

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Esmya 5 mg compresse

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Compressa rotonda biconvessa di 7 mm di colore bianco-biancastro, con la scritta "ES5" impressa su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ulipristal acetato è indicato nel trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. La durata massima del trattamento è di 3 mesi (vedere paragrafo 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il trattamento consiste in una compressa da 5 mg da assumere per bocca una volta al giorno per un periodo massimo di 3 mesi.

Il trattamento deve iniziare durante la prima settimana di un ciclo mestruale.

Poiché non vi sono dati disponibili sul trattamento per un periodo superiore a 3 mesi o su cicli ripetuti di trattamento, la durata della terapia non deve superare i 3 mesi.

Se una paziente dimentica di assumere una dose, deve assumere ulipristal acetato non appena possibile. Se sono passate più di 12 ore dal momento in cui la dose è stata saltata, la paziente non deve più assumere la dose dimenticata, bensì deve semplicemente riprendere lo schema posologico abituale.

#### Popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. In assenza di studi specifici, ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave a meno di attuare un monitoraggio rigoroso della paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Insufficienza epatica*

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. In assenza di studi specifici, ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave a meno di attuare un rigoroso monitoraggio della paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ulipristal acetato nella popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di ulipristal acetato sono state determinate esclusivamente in donne di almeno 18 anni di età.

### Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento.

Sanguinamento vaginale di eziologia ignota o per motivi diversi dal fibroma uterino.

Carcinoma uterino, della cervice, ovarico o mammario.

A causa dell'assenza di dati sulla sicurezza a lungo termine, la durata del trattamento non deve superare i 3 mesi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Ulipristal acetato deve essere prescritto solo dopo attenta diagnosi. Prima del trattamento è necessario escludere la gravidanza.

### Contracezione

L'uso concomitante di pillola progestinica, di dispositivo intrauterino a rilascio di progestinico o di pillola anticoncezionale orale combinata non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). Sebbene la maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentino anovulazione, durante il trattamento si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale.

### Insufficienza renale

Non si prevede che l'insufficienza renale alteri in maniera significativa l'eliminazione di ulipristal acetato. In assenza di studi specifici, ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave a meno di attuare un monitoraggio rigoroso della paziente (vedere paragrafo 4.2).

### Insufficienza epatica

Non vi è alcuna esperienza terapeutica con ulipristal acetato in pazienti con insufficienza epatica. Si prevede che l'insufficienza epatica alteri l'eliminazione di ulipristal acetato, causando un aumento dell'esposizione (vedere paragrafo 5.2). Tale effetto non è ritenuto clinicamente rilevante per pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica. Non è raccomandato l'uso di ulipristal acetato in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave a meno di attuare un monitoraggio rigoroso della paziente (vedere paragrafo 4.2).

### Trattamenti concomitanti

Ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti che ricevono substrati della glicoproteina-P (P-gp) (ad es. dabigatran etesilato, digossina) (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di inibitori moderati o potenti di CYP3A4 e ulipristal acetato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ulipristal acetato e induttori potenti di CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, erba di San Giovanni) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Pazienti asmatiche

L'uso in donne con asma grave non adeguatamente controllata da glucocorticoidi per via orale non è raccomandato.

### Alterazioni endometriali

Ulipristal acetato esercita un'azione farmacodinamica specifica sull'endometrio. Può verificarsi un aumento dello spessore dell'endometrio. Se l'ispessimento endometriale persiste nei 3 mesi successivi al termine del trattamento e alla ripresa delle mestruazioni, possono rendersi necessarie indagini secondo la pratica clinica abituale per escludere patologie di base.

In pazienti trattate con ulipristal acetato possono essere osservate alterazioni dell'istologia dell'endometrio. Queste alterazioni sono reversibili dopo la cessazione del trattamento.

Tali alterazioni istologiche sono definite "Alterazioni endometriali associate a modulatori dei recettori del progesterone" (PAEC) e non vanno considerate erroneamente iperplasia endometriale (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

In assenza di dati sulla sicurezza relativi a un periodo superiore a 3 mesi o a cicli di trattamento ripetuti, il rischio di effetti avversi sull'endometrio in caso di prosecuzione del trattamento è sconosciuto; la durata del trattamento non deve dunque superare i 3 mesi.

