

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ulipristal acetate Aristo 30 mg potahovaná tableta

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ulipristali acetas 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 240,0 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 1,35 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 9,0 – 9,2 mm s vyraženým nápisem „U 30“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nouzová antikoncepce pro použití během 120 hodin (5 dnů) od nechráněného pohlavního styku nebo po selhání použité metody antikoncepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba se skládá z jedné tablety podané perorálně co nejdříve, ale ne později než 120 hodin (5 dní) po nechráněném pohlavním styku nebo po selhání použité metody antikoncepce.

Tato tableta může být užita kdykoli během menstruačního cyklu.

Pokud do 3 hodin po užití tablety dojde ke zvracení, je třeba užít další tabletu.

Pokud je menstruace zpožděná nebo jsou přítomny příznaky těhotenství, je třeba před podáním tablety vyloučit těhotenství.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha funkce ledvin

Dávku není nutné upravovat.

Porucha funkce jater

Vzhledem k neexistenci specifických studií nelze uvést žádná jiná doporučení týkající se dávkování přípravku Ulipristal acetate Aristo.

Těžká porucha funkce jater

Vzhledem k neexistenci specifických studií se použití přípravku Ulipristal acetate Aristo nedoporučuje.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití ulipristal-acetátu u dětí v předpubertálním věku při indikaci nouzové antikoncepce.

Dospívající: ulipristal-acetát používaný jako nouzová antikoncepce je vhodný pro každou ženu ve fertilním věku, včetně dospívajících. V porovnání s dospělými ženami ve věku 18 let a více nebyly objeveny žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu je možno užít společně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ulipristal-acetát je určen pouze pro příležitostné použití. Rozhodně nesmí nahradit některou metodu pravidelné antikoncepce. Ženám je třeba vždy doporučit, aby si zvolily některou z běžných metod antikoncepce.

Ulipristal-acetát není určen k použití během těhotenství a nemá jej užívat žádná žena, která má podezření nebo ví, že je těhotná. Nicméně nepřerušit již existující těhotenství (viz bod 4.6).

Ulipristal-acetát nechrání před otěhotněním v každém případě.

V případě, že je následující menstruace zpožděná o více než 7 dní, probíhá abnormálně, jsou přítomny příznaky naznačující možné těhotenství nebo v případě pochybností, je třeba provést těhotenský test. Stejně jako u ostatních těhotenství je nutné posoudit možnost mimoděložního těhotenství. Je důležité si uvědomit, že přítomnost děložního krvácení nevyklučuje možnost mimoděložního těhotenství. Ženy, které otěhotní po užití ulipristal-acetátu, se mají obrátit na svého lékaře (viz bod 4.6).

Ulipristal-acetát zabraňuje nebo odkládá ovulaci (viz bod 5.1). Pokud k ovulaci již došlo, není již účinný. Dobu ovulace nelze předpovědět, proto je nutné užít tabletu co nejdříve po nechráněném pohlavním styku.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti ulipristal-acetátu, pokud byl užit více než 120 hodin (5 dní) po nechráněném pohlavním styku.

Omezené a neprůkazné údaje naznačují, že s rostoucí tělesnou hmotností nebo indexem tělesné hmotnosti (BMI) dochází ke snížení účinnosti ulipristal-acetátu (viz bod 5.1). Všechny ženy musí nouzovou antikoncepci užít co nejdříve po nechráněném styku, bez ohledu na svou tělesnou hmotnost nebo BMI.

Po podání tablety se může menstruační krvácení objevit o několik dní dříve nebo později, než bylo očekáváno. U přibližně 7 % žen se menstruační krvácení dostavilo o více než 7 dní dříve, než bylo

očekáváno. U přibližně 18,5 % žen se vyskytlo zpoždění o více než 7 dní a u 4 % bylo zpoždění větší než 20 dní.

Nedoporučuje se souběžné podávání ulipristal-acetátu a nouzového kontraceptiva obsahujícího levonorgestrel (viz bod 4.5).

Antikoncepce po podání ulipristal-acetátu

Ulipristal-acetát je nouzové kontraceptivum snižující možnost otěhotnění po nechráněném pohlavním styku, ale neposkytuje antikoncepční ochranu při následných pohlavních stycích. Po užití nouzové antikoncepce mají tudíž ženy používat spolehlivou bariérovou metodu až do další menstruace.

