се наложи това състояние да бъде изследвано, както е при обичайната клинична практика, за да се изключат подлежащи състояния.

При пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, могат да бъдат наблюдавани изменения в хистологията на ендометриума. Тези изменения са обратими след преустановяване на лечението.

Тези хистологични изменения се обозначават като „Свързани с модулятора на прогестероновите рецептори ендометриални изменения“ (РАЕС) и не трябва да се бъркат с ендометриална хиперплазия (вж. точки 4.8 и 5.1).

При липсата на данни за безопасност за период по-дълъг от 3 месеца или за повторни курсове на лечение, рискът от нежелано повлияване на ендометриума е неизвестен ако лечението се удължи, поради което продължителността на лечение не трябва да превишава 3 месеца.

Характеристика на кръвотечението

Пациентките трябва да бъдат информирани, че лечението с улипристалов ацетат обичайно води до значително намаляване на менструалната кръвозагуба или аменорея през първите 10 дни от лечението. Ако прекомерното кървене персистира, пациентките трябва да уведомят лекаря си. Менструацията обичайно се възобновява до 4 седмици след края на курса на лечение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да влияят на улипристалов ацетат:

Хормонални контрацептиви

Улипристалов ацетат има стероидна структура и действа като селективен модулатор на прогестероновия рецептор с предимно инхибиторни ефекти върху него. Ето защо е вероятно хормоналните контрацептиви и прогестагените да понижат ефикасността на улипристалов ацетат посредством компетитивно действие върху прогестероновия рецептор. Затова не се препоръчва едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи прогестаген (вж. точка 4.4 и 4.6).

Инхибитори на CYP3A4

След приложение на умерения инхибитор на CYP3A4 еритромицин пропионат (500 mg два пъти дневно в продължение на 9 дни) при здрави доброволки C_{max} и AUC на улипристалов ацетат се увеличават съответно 1,2 и 2,9 пъти. AUC на активния метаболит на улипристалов ацетат се увеличава 1,5 пъти, докато неговата C_{max} се понижава (изменение от 0,52 пъти).

След прилагане на мощния инхибитор на CYP3A4 - кетоконазол (400 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни) на здрави доброволци от женски пол, C_{max} и AUC на улипристалов ацетат са нараснали съответно 2 и 5,9 пъти; стойността на AUC на активния метаболит на улипристалов ацетат е нараснала 2,4 пъти, докато C_{max} на активния метаболит е намаляла (промяна с 0,53 пъти).

Не се счита за необходимо коригиране на дозата за приложение на улипристалов ацетат при пациентки, приемащи леки инхибитори на CYP3A4. Не се препоръчва едновременното приложение на умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 с улипристалов ацетат (вж. точка 4.4).

Индуктори на CYP3A4

Прилагането на мощен индуктор на CYP3A4 - рифампицин (300 mg дневно в продължение на 9 дни) на здрави доброволци от женски пол е довело до изразено намаляване на C_{max} и AUC на улипристал ацетат и неговия активен метаболит с 90 % или повече и намаляване на полуживота на улипристал ацетат 2,2 пъти, което съответства на приблизително 10-кратно понижаване на експозицията на улипристал ацетат. Не се препоръчва едновременното приложение на улипристалов ацетат с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, примидон, жълт кантарион, ефавиренц, невирапин, продължително прилагане на ритонавир) (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти повлияващи стомашното pH

Приложението на улипристалов ацетат (таблетка 10 mg) заедно с инхибитора на протонната помпа езомепразол (20 mg дневно за 6 дни) води до приблизително 65% по-ниска средна стойност на C_{max} , забавяне на t_{max} (от медиана 0,75 часа на 1,0 часа) и 13% по-висока средна стойност на AUC. Не се очаква този ефект на лекарствените продукти, които увеличават стомашното pH, да има клинично значение за ежедневния прием на таблетките улипристалов ацетат.

Потенциал на улипристалов ацетат да влияе на други лекарствени продукти:

Хормонални контрацептиви

Улипристалов ацетат може да влияе на действието на хормоналните контрацептивни продукти (съдържащи единствено прогестаген контрацептиви, прогестаген освобождаващи изделия или комбинирани перорални контрацептиви) и прогестагена, прилаган поради други причини. Затова не се препоръчва едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи прогестаген (вж. точка 4.4 и 4.6). До 12 дни след прекратяването на лечението с улипристалов ацетат не трябва да бъдат приемани лекарствени продукти, съдържащи прогестаген.