### Profilo del sanguinamento

Le pazienti devono essere informate che il trattamento con ulipristal acetato provoca generalmente una riduzione significativa della perdita di sangue mestruale o amenorrea entro i primi 10 giorni di trattamento. Se il sanguinamento eccessivo dovesse persistere, la paziente deve informare il proprio medico. Le mestruazioni si ripresenteranno generalmente entro 4 settimane dalla fine del ciclo di trattamento.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Potenziale capacità da parte di altri farmaci di interferire con ulipristal acetato:

#### *Contraccettivi ormonali*

Ulipristal acetato ha una struttura steroidea e agisce come modulatore selettivo del recettore del progesterone, con effetti prevalentemente inibitori sul recettore del progesterone. E' dunque probabile che contraccettivi ormonali e progestinici riducano l'efficacia di ulipristal acetato a causa di un'azione competitiva sul recettore del progesterone. La somministrazione concomitante di prodotti medicinali contenenti progestinici non è quindi raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### *Inibitori di CYP3A4*

In seguito alla somministrazione dell'inibitore moderato di CYP3A4 eritromicina propionato (500 mg due volte al dì per 9 giorni) a volontarie sane,  $C_{max}$  e AUC di ulipristal acetato sono aumentate di 1,2 e 2,9 volte, rispettivamente; l'AUC del metabolita attivo di ulipristal acetato è aumentata di 1,5 volte, mentre la  $C_{max}$  del metabolita attivo è diminuita (variazione di 0,52 volte). La somministrazione concomitante di inibitori potenti di CYP3A4 (ad es. chetoconazolo, ritonavir, nefazodone) può produrre variazioni maggiori dei livelli plasmatici di ulipristal acetato.

Nessun aggiustamento della dose è necessario quando ulipristal acetato è somministrato a pazienti che ricevono in concomitanza inibitori lievi di CYP3A4. La somministrazione concomitante di inibitori moderati o potenti di CYP3A4 e ulipristal acetato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Induttori di CYP3A4*

Le pazienti che ricevono in concomitanza induttori di CYP3A4 possono presentare una riduzione dei livelli plasmatici di ulipristal acetato. L'uso concomitante di ulipristal acetato e induttori potenti di CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, erba di San Giovanni) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Prodotti medicinali che influiscono sul pH gastrico*

La somministrazione di ulipristal acetato (compresse da 10 mg) in associazione all'inibitore della pompa protonica esomeprazolo (20 mg al giorno per 6 giorni) ha prodotto una riduzione di circa il 65% del valore medio di  $C_{max}$ , un ritardo di  $t_{max}$  (da un valore mediano di 0,75 ore a 1,0 ore) e un aumento del 13% del valore medio di AUC. Non si prevede che questo effetto dei prodotti medicinali

che aumentano il pH gastrico sia rilevante a livello clinico nella somministrazione giornaliera di ulipristal acetato in compresse.

#### Potenziale capacità da parte di ulipristal acetato di interferire con altri medicinali:

##### *Contraccettivi ormonali*

Ulipristal acetato può interferire con l'azione di prodotti contraccettivi ormonali (solo progestinici, dispositivi a rilascio di progestinici o pillole anticoncezionali orali combinate) e progestinici somministrati per altre ragioni. La somministrazione concomitante di prodotti medicinali contenenti progestinici non è quindi raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). I prodotti medicinali contenenti progestinici non devono essere assunti per 12 giorni dopo la cessazione del trattamento con ulipristal acetato.

##### *Substrati di P-gp*

Dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato può essere un inibitore di P-gp a concentrazioni clinicamente rilevanti sulla parete gastrointestinale durante l'assorbimento. La somministrazione concomitante di ulipristal acetato può quindi incrementare i livelli plasmatici di prodotti medicinali concomitanti che siano substrati di P-gp. In assenza di dati clinici, la somministrazione concomitante di ulipristal acetato e substrati di P-gp (ad es. dabigatran etesilato, digossina) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Contracezione femminile

E' probabile che ulipristal acetato interagisca negativamente con pillole a base di soli progestinici, dispositivi a rilascio di progestinico o pillole anticoncezionali orali combinate; l'uso concomitante non è quindi raccomandato. Sebbene la maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentino anovulazione, durante il trattamento si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Gravidanza

Ulipristal acetato è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati sull'uso di ulipristal acetato in donne in gravidanza sono assenti o limitati.