Přestože užití ulipristal-acetátu jako nouzové antikoncepce není kontraindikací pro pokračování v užívání běžné hormonální antikoncepce, může ulipristal-acetát snížit její antikoncepční účinky (viz bod 4.5). Pokud si žena přeje po užití ulipristal-acetátu zahájit nebo pokračovat v užívání hormonální antikoncepce, může tak učinit, ale je jí doporučeno používat až do příští menstruace spolehlivou bariérovou metodu.

Zvláštní skupiny pacientek

Souběžné užívání ulipristal-acetátu s induktory CYP3A4 se nedoporučuje z důvodu interakcí (např. barbituráty (včetně primidonu a fenobarbitalu)), fenytoin, fosfenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, rostlinné léčivé přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rifampicin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz, nevirapin a dlouhodobé užívání ritonaviru).

Použití u žen s těžkým astmatem léčeným perorálními glukokortikoidy se nedoporučuje.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na ulipristal-acetát

Ulipristal-acetát je *in vitro* metabolizován pomocí CYP3A4.

- Induktory CYP3A4

Výsledky *in vivo* prokázaly, že podání ulipristal-acetátu se silným induktorem CYP3A4, jako je například rifampicin, vedlo k významnému snížení hodnot C_{max} a AUC ulipristal-acetátu o 90 % nebo více a ke 2,2násobnému snížení poločasu ulipristal-acetátu, což souviselo s přibližně 10násobným snížením expozice ulipristal-acetátu. Souběžné použití přípravku Ulipristal acetate Aristo a induktorů CYP3A4 (např. barbituráty (včetně primidonu a fenobarbitalu)), fenytoin, fosfenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rifampicin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz a nevirapin) snižuje koncentrace ulipristal-acetátu v plazmě a může snižovat účinek přípravku Ulipristal acetate Aristo.

Ženám, které během posledních 4 týdnů užívaly léky indukující enzymy, se použití přípravku Ulipristal acetate Aristo nedoporučuje (viz bod 4.4) a má být zvážena nehormonální nouzová antikoncepce (tj. nitroděložní tělísko s mědí (Cu-IUD)).

- *Inhibitory CYP3A4*

Výsledky *in vivo* prokázaly, že podání ulipristal-acetátu se silným a středně silným inhibitorem CYP3A4 vedlo k max. dvojnásobnému zvýšení hodnoty C_{max} a max. 5,9násobnému zvýšení hodnoty AUC ulipristal-acetátu. Účinky inhibitorů CYP3A4 pravděpodobně nemají žádný klinicky relevantní vliv.

Ritonavir, inhibitor CYP3A4, může mít navíc indukující vliv na CYP3A4 v případech, kdy je ritonavir užíván po delší dobu. V takových případech může ritonavir snižovat koncentraci ulipristal-acetátu v krevní plazmě. Proto se nedoporučuje souběžné užívání (viz bod 4.4).

Indukce enzymů slábne jen pomalu a účinky koncentrace ulipristal-acetátu v plasmě se mohou projevit i v případě, že žena přestala brát induktor enzymů během posledních 4 týdnů.

Léčivé přípravky, které ovlivňují pH žaludku

Podávání ulipristal-acetátu (10mg tablety) spolu s inhibitorem protonové pumpy esomeprazolem (20 mg denně po dobu 6 dnů) vedlo k hodnotě C_{max} nižší o přibližně 65 %, opožděné T_{max} (z mediánu 0,75 h na 1,0 h) a o 13 % vyšší střední hodnotě AUC. Klinický význam těchto interakcí při podání jednorázové dávky ulipristal-acetátu jakožto nouzové antikoncepce není znám.

Možné účinky ulipristal-acetátu na jiné léčivé přípravky

Hormonální kontraceptiva

Protože se ulipristal-acetát s vysokou afinitou váže na progesteronový receptor, může zasahovat do působení léčivých přípravků obsahujících progestogen:

- Antikoncepční působení kombinovaných hormonálních kontraceptiv a výhradně progestogenových kontraceptiv může být sníženo.
- Souběžné užívání ulipristal-acetátu a nouzové antikoncepce obsahující levonorgestrel se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát ani jeho aktivní metabolity v klinicky relevantních koncentracích významně neinhibují CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1a ni 3A4. Je nepravděpodobné, že by po podání jediné dávky došlo k indukci CYP1A2 či CYP3A4 ulipristal-acetátem nebo jeho aktivním metabolitem. Není tedy pravděpodobné ani to, že po podání ulipristal-acetátu dojde ke změně clearance léčivých přípravků, které jsou metabolizovány těmito enzymy.

