

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ulipristal Alvogen, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg octanu uliprystalu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 118 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 7 mm, z napisem „149” wytłoczonym po jednej stronie i „LP” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Octan uliprystalu jest wskazany do przeprowadzenia jednego cyklu leczenia przedoperacyjnego w przypadku umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym.

Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym, które nie kwalifikują się do operacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ulipristal Alvogen powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu mięśniaków macicy.

Dawkowanie

W leczeniu stosuje się jedną tabletkę 5 mg przyjmowaną raz na dobę w czasie cykli leczenia trwających do 3 miesięcy każdy. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłku.

Leczenie powinno być rozpoczęte wyłącznie w razie pojawienia się miesiączki:

- Pierwszy cykl leczenia powinien rozpocząć się w pierwszym tygodniu miesiączki.
- Ponowne cykle leczenia należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas pierwszego tygodnia drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Lekarz prowadzący leczenie powinien poinstruować pacjentkę o konieczności okresowego przerywania leczenia.

Przeprowadzono badania nad leczeniem przerywanym, powtarzającym, wynoszącym do 4 przerywanych cykli leczenia.

Jeżeli pacjentka pominie dawkę, powinna jak najszybciej przyjąć octan uliprystalu. Jeżeli dawkę pominięto ponad 12 godzin temu, pacjentka nie powinna przyjmować pominiętej dawki tylko przyjąć kolejną dawkę według ustalonego schematu dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na brak szczegółowych badań w tym zakresie nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, za wyjątkiem sytuacji uważnego monitorowania pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Octan uliprystalu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu uliprystalu określono wyłącznie u kobiet w wieku 18 lat i powyżej.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletkę należy połknąć, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i karmienie piersią.
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym pochodzeniu lub o etiologii innej niż związana z mięśniakami macicy.
- Rak macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi.
- Istniejące zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Octan uliprystalu powinien być przepisywany wyłącznie po postawieniu dokładnej diagnozy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę. W przypadku podejrzenia ciąży przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia należy wykonać test ciążowy.

Środki antykoncepcyjne

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen, domacicznych wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen ani złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Chociaż u większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, podczas jego przyjmowania zaleca się stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji.

Zmiany endometrialne

Octan uliprystalu wykazuje szczególne działanie farmakodynamiczne na endometrium:

U pacjentek leczonych octanem uliprystalu można zaobserwować zmiany w obrazie histologicznym endometrium. Po przerwaniu leczenia zmiany te są odwracalne.

Takie zmiany w obrazie histologicznym określa się jako „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”, PAEC) i nie należy mylić ich z przerostem endometrium (patrz punkty 4.8 i 5.1). W trakcie leczenia może wystąpić ponadto odwracalne zwiększenie grubości endometrium.

W przypadku powtarzanego, przerywanego leczenia zalecana jest okresowa kontrola endometrium. Obejmuje ona coroczne badanie ultrasonograficzne przeprowadzane po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia.

Jeżeli wzrost grubości endometrium utrzymuje się po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia lub powyżej 3 miesięcy po zakończeniu cykli leczenia i (lub) zmiany w profilu krwawień (patrz „Profil krwawień” poniżej) należy przeprowadzić badania, w tym biopsję endometrium w celu wykluczenia innych chorób podstawowych, włączając nowotwór endometrium.

W przypadku przerostu endometrium (bez nietypowości) zalecane jest monitorowanie zgodne ze zwykłą praktyką kliniczną (np. badanie kontrolne 3 miesiące później). W przypadku odbiegającego od normy przerostu endometrium, należy przeprowadzić badania i leczenie zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną.

Cykle leczenia nie powinny przekraczać 3 miesięcy, ponieważ nie jest znane ryzyko niekorzystnego wpływu na endometrium w przypadku kontynuowania leczenia bez przerwy.

Profil krwawień

Należy poinformować pacjentki o tym, że przyjmowanie octanu uliprystalu prowadzi zwykle do znacznej redukcji utraty krwi miesięczkowej lub do braku miesiączki w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. W przypadku utrzymania się nadmiernego krwawienia pacjentki powinny poinformować o tym lekarza. Miesiączka powinna wystąpić w ciągu 4 tygodni od zakończenia każdego cyklu leczenia.