Субстрати на P-gr

In vitro данните показват, че улипристалов ацетат може да бъде инхибитор на P-gr в клинично значими концентрации в стената на стомаха и червата по време на резорбцията.

Едновременното прилагане на улипристалов ацетат и субстрати на P-gr не е изследвано и взаимодействие не може да бъде изключено. Резултатите от *in vivo* изследвания показват, че улипристалов ацетат (приложен еднократно като 10 mg таблетка) 1,5 часа преди прилагането на субстрата на P-gr фексофенадин (60 mg) няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на фексофенадина. Поради това се препоръчва едновременното прилагане на улипристалов ацетат със субстрати на P-gr (например, дабигатран етексилат, дигоксин, фексофенадин) да бъде разделено във времето с разлика от най-малко 1,5 часа.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при жените

Възможно е улипристалов ацетат да си взаимодейства неблагоприятно със съдържащи единствено прогестаген контрацептиви, прогестаген освобождаващи изделия или комбинирани перорални контрацептиви, затова не се препоръчва едновременната им употреба. Въпреки че повечето жени, приемащи терапевтична доза улипристалов ацетат, имат ановулация, по време на лечението се препоръчва използването на нехормонален контрацептивен метод (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бременност

Улипристалов ацетат е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Няма или има ограничени данни от употребата на улипристалов ацетат при бременни.

Въпреки че не е наблюдаван тератогенен потенциал, данните при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни (вж. точка 5.3).

Кърмене

Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на улипристалов ацетат в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Улипристалов ацетат се екскретира в кърмата. Ефектът върху новороденото/кърмачето не е проучван. Не може да бъде изключен риск за новородените/кърмачетата. Улипристалов ацетат е противопоказан по време на кърмене (вж. точки 4.3 и 5.2).

Фертилитет

Повечето жени, приемащи терапевтична доза улипристалов ацетат, имат ановулация, но нивото на фертилитета при многократно прилагане не е проучено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Улипристалов ацетат повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като след приема му се наблюдава леко замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на улипристалов ацетат е оценена при 602 жени с маточни фиброзни тумори, лекувани с 5 mg или 10 mg улипристалов ацетат по време на фаза III проучвания. Най-честата находка при клиничните изпитвания е аменорея (80,8%), която се счита за желан резултат за пациентките (вж. точка 4.4).

Най-честата нежелана реакция са горещи вълни. Повечето нежелани реакции са леки и умерени (93,6%), не водят до прекъсване на приложението на лекарствения продукт (99,5%) и отшумяват спонтанно.

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на сборните данни от три фаза III проучвания при пациентки с маточни фиброзни тумори, лекувани в продължение на 3 месеца, се съобщават следните нежелани реакции.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са подредени по честота и системо-органен клас. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани реакции		
	Много чести	Чести	Нечести
Психични нарушения			Тревожност Емоционални нарушения
Нарушения на нервната система		Главоболие*	Замайване
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка Гадене	Диспепсия Сухота в устата Метеоризъм Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кожни лезии Акне Хиперхидроза	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетни болки	Болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Незадържане на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Аменорея Удебеляване на ендометриума*	Маточни кръвотечения* Горещи вълни* Болка в малкия таз Кисти на яйчниците * Напрегнатост/болка в гърдите	Метрорагии Разкъсване на яйчникови кисти Генитални течения Подуване на гърдите Неприятно усещане в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток Умора	Астения
Изследвания		Повишен холестерол в кръвта	Повишени триглицериди в кръвта Повишено телло

* Вижте точка „Описание на определени нежелани реакции“.

Описание на определени нежелани реакции

Удебеляване на ендометриума

При употребата на улипристалов ацетат при 10-15% от пациентките се наблюдава удебеляване на ендометриума (> 16 mm, измерено посредством ултразвук или ЯМР в края на лечението). То отминава след спиране на лечението и възобновяване на менструацията.