Substráty P-glykoproteinu (P-gp)

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát v klinicky relevantní koncentraci může být inhibitorem P-gp. Výsledky zkoumání *in vivo* na substrátu P-gp fexofenadinu byly neprůkazné. Účinky substrátů P-gp však pravděpodobně nemají žádný klinický vliv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Ulipristal acetate Aristo není určen k použití během těhotenství a nemá být podáván žádné ženě, která má podezření nebo ví, že je těhotná (viz bod 4.2).

Ulipristal-acetát nepřerušuje již existující těhotenství.

K otěhotnění může občas dojít po podání přípravku Ulipristal acetate Aristo. Ačkoli nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál, údaje ze studií na zvířatech nejsou s ohledem na reprodukční toxicitu dostačující (viz bod 5.3). Omezené údaje týkající se vystavení těhotných žen ulipristal-acetátu nenaznačují žádné bezpečnostní riziko. Nicméně je důležité, aby každé těhotenství ženy, která užila přípravek Ulipristal acetate Aristo, bylo nahlášeno na [odkaz na webový registr bude vložen před uvedením přípravku Ulipristal acetate Aristo na trh](#). Účelem tohoto webového registru je sběr bezpečnostních informací od žen, které užily přípravek Ulipristal acetate Aristo během těhotenství, nebo které otěhotněly po užití přípravku Ulipristal acetate Aristo. Všechny údaje zůstanou anonymní.

Kojení

Ulipristal-acetát se vylučuje do mateřského mléka (viz bod 5.2). Účinek na novorozence/děti nebyl studován. Riziko pro kojene děti nelze vyloučit. Po užití přípravku Ulipristal acetate Aristo jako nouzové antikoncepce se jeden týden nedoporučuje kojit. Během tohoto týdne je doporučeno mléko odstříkávat, aby byla i nadále stimulována laktace.

Fertilita

Po užití přípravku Ulipristal acetate Aristo jako nouzové antikoncepce lze očekávat rychlý návrat fertility.

Ženy mají proto používat spolehlivou bariérovou metodu při všech následujících pohlavních stycích až do další menstruace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ulipristal-acetát má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje: po podání přípravku Ulipristal acetate Aristo je častá mírná až středně těžká závrať, méně časté jsou ospalost a rozmazané vidění, vzácně byla hlášena porucha pozornosti. Pacientky musí být informovány, že nesmí řídit ani obsluhovat stroje v případě, že tyto příznaky pociťují (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jako nejčastější nežádoucí účinky byly hlášeny bolest hlavy, nauzea, bolest břicha a dysmenorea.

Bezpečnost ulipristal-acetátu byla hodnocena v rámci klinického vývojového programu u 4 718 žen.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené ve studii fáze III prováděné u 2 637 žen jsou uvedeny v tabulce níže.

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou řazeny podle frekvence a třídy orgánových systémů za použití následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA	Nežádoucí účinky (frekvence)		
	Časté	Méně časté	Vzácné
Třída orgánových systémů			
Infekce a infestace		Chřipka	

Poruchy metabolismu a výživy		Poruchy příjmu potravy	
Psychiatrické poruchy	Poruchy nálady	Poruchy emocí Úzkost Insomnie Porucha s hyperaktivitou Změny libida	Dezorientace
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Závratě	Somnolence Migréna	Tremor Poruchy pozornosti Dysgeuzie Synkopa
Poruchy oka		Porucha zraku	Abnormální pocity v oku Oční hyperemie Fotofobie
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Sucho v hrdle
Gastrointestinální poruchy	Nauzea* Bolest břicha* Břišní diskomfort Zvracení*	Průjem Sucho v ústech Dyspepsie Flatulence	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné Kožní léze Pruritus	Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie Bolest zad		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Dysmenorea Pánevní bolest Citlivost prsou	Menoragie Vaginální výtok Poruchy menstruace Metroragie Vaginitida Návaly horka Premenstruační syndrom	Pruritus genitálu Dyspareunie Prasklá ovariální cysta Vulvovaginální bolest Hypomenorea*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Třesavka Malátnost Pyrexie	Žízeň

*Příznaky, které mohou také souviset s nediagnostikovaným těhotenstvím (nebo s komplikacemi)

Dospívající: bezpečnostní profil pozorovaný u žen mladších 18 let ve studiích a po uvedení na trh je podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých během programu fáze III (viz bod 4.2).