Anche se non si è riscontrato alcun potenziale teratogeno, i dati su specie animali sono insufficienti per una valutazione della tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento

I dati tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato che ulipristal acetato è escreto nel latte (per i dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è noto se ulipristal acetato sia escreto nel latte umano e non può essere esclusa la presenza di rischi per il neonato. ulipristal acetato è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

La maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentano anovulazione, tuttavia, il livello di fertilità durante l'assunzione di dosi multiple di ulipristal acetato non è stato studiato.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ulipristal acetato può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, dal momento che dopo l'assunzione di ulipristal acetato sono stati osservati capogiri lievi.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ulipristal acetato è stata valutata in 393 donne con fibromi uterini trattate con 5 mg o 10 mg di ulipristal acetato durante gli studi di Fase III. L'effetto più comune nelle sperimentazioni cliniche è stato l'amenorrea (82,2%), considerata un esito desiderabile per le pazienti (vedere paragrafo 4.4).

La reazione avversa più frequente è stata la vampata di calore. La stragrande maggioranza delle reazioni avverse sono state lievi e moderate (94,9%), non hanno causato la sospensione del prodotto medicinale (99,3%) e si sono risolte spontaneamente.

### Tabella delle reazioni avverse

In base ai dati combinati di due studi di Fase III su pazienti con fibromi uterini trattate per 3 mesi, sono state riferite le seguenti reazioni avverse. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate per frequenza e per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse		
	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi psichiatrici		Disturbo delle emozioni	Ansia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea*	Capogiro
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Nausea	Dispepsia Bocca secca Flatulenza Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Iperidrosi	Lesione della cute
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico	Dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea Ispessimento dell'endometrio* Vampata di calore*	Emorragia uterina* Cisti ovarica* Dolorabilità/dolore mammario - Dolore pelvico	Metrorragia Cisti ovarica rotta Secrezione genitale Tumefazione mammaria Fastidio mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema Affaticamento	Astenia
Esami diagnostici		Colesterolo ematico aumentato	Trigliceridi ematici aumentati Peso aumentato

\* vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse"

### Descrizione di alcune reazioni avverse

#### *Ispessimento dell'endometrio*

Nel 10-15% delle pazienti, con ulipristal acetato è stato osservato ispessimento dell'endometrio (> 16 mm mediante ecografia o RM alla fine del trattamento); tale effetto scompare quando il trattamento viene interrotto e i cicli mestruali riprendono.

Inoltre, le alterazioni reversibili dell'endometrio sono definite PAEC e si differenziano dall'iperplasia endometriale. In caso di invio di campioni da isterectomia o biopsia endometriale per l'esame istologico, il patologo deve essere informato che la paziente ha assunto ulipristal acetato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### *Vampata di calore*

Le vampate di calore sono state riferite dal 12,7% delle pazienti, ma la frequenza è stata diversa a seconda della sperimentazione. Nello studio controllato verso un agente di confronto attivo, i tassi sono stati del 24% (10,5% moderato o grave) con ulipristal acetato e del 60,4% (39,6% moderato o grave) per le pazienti trattate con leuprorelina. Nello studio controllato verso placebo, il tasso di vampate di calore è stato dell'1,0% per ulipristal acetato e dello 0% per il placebo.

### *Cefalea*

La cefalea di gravità lieve o moderata è stata riferita dal 6,4% delle pazienti.

### *Cisti ovarica*

Sono state osservate cisti ovariche funzionali durante e dopo il trattamento nell'1,5% delle pazienti; nella maggior parte dei casi le cisti sono scomparse spontaneamente nel giro di qualche settimana.

### *Emorragia uterina*

Le pazienti con sanguinamento mestruale abbondante a causa di fibromi uterini sono a rischio di sanguinamento eccessivo, che può richiedere l'intervento chirurgico. Ne sono stati segnalati alcuni casi durante il trattamento con ulipristal acetato ed entro 2-3 mesi dall'interruzione del trattamento con ulipristal acetato.

## **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza di sovradosaggio con ulipristal acetato è scarsa.

Ad un numero limitato di soggetti sono state somministrate singole dosi del farmaco fino a 200 mg e dosi giornaliere da 50 mg per 10 giorni consecutivi senza osservare reazioni avverse gravi o serie.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**. Codice ATC: **non ancora assegnato**.

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone.

#### Endometrio

Ulipristal acetato esercita un effetto diretto sull'endometrio. Se la somministrazione giornaliera di una dose da 5 mg ha inizio durante un ciclo mestruale, la maggior parte dei soggetti (comprese le pazienti con mioma) completerà la prima mestruazione ma non avrà la mestruazione successiva fino al termine del trattamento. Una volta interrotto il trattamento con ulipristal acetato, i cicli mestruali riprendono generalmente entro 4 settimane.