Освен това обратимите ендометриални изменения се обозначават като РАЕС и се различават от ендометриалната хиперплазия. Ако материали от хистеректомия или ендометриална биопсия бъдат изпратени за хистологично изследване, патологът трябва да бъде информиран, че пациентката е приемала улипристалов ацетат (вж. точки 4.4 и 5.1).

Горещи вълни

Горещи вълни се съобщават от 9,8% от пациентките, но честотите варират при отделните изпитвания. При контролираното с активен компаратор проучване честотите са 24% (10,5% умерени или тежки) за улипристалов ацетат и 60,4% (39,6% умерени или тежки) за лекуваните с леупрорелин пациентки. При контролираното с плацебо проучване честотата на горещи вълни е 1,0% за улипристалов ацетат и 0% за плацебо.

В открито изпитване фаза III честотата е била 4,3% при улипристалов ацетат.

Главоболие

При 6,8% от пациентките се съобщава леко до умерено по тежест главоболие.

Кисти на яйчниците

При 1,2% от пациентките по време и след лечението се наблюдават функционални кисти на яйчниците и в повечето случаи изчезват спонтанно до няколко седмици.

Маточни кръвотечения

Пациентките с тежко менструално кървене, дължащо се на маточни фиброзни тумори, са изложени на повишен риск от прекомерно кървене, което може да наложи хирургическа намеса. Съобщават се няколко случая по време на лечението с улипристалов ацетат или в рамките на 2-3 месеца след спирането му.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на улипристалов ацетат е ограничен.

При ограничен брой пациентки са прилагани единични дози до 200 mg и дневни дози от 50 mg в продължение на 10 последователни дни, но не се съобщават тежки или сериозни нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система, прогестерон-рецепторни модулатори. АТС код: G03XB02.

Улипристалов ацетат е перорално активен, синтетичен, селективен модулатор на прогестероновия рецептор, характеризира се с тъканно специфичен, частично антагонистичен ефект спрямо прогестерона.

Ендометриум

Улипристалов ацетат упражнява пряк ефект върху ендометриума. При започване на ежедневно приложение на доза от 5 mg по време на менструалния цикъл повечето участнички (включително тези с миоми) завършват първата си менструация, но след това нямат до спиране на лечението. При спирането на лечението с улипристалов ацетат менструалните цикли като цяло се възобновяват до 4 седмици.

Прякото действие върху ендометриума води до клас-специфични хистологични изменения, наричани РАЕС. Обикновено хистологичната находка представлява неактивен и слабо пролифериращ епител, свързан с асиметрия на стромалния и епителния растеж, водеща до проминиращи кистозно разширени жлези с примесени естрогенови (митотични) и прогестинови (секреторни) епителни ефекти. Такава находка се наблюдава при приблизително 60% от пациентките, лекувани с улипристалов ацетат в продължение на 3 месеца. След прекратяване на лечението тези изменения са обратими. Тези изменения не трябва да се бъркат с ендометриална хиперплазия.

Около 5% от пациентките в репродуктивна възраст, които изпитват тежко менструално кървене, имат дебелина на ендометриума над 16 mm. При около 10-15% от пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, ендометриумът може да се удебели (> 16 mm) по време на лечението. Това удебеляване изчезва след прекратяване на лечението и възобновяване на менструацията. Ако удебеляването на ендометриума персистира в течение на 3-те месеца след края на лечението и възобновяването на менструациите, може да се наложи да бъде изследвано според обичайната клинична практика, за да се изключат подлежащи състояния.

Фиброзни тумори

Улипристалов ацетат упражнява пряко действие върху фиброзните тумори, като намалява размера им чрез инхибиране на клетъчната пролиферация и индуциране на апоптозата.

Хипофиза

Дневна доза от 5 mg улипристалов ацетат инхибира овулацията при повечето пациентки, както става ясно от нивата на прогестерон, които се задържат около 0,3 ng/ml.

Дневна доза от 5 mg улипристалов ацетат частично потиска нивата на FSH, но серумните нива на естрадиол се запазват в средния фоликуларен диапазон при повечето пациентки и са сходни с тези при пациентките, приемали плацебо.