Zkušenosti po uvedení na trh: Spontánně hlášené nežádoucí účinky po uvedení na trh byly stejné povahy a frekvence jako bezpečnostní profil popsany během programu fáze III.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Většina žen (74,6 %) ve studii fáze III měla další menstruační krvácení v době, kdy bylo očekáváno nebo během \pm 7 dní, zatímco 6,8 % žen mělo menstruaci o více než 7 dní dříve, než bylo očekáváno, a u 18,5 % došlo ke zpoždění menstruace o více než 7 dní po očekávaném začátku menstruace. Toto zpoždění bylo delší než 20 dní u 4 % žen.

Menšina (8,7 %) žen hlásila intermenstruační krvácení trvající v průměru 2,4 dny. Ve většině případů (88,2 %) bylo toto krvácení hodnoceno jako špinění. Z žen, kterým byl ulipristal-acetát podán ve studii fáze III, jich pouze 0,4 % hlásilo silné intermenstruační krvácení.

Ve studii fáze III vstoupilo 82 žen do studie více než jednou a tudíž jim byla podána více než jedna dávka ulipristal-acetátu (73 žen bylo do studie zařazeno dvakrát a 9 žen třikrát). U těchto žen nebyly zjištěny žádné bezpečnostní rozdíly, pokud jde o výskyt a závažnost nežádoucích účinků, změny v době trvání nebo síle menstruačního krvácení nebo výskytu intermenstruačního krvácení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním ulipristal-acetátem jsou omezené. Jednotlivé dávky až do 200 mg se u žen používají bez obav o bezpečnost. Takto vysoké dávky byly dobře tolerovány; nicméně tyto ženy měly zkrácený menstruační cyklus (oproti očekávání docházelo k děložnímu krvácení o 2-3 dny dříve) a u některých žen krvácení trvalo déle, ačkoliv nebylo silnější (špinění).

Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, nouzová kontraceptiva. ATC kód: G03AD02

Ulipristal-acetát je perorálně aktivní syntetický selektivní modulátor progesteronového receptoru, který působí tím, že se váže s vysokou afinitou na lidský progesteronový receptor. Při nouzové antikoncepci je za mechanismus působení považována inhibice nebo zpoždění ovulace potlačením vzestupu luteinizačního hormonu (LH). Farmakodynamická data ukazují, že i při užití těsně před předpokládanou ovulací (vzestup LH již začal) je ulipristal-acetát schopen odložit prasknutí folikulu alespoň o 5 dní u 78,6 % případů ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel a vs. placebo) (viz tabulka).

Prevence ovulace ^{1, §}			
	placebo n=50	levonorgestrel n=48	ulipristal-acetát n=34
Podání před vzestupem LH	n=16 0,0 %	n=12 25,0 %	n=8 100 % $p < 0,005^*$
Podání po vzestupu LH, ale před vrcholem LH	n=10 10,0 %	n=14 14,3 % NS†	n=14 78,6 % $p < 0,005^*$
Podání po vrcholu LH	n=24 4,2 %	n=22 9,1 % NS†	n=12 8,3 % NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: definováno jako přítomnost neprasklého dominantního folikulu pět dní po podání přípravku v pozdní folikulární fázi

*: v porovnání s levonorgestrel

NS: statisticky nevýznamné

†: v porovnání s placebem

Ulipristal-acetát má také vysokou afinitu ke glukokortikoidovému receptoru a *in vivo* byly u zvířat antiglukokortikoidní účinky pozorovány. U lidí však nebyl žádný takový účinek pozorován ani po opakovaném podání v denní dávce 10 mg. Má minimální afinitu k androgenovému receptoru a žádnou afinitu k lidským estrogenovým nebo mineralokortikoidním receptorům.

Výsledky dvou nezávislých randomizovaných kontrolovaných studií u žen, které požádaly o nouzovou antikoncepci mezi 0 a 72 hodinami po nechráněném pohlavním styku nebo po selhání použité metody antikoncepce, prokázaly (viz tabulka), že účinnost ulipristal-acetátu v nouzové antikoncepci není horší v porovnání s levonorgestrel. Při srovnání výsledků obou studií prostřednictvím meta-analýzy vyplývá, že riziko otěhotnění při užití ulipristal-acetátu bylo v porovnání s levonorgestrel výrazně sníženo ($p = 0,046$).

Randomizovaná kontrolovaná studie	Míra otěhotnění (%) během 72 h po nechráněném pohlavním styku nebo po selhání použité metody antikoncepce ²		Podíl rizik otěhotnění [95% CI]: ulipristal-acetát v porovnání s levonorgestrel ²
	ulipristal-acetát	levonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18-1,24]
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35-1,31]
Meta-analýza	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99] ¹⁰

2: Glasier et al, Lancet 2010

Během dvou studií bylo získáno dostatečné množství údajů o užití ulipristal-acetátu v průběhu až 120 hodin od nechráněného pohlavního styku. V otevřené klinické studii u žen, které požádaly o nouzovou antikoncepci a užily ulipristal-acetát mezi 48 a 120 hodinami po nechráněném pohlavním styku, byla pozorována míra otěhotnění u 2,1 % případů (26/1241). Druhá srovnávací studie navíc uvedla výsledky o 100 ženách, které užily ulipristal-acetát během 72 až 120 hodin po nechráněném pohlavním styku, u kterých nedošlo k otěhotnění.