L'azione diretta sull'endometrio provoca alterazioni dell'istologia specifiche di questa categoria di farmaci e definite PAEC. Tipicamente, l'aspetto istologico è un epitelio inattivo e debolmente proliferante associato ad asimmetria della crescita stromale ed epiteliale che produce ghiandole prominenti con dilatazione cistica ed effetti epiteliali combinati estrogenici (mitotici) e progestinici (secretivi). Questo modello è stato osservato nel 60% circa delle pazienti trattate con ulipristal acetato per 3 mesi. Tali alterazioni sono reversibili dopo la cessazione del trattamento. Tali alterazioni non devono essere confuse con iperplasia endometriale.

Circa il 5% delle pazienti in età riproduttiva con mestruazioni abbondanti presentano uno spessore endometriale superiore a 16 mm. In circa il 10-15% delle pazienti trattate con ulipristal acetato, l'endometrio può ispessirsi (> 16 mm) durante il trattamento. Tale ispessimento scompare dopo l'interruzione del trattamento e la ripresa delle mestruazioni. Nel caso in cui l'ispessimento

endometriale persista nei 3 mesi che seguono la fine del trattamento e il ritorno delle mestruazioni, l'evento può richiedere ulteriori indagini secondo la pratica clinica abituale per escludere patologie di base.

### Fibromi

Ulipristal acetato esercita un'azione diretta sui fibromi riducendone le dimensioni mediante inibizione della proliferazione cellulare e induzione di apoptosi.

### Ghiandola pituitaria

Una dose giornaliera di ulipristal acetato 5 mg inibisce l'ovulazione nella maggioranza delle pazienti, come indicato da livelli di progesterone costanti intorno a 0,3 ng/mL.

Una dose giornaliera di ulipristal acetato 5 mg sopprime parzialmente i livelli di FSH, ma i livelli di estradiolo nel siero sono mantenuti nell'intervallo medio-follicolare nella maggioranza delle pazienti e sono simili ai livelli riscontrati nelle pazienti che ricevevano placebo.

Ulipristal acetato non influisce sui livelli di TSH, ACTH o prolattina nel siero durante i 3 mesi di trattamento.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di dosi fisse di ulipristal acetato 5 mg e 10 mg una volta al giorno è stata valutata in due studi di Fase 3 randomizzati e in doppio cieco di 13 settimane su pazienti con mestruazioni molto abbondanti associate a fibromi uterini. Lo Studio 1 era in doppio cieco e controllato verso placebo. Le pazienti di questa sperimentazione dovevano essere anemiche all'ingresso nello studio (Hb < 10,2 g/dl) e tutte le pazienti dovevano ricevere ferro per bocca, 80 mg Fe<sup>++</sup>, oltre al medicinale sperimentale. Lo Studio 2 prevedeva un comparatore attivo, leuprorelina 3,75 mg somministrata una volta al mese con un'iniezione intramuscolare. Per mantenere lo Studio 2 in cieco è stato utilizzato un doppio placebo. In entrambi gli studi, la perdita di sangue mestruale è stata valutata mediante la Tavola di valutazione del sanguinamento (Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC). Un valore PBAC >100 nei primi 8 giorni della mestruazione è stato ritenuto indicativo di perdita eccessiva di sangue mestruale.

Nello Studio 1 è stata osservata una differenza statisticamente significativa della riduzione della perdita di sangue mestruale a favore delle pazienti trattate con ulipristal acetato rispetto al placebo (si veda la Tabella 1 sottostante), che ha portato a una correzione più rapida ed efficiente dell'anemia rispetto alla sola somministrazione di ferro. Analogamente, le pazienti trattate con ulipristal acetato hanno mostrato una maggiore riduzione delle dimensioni dei miomi alla Risonanza Magnetica.

Nello Studio 2, la riduzione della perdita di sangue mestruale è stata simile nelle pazienti trattate con ulipristal acetato e l'agonista dell'ormone di rilascio della gonadotropina (leuprorelina). La maggior parte delle pazienti trattate con ulipristal acetato ha smesso di perdere sangue entro la prima settimana di trattamento (amenorrea).

Le dimensioni dei tre miomi più grandi sono state valutate con l'ecografia alla fine del trattamento (Settimana 13) e per altre 25 settimane senza trattamento in pazienti non sottoposte a isterectomia o miomectomia. La riduzione delle dimensioni dei miomi si è generalmente mantenuta durante questo periodo di follow-up nelle pazienti trattate con ulipristal acetato, mentre nelle pazienti trattate con leuprorelina si è verificata una certa ricrescita.