През 3-те месеца на лечението улипристалов ацетат не повлиява серумните нива на TSH, ACTH или пролактина.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на фиксирани дози улипристалов ацетат от 5 mg и 10 mg веднъж дневно е оценена при две фаза 3 рандомизирани, двойнослепи, 13-седмични проучвания, включващи пациентки с много тежко менструално кървене, свързано с маточни фиброзни тумори. Изпитване 1 е двойносляпо и контролирано с плацебо. При включването в него се изисква пациентките да имат анемия ($Hb < 10,2 \text{ g/dl}$) и всичките приемат перорално желязо в доза 80 mg Fe^{++} в допълнение към изпитваното лекарство. Изпитване 2 включва активния компаратор леупрорелин в доза 3,75 mg веднъж месечно, приложен чрез интрамускулна инжекция. При него за поддържане на заслепяването се използва метод с двойно маскиране. При двете изпитвания менструалната кръвозагуба се оценява посредством Илюстрираната диаграма за оценка на кървенето (РВАС). Оценка по РВАС > 100 през първите 8 дни от мензиса се счита, че представлява прекомерна менструална кръвозагуба.

В проучване 1 се наблюдава статистически значима разлика в намаляването на менструалната кръвозагуба в полза на пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, спрямо плацебо (вж. таблица 1 по-долу), водещо до по-бърза и ефикасна корекция на анемията, отколкото самостоятелно прилаганото желязо. Също така пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, имат по-голямо намаляване в размера на миомата, оценено посредством ЯМР.

В проучване 2 намаляването на менструалната кръвозагуба е подобно при пациентките, лекувани с улипристалов ацетат, и тези, лекувани с агонист на гонадотропин-освобождаващия хормон (леупрорелин). Повечето пациентки, лекувани с улипристалов ацетат, спират да кървят през първата седмица от лечението (аменорея).

Размерът на трите най-големи миоми е оценен посредством ултразвук в края на лечението (седмица 13) и в продължение на още 25 седмици без лечение при пациентките, които не са преминали хистеректомия или миомектомия. Намаляването в размера на миомите като цяло се запазва през периода на проследяване при пациентките, първоначално лекувани с улипристалов ацетат, но при лекуваните с леупрорелин настъпва известно повторно нарастване.

Таблица 1: Резултати от първичните и избрани вторични оценки за ефикасност от фаза III проучвания

Параметър	Проучване 1			Проучване 2		
	Плацебо N = 48	Улипристал ов ацетат, 5 mg/ден N = 95	Улипристал ов ацетат, 10 mg/ден N = 94	Леупрорелин, 3,75 mg/ месец N = 93	Улипристал ов ацетат, 5 mg/ден N = 93	Улипристал ов ацетат, 10 mg/ден N = 95
Менструално кървене						
Медиана по РВАС на изходно ниво	376	386	330	297	286	271
Медиана на промяната на седмица 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Пациентки в аменорея на седмица 13	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Пациентки с нормализиране на менструалното кървене (оценка по РВАС < 75) на седмица 13	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Медиана на промяната в обема на миомите от изходно ниво до седмица 13 ^a	+3,0%	-21,2%³	-12,3%⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a При проучване 1 изменението спрямо изходно ниво в общия обем на миомите е измерено посредством ЯМР. При проучване 2 изменението в обема на трите най-големи миоми е измерено посредством ултразвук. Стойностите в удебелен шрифт в маркираните клетки показват, че има значима разлика в сравненията между улипристалов ацетат и контролата. Те винаги са в полза на улипристалов ацетат. Стойности на P: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Esmya във всички подгрупи на педиатричната популация при маточни лейомиоми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза от 5 mg или 10 mg, улипристалов ацетат се резорбира бързо с C_{max} съответно $23,5 \pm 14,2$ ng/ml и $50,0 \pm 34,4$ ng/ml приблизително 1 h след поглъщането и $AUC_{0-\infty}$ съответно $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml и $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Улипристалов

ацетат бързо се преобразува във фармакологично активен метаболит с $C_{\max}$ съответно $9,0 \pm 4,4$ ng/ml и $20,6 \pm 10,9$ ng/ml също 1 h след поглъщането и $AUC_{0-\infty}$ съответно $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml и $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Приложението на улипристалов ацетат (таблетка от 30 mg) заедно със закуска с високо съдържание на мазнини води до приблизително 45% по-ниска средна $C_{\max}$, забавено $t_{\max}$ (от медиана 0,75 часа до 3 часа) и 25% по-висока средна $AUC_{0-\infty}$ в сравнение с приложението на гладно. Сходни резултати се получават за активния моно-N-деметилян метаболит. Не се очаква този кинетичен ефект на храната да има клинично значение при ежедневното приложение на таблетките улипристалов ацетат.