Jeśli podczas powtarzanego, przerywanego leczenia po początkowym ograniczeniu krwawień lub braku miesiączki dojdzie do zmienionego, utrzymującego się lub nieoczekiwanego profilu krwawień, takiego jak wystąpienie krwawienia między miesiączkami, należy przeprowadzić badanie endometrium, w tym biopsję endometrium, w celu wykluczenia innych chorób podstawowych, w tym nowotworu endometrium.

Przeprowadzono badania nad leczeniem powtarzanym, przerywanym, wynoszącym do 4 przerywanych cykli leczenia.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przewiduje się znaczącego wpływu zaburzenia czynności nerek na eliminację octanu uliprystalu. Ze względu na brak szczegółowych badań w tym zakresie, nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, za wyjątkiem sytuacji uważnego monitorowania pacjenta (patrz punkt 4.2).

Uszkodzenie wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia i zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie czynności wątroby. Leczenia nie należy inicjować, jeśli poziomy transaminaz (transaminazy alaninowej (ALT) lub transaminazy asparaginianowej (AST)) przekraczają 2 x GGN (górną granicę normy) (izolowane lub z bilirubiną >2 x GGN).

W trakcie leczenia przez dwa pierwsze cykle leczenia należy raz w miesiącu przeprowadzić badanie czynności wątroby. W czasie kolejnych cykli należy przeprowadzać badania czynności wątroby przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu leczenia i w przypadku, gdy jest to klinicznie wskazane. Jeżeli podczas leczenia u pacjentki występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby (zmęczenie, astenia, nudności, wymioty, ból prawego podżebrza, jądłowstręt, żółtaczka), należy odstawić lek, niezwłocznie zbadać pacjentkę i przeprowadzić badanie czynności wątroby. U pacjentek, u których w trakcie leczenia wartości aktywności transaminaz (ALT lub AST) przekroczą wartość 3 x GGN, należy przerwać leczenie i uważnie monitorować stan ich zdrowia. Dodatkowo badania czynności wątroby należy wykonać 2–4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Stosowanie innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie umiarkowanych (np. erytromycyna, sok grejpfrutowy, werapamil) lub silnych (np. ketokonazol, rytonawir, nefadozon, itraconazol, telitromycyna, klarytromycyna) inhibitorów enzymu CYP3A4 z octanem uliprystalu nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutylna, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, prymidon, ziele dziurawca, efawirenz, newirapina, długotrwałe stosowanie rytonawiru) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Astma oskrzelowa

Nie zaleca się stosowania u kobiet z ciężką astmą oskrzelową niedostatecznie wyrównaną za pomocą doustnie przyjmowanych glikokortykosteroidów.

Substancje pomocnicze

Ulipristal Alvogen zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwość wpływu innych leków na działanie octanu uliprystalu

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Octan uliprystalu ma strukturę steroidu i działa jako selektywny modulator receptora progesteronowego o przeważająco hamującym wpływie na receptor progesteronowy. Dlatego też hormonalne środki antykoncepcyjne i progestageny zwykle obniżają skuteczność octanu uliprystalu wskutek kompetycyjnego oddziaływania na receptor progesteronu. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych zawierających progestagen (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Inhibitory enzymu CYP3A4

Po podaniu umiarkowanego inhibitora enzymu CYP3A4 w postaci propionianu erytromycyny (w dawce 500 mg przyjmowanej dwa razy na dobę przez 9 dni) zdrowym ochotniczkom płci żeńskiej wartość C_{max} oraz AUC octanu uliprystalu wzrosły odpowiednio 1,2 i 2,9-krotnie; wartość AUC czynnego metabolitu octanu uliprystalu wzrosła 1,5-krotnie, natomiast wartość C_{max} jego czynnego metabolitu uległa obniżeniu (0,52-krotna zmiana).