Tabella 1: Risultati delle valutazioni di efficacia primarie e di alcune valutazioni di efficacia secondarie negli studi di Fase III

Parametro	Studio 1			Studio 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetato 5 mg/die N=95	Ulipristal acetato 10 mg/die N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ mese N=93	Ulipristal acetato 5 mg/die N=93	Ulipristal acetato 10 mg/die N=95
<b>Sanguinamento mestruale</b>						
Valore PBAC mediano basale	376	386	330	297	286	271
Variazione mediana alla Settimana 13	-59	<b>-329</b>	<b>-326</b>	-274	-268	-268
Pazienti con <b>amenorrea</b> alla Settimana 13	3 (6,3%)	<b>69 (73,4%)<sup>1</sup></b>	<b>76 (81,7%)<sup>2</sup></b>	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
<b>Pazienti con sanguinamento mestruale divenuto normale</b> (PBAC < 75) alla Settimana 13	9 (18,8%)	<b>86 (91,5%)<sup>1</sup></b>	<b>86 (92,5%)<sup>1</sup></b>	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Variazione mediana del <b>volume dei miomi</b> dal basale alla Settimana 13 <sup>a</sup>	+3,0%	<b>-21,2%<sup>3</sup></b>	<b>-12,3%<sup>4</sup></b>	-53,5%	-35,6%	-42,1%

<sup>a</sup> Nello Studio 1, la variazione dal basale del volume totale dei miomi è stata misurata con la RM. Nello Studio 2 è stata misurata la variazione del volume dei tre miomi più grandi mediante ecografia. I valori in grassetto nelle caselle ombreggiate indicano una differenza significativa nei confronti tra ulipristal acetato e il controllo. Tali differenze erano sempre a favore di ulipristal acetato.

Valori p: <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Esmya in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per i fibromi uterini (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di una dose singola da 5 o 10 mg, ulipristal acetato è assorbito rapidamente, con  $C_{max}$  di  $23,5 \pm 14,2$  ng/mL e  $50,0 \pm 34,4$  ng/mL circa 1 ora dopo l'ingestione, e con  $AUC_{0-\infty}$  di  $61,3 \pm 31,7$  ng.h/mL e  $134,0 \pm 83,8$  ng.h/mL, rispettivamente. Ulipristal acetato è trasformato rapidamente in un metabolita farmacologicamente attivo con  $C_{max}$  di  $9,0 \pm 4,4$  ng/mL e  $20,6 \pm 10,9$  ng/mL, sempre circa 1 ora dopo l'ingestione, e  $AUC_{0-\infty}$  di  $26,0 \pm 12,0$  ng.h/mL e  $63,6 \pm 30,1$  ng.h/mL, rispettivamente.

La somministrazione di ulipristal acetato (compressa 30 mg) accompagnata da una prima colazione ricca di grassi ha portato a una riduzione del valore medio di  $C_{max}$  di circa il 45%, un ritardo di  $t_{max}$  (mediana da 0,75 a 3 ore) e un aumento del valore medio di  $AUC_{0-\infty}$  pari al 25%, in confronto alla somministrazione a digiuno. Risultati simili sono stati ottenuti per il metabolita attivo mono-N-

demetilato. Non si prevede che questo effetto cinetico del cibo sia clinicamente rilevante nella somministrazione giornaliera di ulipristal acetato in compresse.

#### Distribuzione

Ulipristal acetato si lega fortemente (> 98%) alle proteine plasmatiche, incluse albumina, alfa-1-glicoproteina acida, lipoproteine ad alta densità e lipoproteine a bassa densità.

#### Biotrasformazione/Eliminazione

Ulipristal acetato è convertito rapidamente nel suo mono-N-demetilato e successivamente nei suoi metaboliti di-N-demetilati. I dati *in vitro* indicano che questa conversione è mediata prevalentemente dall'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). La via di eliminazione primaria è attraverso le feci e meno del 10% è escreto nelle urine. L'emivita terminale stimata di ulipristal acetato nel plasma dopo una singola dose da 5 o 10 mg è stimata in circa 38 ore, con una clearance orale media (CL/F) di circa 100 L/h.