Разпределение

Улипристалов ацетат се свързва във висока степен (> 98%) с плазмените протеини, включително албумина, алфа-1-киселия гликопротеин и липопротеините с висока и ниска плътност.

Улипристалов ацетат и неговият активен моно-N-деметилян метаболит се екскретират в кърмата със средно съотношение AUCt кърма/плазма от $0,74 \pm 0,32$ за улипристалов ацетат.

Биотрансформация/Елиминиране

Улипристалов ацетат лесно се преобразува в моно-N-деметиляния и след това – в ди-N-деметиляния си метаболит. *In vitro* данните показват, че това се медира предимно от изоформа 3A4 на цитохром P450 (CYP3A4). Основният път на елиминиране е чрез изпражненията, като по-малко от 10% се екскретират в урината. Терминалният полуживот на улипристалов ацетат в плазмата след единична доза от 5 mg или 10 mg се изчислява на около 38 часа със среден перорален клирънс (CL/F) от около 100 l/h.

In vitro данните показват, че улипристалов ацетат и активният му метаболит не инхибират CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцират CYP1A2 в клинично значими концентрации. Следователно е малко вероятно приложението на улипристалов ацетат да промени клирънса на лекарствените продукти, които се метаболизират от тези ензими.

In vitro данните показват, че улипристалов ацетат и неговият активен метаболит не са субстрати на P-gp (ABCB1).

Специални популации

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с улипристал ацетат при жени с нарушена бъбречна или чернодробна функция. Поради медирания от CYP метаболизъм, се очаква чернодробните увреждания да променят елиминирането на улипристалов ацетат, което води до увеличена експозиция (вж. точка 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Повечето находки в проучванията за обща токсичност са свързани с действието му върху прогестероновите рецептори (и върху глюкокортикоидните рецептори при по-високи концентрации), с антипрогестеронова активност, наблюдавана при експозиции, подобни на терапевтичните нива. В 39-седмично проучване при дългопашати макаци при ниски дози се забелязват хистологични изменения, подобни на РАЕС.

Поради механизма си на действие улипристалов ацетат има ембриолетален ефект при плъхове, зайци (при многократни дози над 1 mg/kg), морски свинчета и маймуни. Безопасността за човешкия ембрион не е известна. При дози, които са достатъчно ниски, за да поддържат бременността при животинските видове, не се наблюдава тератогенен потенциал.

Репродуктивните проувания при плъхове с дози, водещи до експозиции в същия диапазон като човешката доза, не дават доказателство за нарушен фертилитет вследствие на улипристалов ацетат при третираните животни или поколенията на третираните женски.

Проучванията за канцерогенност (при плъхове и мишки) показват, че улипристалов ацетат не е карциногенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

микрокристална целулоза
манитол
кроскармелоза натрий
талк
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистерите да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Alu-PVC/PE/PVDC блистер.
Опаковка от 28 и 84 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 Февруари 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД/ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Франция

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум);

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на продукта на пазара във всяка от държавите членки притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал с националния компетентен орган.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че при пускането на пазара и след това на всички предписващи Esmya и всички патолози, които прегледат проби от лекувани с Esmya пациенти, е предоставен обучителен материал.

Обучителният материал трябва да се състои от следното:

- обучителен материал за предписващите (гинеколози), съдържащ:
 - придружително писмо;
 - КХП;
 - ръководство за лекаря относно предписването на Esmya;
- обучителен материал за патолозите, съдържащ:
 - ръководство за патолога;
 - USB памет или CD ROM с цифрови изображения на проби (цифрова библиотека с изображения с висока резолюция);
 - КХП.