Omezené a neprůkazné údaje z klinických studií poukazují na možné snížení účinnosti ulipristal-acetátu u žen s vyšší tělesnou hmotností nebo vyšším BMI (viz bod 4.4). Níže uvedená meta-analýza čtyř klinických studií provedených za použití ulipristal-acetátu nezahrnuje ženy, které měly další nechráněné styky.

BMI (kg/m ²)	Podváha 0–18,5	Normální 18,5–25	Nadváha 25–30	Obezita 30 a vyšší
Počet celkem	128	1866	699	467
Počet těhotenství	0	23	9	12
Míra otěhotnění	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Interval spolehlivosti	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

Observační studie prováděná po uvedení na trh a vyhodnocující účinnost a bezpečnost ulipristal-acetátu u dospívajících ve věku do 17 let neobjevila žádný rozdíl v profilu bezpečnosti a účinnosti v porovnání s dospělými ženami ve věku 18 let a starších.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové dávky 30 mg je ulipristal-acetát rychle absorbován s nejvyšší plazmatickou koncentrací 176 ± 89 ng/ml přibližně 1 hodinu (0,5–2,0 h) po podání a s $AUC_{0-\infty}$ 556 ± 260 ng.h/ml.

Podání ulipristal-acetátu se snídaní s vysokým obsahem tuku mělo za následek o přibližně 45 % nižší průměrnou C_{max} , zpožděnou T_{max} (od mediánu 0,75 hodin až 3 hodiny) a o 25 % vyšší průměrnou $AUC_{0-\infty}$ ve srovnání s podáním nalačno. Podobné výsledky byly pozorovány u aktivních monodemetylovaných metabolitů.

Distribuce

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

Ulipristal-acetát je lipofilní sloučenina, která je distribuována mateřským mlékem; střední množství denní exkrece je 13,35 μ g [0–24 h], 2,16 μ g [24–48 h], 1,06 μ g [48–72 h], 0,58 μ g [72–96 h] a 0,31 μ g [96–120h].

Dle údajů ze studií *in vitro* může být ulipristal-acetát inhibítozem transportérů BCRP (protein rezistence karcinomu prsu) na úrovni tenkého střeva. Účinky ulipristal-acetátu na BCRP nemají pravděpodobně žádné klinické důsledky.

Ulipristal-acetát není substrátem OATP1B1 ani OATP1B3.

Biotransformace/eliminace

Ulipristal-acetát je rozsáhle metabolizován na monodemetylované, didemetylované a hydroxylované metabolity. Monodemetylovaný metabolit je farmakologicky aktivní. Údaje *in vitro* naznačují, že tento metabolismus je převážně zprostředkován CYP3A4 a do malé míry CYP1A2 a CYP2A6. Terminální poločas ulipristal-acetátu v plazmě po podání jednotlivé dávky 30 mg je odhadován na $32,4 \pm 6,3$ hodin se střední perorální clearance (Cl/F) $76,8 \pm 64,0$ l/h.

Zvláštní skupiny pacientek

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s ulipristal-acetátem u žen s poruchou funkce ledvin nebo jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nejvíce nálezů ve studiích obecné toxicity se týkalo mechanismu působení jako modulátoru progesteronových a glukokortikoidových receptorů s antiprogesteronovou aktivitou pozorovanou v expozicích podobných terapeutickým hladinám. Informace získané ze studií reprodukční toxicity jsou omezené, jelikož u těchto studií nebyla měřena míra expozice. Ulipristal-acetát má embryoletní účinek u potkanů, králíků (v opakovaných dávkách nad 1 mg/kg) a u opic. Bezpečnost pro lidské embryo při těchto

opakovaných dávkách není známa. V dávkách dostatečně nízkých k udržení březosti u zvířecích druhů nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohdrát laktózy

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza (E464)

Hyprolóza (E463)

Kyselina stearová (E570)

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-PVDC-Al blistr po 1 tabletě.

Jedna krabička obsahuje jeden průhledný blistr.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8-10

13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/438/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 5. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 5. 2019