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non inibiscono CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4, né inducono CYP1A2 a concentrazioni clinicamente rilevanti. E' dunque improbabile che ulipristal acetato alteri la clearance di prodotti medicinali metabolizzati da questi enzimi.

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non sono substrati di P-gp (ABCB1).

#### Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi farmacocinetici su ulipristal acetato in donne con funzionalità renale o epatica compromessa. A causa del metabolismo mediato da CYP, si prevede che l'insufficienza epatica alteri l'eliminazione di ulipristal acetato, provocando un aumento dell'esposizione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

La maggior parte dei risultati ottenuti in studi di tossicità generale si riferivano all'azione sui recettori del progesterone (e a concentrazioni maggiori sui recettori dei glucocorticoidi) e hanno mostrato attività antiprogesterone ad esposizioni simili ai livelli terapeutici. In uno studio di 39 settimane su scimmie cynomolgus sono state notate a basse dosi alterazioni istologiche somiglianti a PAEC.

Dato il suo meccanismo d'azione, ulipristal acetato ha un effetto embriotale in ratti, conigli (a dosi ripetute superiori a 1 mg/kg), cavie e scimmie. Non si hanno dati sulla sicurezza dell'embrione umano. A dosi sufficientemente basse da mantenere in atto una gestazione in specie animali non si è osservato potenziale teratogenico.

Studi sulla riproduzione condotti nei ratti a dosi tali da produrre un'esposizione simile a quella della dose usata nell'uomo non hanno mostrato evidenze di danni alla fertilità causati da ulipristal acetato negli animali trattati o nella prole delle femmine trattate.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con ulipristal acetato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina

Mannitolo  
Croscarmellosa sodica  
Talco  
Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Alu-PVC/PE/PVDC.  
Confezione da 28 e 84 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{GG/MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE/I RESPONSABILE/I DEL RILASCIO DEL LOTTO**
- B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'USO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. PRODUTTORE/I RESPONSABILE/I DEL RILASCIO DEL LOTTO**

Nome ed indirizzo del produttore/i responsabile/i della produzione dei lotti

Cenexi  
17, Rue de Pontoise  
F-95520 Osny  
Francia

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

Il foglio illustrativo di confezionamento del prodotto medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

## **B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'USO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'AIC deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza descritto nel modulo 1.8.1 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio sia presente e operativo prima e durante la commercializzazione del prodotto medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il Titolare dell'AIC è tenuto a effettuare le attività di farmacovigilanza descritte nel piano di gestione del rischio presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in eventuali aggiornamenti successivi approvati dal Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Quando si ricevono nuove informazioni che possono avere effetti sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore.
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un obiettivo importante (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- Su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

## **• CONDIZIONI O RESTRIZIONI CIRCA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL PRODOTTO MEDICINALE**

Prima del lancio del prodotto in ciascuno degli Stati Membri, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale informativo con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve assicurare che, al momento del lancio e successivamente, tutti i medici che prescrivono Esmya e i patologi che analizzano campioni provenienti da pazienti trattate con Esmya ricevano il materiale informativo.

Il materiale informativo consisterà di quanto segue:

- Materiale informativo per i prescrittori (ginecologi) contenente:
  - Lettera di presentazione
  - RCP
  - Guida alla prescrizione di Esmya per i medici
- Materiale informativo per i patologi contenente:
  - Guida per i patologi
  - Chiave USB o CD-ROM con immagini digitali di campioni (libreria digitale con immagini ad alta risoluzione).
  - RCP

Il materiale informativo dovrà comprendere i seguenti elementi essenziali:

#### Guida alla prescrizione per i medici

- Raccomandazioni dettagliate sulla gestione dell'ispessimento endometriale.
- Avvertenza sugli effetti di ulipristal acetato sull'endometrio.
- La necessità di informare il patologo che le pazienti sono state trattate con Esmya in caso di invio di campioni biotici/chirurgici per l'analisi.
- L'indicazione: trattamento preoperatorio limitato a 3 mesi.
- Le controindicazioni relative a gravidanza e allattamento, sanguinamento genitale di eziologia sconosciuta o per ragioni diverse dai fibromi uterini, e carcinoma uterino, della cervice, ovarico o mammario.
- L'assenza di dati sulla sicurezza del trattamento superiore ai 3 mesi e della ripetizione del trattamento.
- La necessità di sottoporre a indagine secondo la pratica clinica abituale la persistenza di ispessimento endometriale in seguito all'interruzione del trattamento e alla ripresa delle mestruazioni, al fine di escludere patologie sottostanti.