Po podaniu silnego inhibitora enzymu CYP3A4 w postaci ketokonazolu (w dawce 400 mg przyjmowanej jeden raz na dobę przez 7 dni) zdrowym ochotnikom płci żeńskiej wartość C_{max} oraz AUC octanu uliprystalu wzrosły odpowiednio 2 i 5,9-krotnie; wartość AUC czynnego metabolitu octanu uliprystalu wzrosła 2,4-krotnie, natomiast wartość C_{max} jego czynnego metabolitu uległa obniżeniu (0,53-krotna zmiana).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki octanu uliprystalu u pacjentów przyjmujących jednocześnie słabe inhibitory enzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 z octanem uliprystalu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Induktory enzymu CYP3A4

Podanie silnego induktora enzymu CYP3A4, ryfampicyny (300 mg dwa razy na dobę przez 9 dni) u zdrowych kobiet-ochotniczek spowodowało znaczne obniżenie wartości C_{max} i AUC octanu uliprystalu i jego aktywnego metabolitu o 90% lub więcej i zmniejszyło okres półtrwania octanu uliprystalu 2,2 raza, co odpowiada około 10-krotnemu zmniejszeniu ekspozycji na octan uliprystalu. Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutylna, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, prymidon, ziele dziurawca, efawirenz, newirapina, długotrwałe stosowanie rytonawiru) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wpływające na pH treści żołądkowej

Podawanie octanu uliprystalu (tabletki 10 mg) z inhibitorem pompy protonowej,esomeprazolem (20 mg na dobę przez 6 dni) powodowało około 65% niższą wartość średnią C_{max} , wydłużenie czasu t_{max} (z mediany 0,75 godziny do 1,0 godziny) i 13% wyższą średnią wartość AUC. Ten efekt powodowany przez produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej nie powinien mieć istotnie klinicznego znaczenia w przypadku codziennego podawania tabletek octanu uliprystalu.

Możliwość wpływu octanu uliprystalu na działanie innych produktów leczniczych:

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Octan uliprystalu może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (zawierających wyłącznie progestagen, wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen lub złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych), a także progestagenu podawanego z innych przyczyn. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych zawierających progestagen (patrz punkty 4.4 i 4.6). Produktów leczniczych zawierających progestagen nie należy przyjmować przez okres 12 dni od zaprzestania przyjmowania octanu uliprystalu.

Substraty glikoproteiny P (P-gp)

Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu może w znaczących klinicznie stężeniach występować w ścianie przewodu pokarmowego jako inhibitor glikoproteiny P (P-gp) podczas absorpcji. Jednoczesne podawanie octanu uliprystalu z substratami P-gp nie zostało przebadane i nie można wykluczyć interakcji. Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vivo* pokazują, że octan uliprystalu (podawany w postaci jednej tabletki 10 mg) 1,5 godziny przed podaniem substratu P-gp feksofenadyny (60 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę feksofenadyny. Dlatego też zaleca się, by podawanie octanu uliprystalu i substratów P-gp (np. etaksylan dabigatranu, digoksyna, feksofenadyna) było rozdzielone w czasie o co najmniej 1,5 godziny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet

Octan uliprystalu prawdopodobnie wpływa niekorzystnie na działanie tabletek antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen, wkładek antykoncepcyjnych uwalniających progestagen, czy złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych, w związku z czym ich jednoczesne przyjmowanie nie jest zalecane. Chociaż u większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, podczas jego przyjmowania zaleca się stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Octan uliprystalu jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania octanu uliprystalu u kobiet w okresie ciąży.

Pomimo, że nie stwierdzono działania teratogennego, wyniki badań na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie octanu uliprystalu do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Octan uliprystalu przenika do mleka ludzkiego. Wpływ na noworodki i (lub) dzieci nie był badany. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Stosowanie octanu uliprystalu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Płodność

U większości kobiet przyjmujących dawkę terapeutyczną octanu uliprystalu nie występuje owulacja, jednakże poziom płodności związany z przyjmowaniem wielokrotnych dawek octanu uliprystalu nie został zbadany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Octan uliprystalu wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż po jego przyjęciu obserwowano zawroty głowy o łagodnym nasileniu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu zostało poddane ocenie u 1 053 kobiet z mięśniakami macicy leczonych octanem uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg w ramach badań fazy III. Najczęściej w badaniach klinicznych obserwowano brak miesiączki (79,2%), co jest uznawane za pożądaną skuteczną dla pacjentek (patrz punkt 4.4).