Обучителният материал трябва да съдържа следните важни елементи:

Ръководство за лекаря относно предписването:

- подробни препоръки за лечение на удебеляването на ендометриума;
- напомняне за ефекта на улипристалов ацетат върху ендометриума;
- необходимостта патолозите да бъдат информирани, че пациентките са лекувани с Esmya, ако се изпращат биопсични/хирургични проби за анализ;
- показанието: предоперативно лечение с продължителност не повече от 3 месеца;
- противопоказанията бременност и кърмене, генитално кървене с неизвестна етиология или по причини, различни от маточни фиброзни тумори, и карцином на матката, цервикса, яйчниците или гърдата;
- липсата на данни за безопасност при лечение с продължителност повече от 3 месеца и повторно лечение;
- необходимостта да се проучи според обичайната клинична практика персистирането на удебеляването на ендометриума след прекратяване на лечението и възстановяване на менструацията, за да се изключат основни заболявания;

Обучителен материал за патолозите:

- основни ефекти на Esmya върху ендометриалните изменения, свързани с модулятора на прогестероновите рецептори (РАЕС), и как те се различават от тези на естроген без противодействие от прогестагени;
- диференциалната диагноза между РАЕС, естроген без противодействие от прогестагени и ендометриална хиперплазия.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Esmya 5 mg таблетки
Улипристалов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg улипристалов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки
84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Блистерите да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/750/001 28 таблетки
EU/1/12/750/002 84 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Esmya

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Esmya 5 mg таблетки
Улипристалов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Esmua 5 mg таблетки

Улипристалов ацетат (Ulipristal acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Esmua и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Esmua
3. Как да приемате Esmua
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Esmua
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Esmua и за какво се използва

Esmua съдържа активното вещество улипристалов ацетат. Прилага се за лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори (известни като миоми), които представляват неракови тумори на матката.

Esmua се използва при възрастни жени (над 18 години) преди достигане на менопауза, при които се налага операция на фиброзни тумори.

При някои жени маточните миоми може да причинят тежко менструално кървене (менструация), болки в таза (неприятно усещане в корема) и да оказват натиск върху други органи.

Това лекарство действа чрез изменение на активността на прогестерона – хормон, естествено срещащ се в организма. Използва се в продължение на най-много 3 месеца за намаляване на размера на миомите, спиране или намаляване на кървенето и повишаване на общия брой червени кръвни клетки преди операцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Esmua

Трябва да знаете, че по време на лечението и в продължение на няколко седмици след него повечето жени нямат менструално кървене (менструация).

Не приемайте Esmua

- ако сте алергични към улипристалов ацетат или към някоя от останалите съставки на Esmua (изброени в точка 6);
- ако сте бременна или кърмите;
- ако имате вагинално кървене, което не се дължи на маточни миоми;
- ако имате рак на матката, цервикса (маточната шийка), яйчниците или гърдите;
- ако вече сте приемали лечение с Esmua в продължение на 3 месеца.

Предупреждения и предпазни мерки

- Ако понастоящем приемате хормонални противозачатъчни (например хапчета против забременяване) (вижте „Други лекарства и Esmya”), трябва да използвате алтернативен, надежден бариерен метод за предпазване от бременност (като например презерватив), докато приемате Esmya.
- Ако имате чернодробно или бъбречно заболяване, уведомете Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Esmya.
- Ако страдате от тежка астма, лечението с Esmya може да не е подходящо за Вас. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Лечението с Esmya обикновено води до значително намаляване или даже спиране на менструалното кървене (менструацията) през първите 10 дни от лечението. Ако обаче продължавате да имате твърде обилно кървене, уведомете Вашия лекар.

Като цяло менструацията би трябвало да се възобнови до 4 седмици след спирането на лечението с Esmya. Вследствие на приема на Esmya вътрешната обвивка на матката може да се удебели или да се измени. Тези изменения се нормализират след спирането на лечението и възобновяване на менструацията.

Деца и юноши

Esmya не трябва да се приема от деца на възраст под 18 години.

Други лекарства и Esmya

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от лекарствата, посочени по-долу, тъй като може да влияят на Esmya или да се влияят от него:

- някои лекарства, използвани за лечение на сърцето (например дигоксин).
- някои лекарства, използвани за профилактика на мозъчен удар и образуване на кръвни съсиреци (например дабигатран етексилат).
- някои лекарства, използвани за лечение на епилепсия (например фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, примидон).
- някои лекарства, използвани за лечение на инфекция с ХИВ (например ритонавир, ефавиренц, невирапин).
- лекарства, използвани за лечение на някои бактериални инфекции (например рифампицин, телитромицин, кларитромицин, еритромицин, рифабутин).
- някои лекарства за лечение на гъбични инфекции (например кетоконазол (с изключение на шампоан), итраконазол).
- билкови лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и използвани за депресия или тревожност.
- някои лекарства, използвани за лечение на депресия (например нефазодон).
- някои лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане (например, верапамил).