#### Materiale informativo per i patologi

- Principali effetti di Esmya sulle alterazioni associate a modulatori del recettore del progesterone (PAEC) e differenze rispetto agli effetti degli estrogeni senza opposizione.
- La diagnosi differenziale tra PAEC, estrogeni senza opposizione e iperplasia endometriale.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Esmya 5 mg compresse  
Ulipristal acetato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse  
84 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARI(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Esmya

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Esmya 5 mg compresse  
Ulipristal acetato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gedeon Richter

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Esmya 5 mg compresse

Ulipristal acetato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Esmya e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Esmya
3. Come prendere Esmya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Esmya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Esmya e a cosa serve**

Esmya contiene la sostanza attiva ulipristal acetato. È usato per curare i sintomi, da moderati a gravi, dei fibromi uterini (chiamati comunemente miomi), ovvero tumori benigni dell'utero.

Esmya è usato in donne adulte (sopra i 18 anni di età) che non hanno raggiunto la menopausa e che devono essere operate per i fibromi.

In alcune donne, i fibromi uterini possono causare un sanguinamento mestruale ("mestruazioni") abbondante e dolore pelvico (fastidio nel ventre) e premere sugli altri organi.

Questo medicinale agisce modificando l'attività del progesterone, un ormone presente naturalmente nell'organismo. E' usato per massimo 3 mesi per ridurre le dimensioni dei fibromi, bloccare o ridurre il sanguinamento e aumentare il livello di globuli rossi prima dell'operazione.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Esmya**

Deve sapere che la maggior parte delle donne non hanno sanguinamento mestruale (mestruazioni) durante il trattamento e in seguito per qualche settimana.

#### **Non prenda Esmya**

- se è allergica all'ulipristal acetato o ad uno qualsiasi altri componenti di Esmya (elencati nel paragrafo 6);
- se è incinta o se sta allattando.
- se presenta sanguinamento vaginale non causato da fibromi uterini.
- se ha un tumore dell'utero, della cervice (il collo dell'utero), delle ovaie o del seno.
- se ha già ricevuto un trattamento con Esmya per 3 mesi.

### **Avvertenze e precauzioni**

- Se sta prendendo un contraccettivo ormonale (ad esempio la pillola anticoncezionale) (vedere "Altri medicinali ed Esmya"), deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo a barriera affidabile (come il preservativo) mentre prende Esmya.
- Se ha una malattia del fegato o dei reni, informi il medico o il farmacista prima di prendere Esmya.
- Se soffre di asma grave, Esmya può non essere adatto a lei. Ne discuta con il medico.

Il trattamento con Esmya provoca generalmente una riduzione significativa del sanguinamento mestruale (mestruazioni) o può addirittura bloccarlo entro i primi 10 giorni di trattamento. Se però continua ad avere un sanguinamento eccessivo, informi il medico.

Generalmente le mestruazioni riprenderanno entro 4 settimane dalla fine del trattamento con Esmya. Il rivestimento dell'utero può ispessirsi o modificarsi in conseguenza del trattamento con Esmya. Queste modifiche scompaiono dopo la fine del trattamento e la ripresa delle mestruazioni.

### **Bambini e adolescenti**

I bambini di età inferiore a 18 anni non devono prendere Esmya.

### **Altri medicinali ed Esmya**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito, lo comunichi al medico o farmacista, perché questi medicinali possono interagire con Esmya:

- Alcuni medicinali usati nel trattamento di problemi al cuore (ad es. digossina).
- Alcuni medicinali usati per prevenire ictus e coaguli di sangue (ad es. dabigatran etesilato).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'epilessia (ad es. fenitoina, fenobarbital, carbamazepina).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'infezione da HIV (ad es. ritonavir).
- Medicinali usati nel trattamento di alcune infezioni batteriche (ad es. rifampicina, telitromicina, claritromicina, eritromicina).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento di infezioni fungine (ad es. chetoconazolo (a eccezione dello shampoo), itraconazolo).
- Rimedi a base di piante medicinali contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), usata nella cura della depressione o dell'ansia.
- Alcuni medicinali usati nel trattamento della depressione (ad es. nefazodone).