Najczęstszym działaniem niepożądanym były uderzenia gorąca. W przeważającej większości działania niepożądane miały nasilenie łagodne i umiarkowane (95,0%), nie powodowały konieczności zaprzestania przyjmowania produktu leczniczego (98,0%) i ustępowały samoistnie.

Spośród 1053 kobiet bezpieczeństwo powtórzonych, przerywanych cykli leczenia (każdego ograniczonego do 3 miesięcy) zostało ocenione u 551 kobiet z mięśniakami macicy leczonych z użyciem 5 lub 10 mg octanu uliprystalu w ramach dwóch badań III fazy (obejmujących 446 kobiet poddanych czterem przerywanym cyklom leczenia, przy czym 53 kobiety poddano ośmiu przerywanym cyklom leczenia) i wykazało podobny profil do tego obserwowanego podczas pojedynczego cyklu leczenia.

Lista reakcji niepożądanych w postaci tabeli

Na podstawie danych zbiorczych, pochodzących z czterech badań III fazy prowadzonych u pacjentek z mięśniakami macicy leczonych przez 3 miesiące, odnotowano następujące działania niepożądane. Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z częstością i klasyfikacją układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określana jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane (częstotliwość)				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość na lek*		
Zaburzenia psychiczne			niepokój zaburzenia emocjonalne		
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy*	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			
Zaburzenia układu				krwawienia z	

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		bóle brzucha nudności	suchość w ustach zaparcia	niestrawność wzdęcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	łysienie** sucha skóra nadmierne pocenie się		Obrzęk naczyniorucho- wy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśniowo- szkieletowe	bóle pleców		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nieutrzymanie moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki wzrost grubości endometrium *	uderzenia gorąca* bóle w obrębie miednicy torbiel jajnika* tkliwość/ból piersi	krwawienia z macicy* krwawienia międzymie- siązkowe wydzielina z dróg rodnych dyskomfort piersi	pęknięcie torbieli jajnika* obrzęk piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	opuchlizna osłabienie			
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	wzrost stężenia cholesterolu we krwi wzrost stężenia triglicerydów we krwi		

* patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

** Dosłowne pojęcie umiarkowanej utraty włosów zostało przypisane do określenia „łysienie”

W przypadku porównywania powtarzanych cykli leczenia ogólna częstość działań niepożądanych była mniejsza w kolejnym cyklu leczenia niż podczas pierwszego cyklu leczenia, a każde działanie niepożądane występowało rzadziej lub z taką samą częstością (oprócz niestrawności, która została sklasyfikowana jako „niezbyt często” podczas 3 cyklu leczenia w przypadku jednego pacjenta).

Opis wybranych działań niepożądanych

Wzrost grubości endometrium

U 10–15% pacjentek leczonych octanem uliprystalu zaobserwowano wzrost grubości endometrium (>16 mm na podstawie badania ultrasonograficznego lub metodą rezonansu magnetycznego pod koniec leczenia) do czasu zakończenia pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia. Podczas kolejnych cykli leczenia wzrost grubości endometrium był rzadziej obserwowany (4,9% i 3,5% u pacjentek pod koniec odpowiednio drugiego i czwartego cyklu leczenia). Wzrost grubości endometrium jest odwracalny, a miesiączka powraca po zaprzestaniu leczenia.

Dodatkowo obserwuje się odwracalne zmiany w endometrium określane jako PAEC i nie są to zmiany związane z przerostem endometrium. Jeśli wycinki macicy pobrane podczas zabiegu histerektomii lub biopsji endometrium są przesyłane do badania histopatologicznego, należy poinformować patologa o przyjmowaniu przez pacjentkę octanu uliprystalu (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Uderzenia gorąca

Występowanie uderzeń gorąca zgłaszało 8,1% pacjentek, dane te różniły się jednak między sobą w poszczególnych badaniach. W kontrolowanym badaniu porównawczym wskaźniki te wynosiły 24% (10,5% dla umiarkowanych lub ciężkich) w przypadku octanu uliprystalu i 60,4% (39,6% dla umiarkowanych i ciężkich) w przypadku pacjentek leczonych leuproreliną. W kontrolowanym badaniu z zastosowaniem placebo wskaźnik występowania uderzeń gorąca wynosił 1,0% dla octanu uliprystalu i 0% dla placebo.