Възможно е Esmya да намали ефективността на някои хормонални противозачатъчни. Освен това е вероятно и хормоналните противозачатъчни и прогестагените (например норетиндрон или левоноргестрел) да намалят ефективността на Esmya. Затова по време на лечението с Esmya не се препоръчват хормонални противозачатъчни и трябва да използвате алтернативен, надежден бариерен метод за предпазване от бременност, като например презерватив.

Esmya с храна и напитки

Трябва да избягвате да пиете сок от грейпфрут, докато трае лечението с Esmya.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, не приемайте Esmua. Лечението при бременни може да се отрази на бременността (не е известно дали Esmua може да увреди бебето Ви или да предизвика спонтанен аборт). Ако забременеете по време на лечението с Esmua, трябва незабавно да спрете да го приемате и да се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Възможно е Esmua да намали ефективността на някои хормонални противозачатъчни (вижте „Други лекарства и Esmua“). Esmua преминава в кърмата. Затова не кърмете бебето си, докато приемате Esmua.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Esmua може да причини леко замаяване (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте и не работете с машини, ако имате такива симптоми.

3. Как да приемате Esmua

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка от 5 mg на ден в продължение на най-много 3 месеца.

Трябва да започнете да приемате Esmua през първата седмица от менструацията.

Таблетката трябва да се поглъща с вода и може да се приема със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Esmua

Опитът с приема на няколко дози Esmua наведнъж е ограничен. Няма съобщения за сериозни вредни ефекти от приема на няколко дози от това лекарство наведнъж. Независимо от това, трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт, ако сте приели повече от необходимата доза Esmua.

Ако сте пропуснали да приемете Esmua

Ако сте пропуснали доза и са минали по-малко от 12 часа, приемете я веднага, щом си спомните. Ако обаче сте пропуснали доза и са минали повече от 12 часа, не вземайте пропуснатата таблетка, а приемете само една, както обичайно. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Esmua

Esmua може да се приема в продължение на най-много 3 месеца. Не спирайте да приемате таблетките без да се посъветвате с Вашия лекар, дори да се чувствате по-добре, тъй като симптомите може да се появят отново на по-късен етап.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции:

- намаляване или липса на менструално кървене (аменорея);
- удебеляване на вътрешната обвивка на матката (удебеляване на ендометриума).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции:

- главоболие;
- световъртеж;

- стомашна болка, гадене;
- кожна рана;
- акне;
- засилено потене;
- мускулни и костни болки;
- торбичка с течност в яйчниците (яйчникова киста), напрегнатост/болка в гърдите, болка в долната част на корема (таза), маточно кървене;
- горещи вълни;
- подуване вследствие на задържане на течности (оток);
- умора;
- повишение на холестерола в кръвта, установено при кръвни изследвания.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции:

- тревожност;
- колебания в настроението;
- замайване;
- кървене от носа;
- лошо храносмилане, сухота в устата, раздуване на корема, запек;
- болки в гърба;
- незадържане на урина;
- спукване на торбичка с течност в яйчниците (яйчникова киста);
- течение от влагалището, неестествено кървене от влагалището;
- подуване на гърдите, неприятно усещане в гърдите;
- изключителна отпадналост (астения);
- наддаване на тегло;
- повишение на мазнините (триглицеридите) в кръвта, установено при кръвни изследвания.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Esmuа

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистерът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Esmuа

- Активното вещество е улипристалов ацетат. Една таблетка съдържа 5 mg улипристалов ацетат.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, манитол, кроскармелоза натрий, талк и магнезиев стеарат.

Как изглежда Esmya и какво съдържа опаковката

Esmya представлява бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка по 7 mm, гравирана с код „ES5“ от едната страна.

Esmya се предлага в блистери от алуминий-PVC/PE/PVDC в картонени опаковки, съдържащи 28 и 84 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Унгария

Производител:

Cenexi

17 rue de Pontoise

F-95520 Osny

Франция

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Унгария

Дата на последно преразглеждане на листовката:**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.