E' probabile che Esmya riduca l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali. E' inoltre probabile che i contraccettivi ormonali e i progestinici (ad es. noretindrone o levonorgestrel) riducano l'efficacia di Esmya. Di conseguenza, i contraccettivi ormonali non sono raccomandati e lei deve usare un metodo contraccettivo alternativo a barriera affidabile, come il preservativo, durante il trattamento con Esmya.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Esmya se è in gravidanza. Il trattamento durante la gravidanza può influire sul suo andamento (non sappiamo se Esmya possa provocare danni al feto o causare un aborto). Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Esmya, deve smettere subito di prendere Esmya e contattare il suo medico o il farmacista.

E' probabile che Esmya riduca l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali (vedere "Altri medicinali ed Esmya"). Non è noto se Esmya sia escreto nel latte materno. Non deve quindi allattare mentre prende Esmya.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Esmya può causare capogiri lievi (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”). Se avverte questi sintomi non guidi e non usi macchinari.

### **3. Come prendere Esmya**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 5 mg al giorno per massimo 3 mesi.

Deve iniziare a prendere Esmya nella prima settimana del ciclo mestruale.

La compressa deve essere inghiottita con acqua e può essere presa con o senza cibo.

#### **Se prende più Esmya di quanto deve**

L'esperienza sull'assunzione di diverse dosi di Esmya in una sola volta è limitata. Non sono stati segnalati gravi effetti dannosi in caso di assunzione concomitante di più dosi di questo medicinale.

Tuttavia, se prende più Esmya di quanto deve, si raccomanda di consultare il medico o il farmacista al riguardo.

#### **Se dimentica di prendere Esmya**

Se dimentica una dose che doveva prendere meno di 12 ore prima, la prenda non appena se ne sarà accorta. Se sono trascorse più di 12 ore, salti la dose persa e prenda una sola compressa, come d'abitudine. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

#### **Se interrompe il trattamento con Esmya**

Esmya può essere assunto per massimo 3 mesi. Non smetta di prendere le compresse senza il consiglio del medico, anche se si sente meglio, poiché i sintomi possono ripresentarsi in seguito.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati molto comuni** (che riguardano più di 1 persona su 10):

- riduzione o assenza di sanguinamento mestruale (amenorrea)
- ispessimento del rivestimento dell'utero (ispessimento dell'endometrio)
- vampate di calore.

#### **Effetti indesiderati comuni** (che riguardano fino a 1 persona su 10):

- oscillazioni dell'umore
- cefalea
- sensazione di capogiro (vertigine)
- mal di stomaco, malessere (nausea)
- acne
- aumento della sudorazione
- dolore ai muscoli e alle ossa (muscoloscheletrico)
- sacca di liquido nelle ovaie (cisti ovarica), tensione/dolore al seno, dolore al basso ventre (pelvico), sanguinamento dell'utero (emorragia uterina)
- gonfiore dovuto a ritenzione idrica (edema)
- stanchezza (affaticamento)
- aumento del colesterolo nel sangue rilevato con le analisi.

**Effetti indesiderati non comuni** (che riguardano fino a 1 persona su 100):

- ansia
- capogiri
- sangue dal naso
- indigestione, secchezza della bocca, gonfiore, costipazione
- lesioni della pelle
- mal di schiena
- perdita di urine
- rottura della sacca di liquido nelle ovaie (cisti ovarica)
- perdite vaginali, sanguinamento vaginale anomalo
- gonfiore del seno, fastidio al seno
- stanchezza estrema (astenia)
- aumento di peso
- aumento dei grassi nel sangue (trigliceridi) rilevato con le analisi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## **5. Come conservare Esmya**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Esmya**

- Il principio attivo è ulipristal acetato. Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, mannitolo, croscarmellosio sodico, talco e magnesio stearato.

### **Descrizione dell'aspetto di Esmya e contenuto della confezione**

Esmya è una compressa rotonda ricurva di 7 mm di colore bianco-biancastro, con la scritta "ES5" impressa su un lato.

Esmya è disponibile in blister Alu-PVC/PE/PVDC in scatole di cartone contenenti 28 e 84 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

Cenexi  
17, rue de Pontoise

F-95520 Osny  
Francia

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SULLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA  
COMMERCIALIZZAZIONE PER UN ANNO PRESENTATA DALL'AGENZIA EUROPEA  
DEI MEDICINALI**

**Conclusioni presentate dall’Agenzia Europea dei Medicinali su:**

- **protezione della commercializzazione per un anno**

Il CHMP ha valutato i dati presentati dal titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, tenendo conto delle disposizioni dell'Articolo 14(11) del Regolamento (CE) n. 726/2004, e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti, come illustrato in maggiore dettaglio nella relazione pubblica di valutazione europea.