Podczas pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia w ramach dwóch długoterminowych badań klinicznych fazy III częstotliwość występowania wyniosła odpowiednio 5,3% i 5,8% w przypadku octanu uliprystalu.

Nadwrażliwość na lek

Objawy nadwrażliwości na lek, takie jak uogólniony obrzęk, świąd, wysypka, opuchlizna twarzy lub pokrzywka, zgłosiło 0,4% pacjentów podczas badań klinicznych fazy III.

Ból głowy

U 5,8% pacjentek odnotowano występowanie łagodnych lub umiarkowanie silnych bólów głowy.

Torbiel jajnika

Obecność funkcjonalnych torbieni jajników obserwowano w trakcie i po zakończeniu leczenia u 1,0% pacjentek i w większości przypadków ustępowały one samoistnie w ciągu kilku tygodni.

Krwawienia z macicy

U pacjentek, u których występują obfite krwawienia miesięczkowe z powodu mięśniaków macicy, występuje ryzyko nadmiernego krwawienia, które może wymagać interwencji chirurgicznej. Odnotowano kilka takich przypadków podczas leczenia za pomocą octanu uliprystalu lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu przyjmowania octanu uliprystalu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49-21-301,

fax: +48 22 49-21-309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania octanu uliprystalu są ograniczone. Pojedyncze dawki do 200 mg i dawki dobowe w ilości 50 mg podawane przez 10 kolejnych dni były stosowane u ograniczonej liczby osób i nie zgłaszano ciężkich ani poważnych działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, modulatory receptora progesteronowego, kod ATC: G03XB02.

Octan uliprystalu jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego, wykazującym działanie tkankowo swoiste i częściowo antagonistyczne dla progesteronu.

Mechanizm działania

Octan uliprystalu wywiera bezpośredni wpływ na endometrium.

Octan uliprystalu wywiera bezpośrednie działanie na mięśniaki, powodując redukcję ich wielkości na drodze hamowania proliferacji komórek i indukcji apoptozy.

Działanie farmakodynamiczne

Endometrium

W przypadku rozpoczęcia leczenia podczas cyklu miesięczkowego przy dawce dobowej wynoszącej 5 mg u większości pacjentek (w tym pacjentki z mięśniakiem) pierwsza miesiączka będzie występowała aż do jej zakończenia, jednak kolejna pojawi się dopiero po zaprzestaniu leczenia. Po zakończeniu leczenia za pomocą octanu uliprystalu cykle menstruacyjne powinny powrócić w ciągu 4 tygodni.

Bezpośrednie działanie na endometrium skutkuje wystąpieniem swoistych tkankowo zmian histologicznych zwanych PAEC. Obraz histologiczny charakteryzuje się zwykle obecnością nieaktywnych i słabo proliferujących komórek nabłonka związanych z asymetrią rozrostu zrębu i nabłonka, wywołującą istotne, torbielowate rozszerzenie gruczołów z towarzyszącym wpływem estrogeny (mitotyczny) i progestyny (wydzielnicze) na komórki nabłonka. Podobny schemat odnotowano u około 60% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu przez okres 3 miesięcy. Zmiany te ustępują po zaprzestaniu leczenia. Nie należy mylić ich z przerostem endometrium.

U około 5% pacjentek w wieku rozrodczym, u których występowały obfite miesiączki, nastąpił wzrost grubości endometrium powyżej 16 mm. U około 10–15% pacjentek leczonych za pomocą octanu uliprystalu endometrium może ulec pogrubieniu (>16 mm) podczas pierwszego, 3-miesięcznego cyklu leczenia. W przypadku powtarzanych cykli leczenia wzrost grubości endometrium był rzadziej obserwowany (u 4,9% pacjentek po drugim cyklu leczenia i 3,5% pacjentek po czwartym cyklu

leczenia). Po zakończeniu leczenia pogrubienie to ustępuje, a miesiączka powraca. Jeśli pogrubienie endometrium utrzymuje się po ponownym wystąpieniu miesiączki pomiędzy cyklami leczenia lub przez okres powyżej 3 miesięcy od zakończenia cyklu leczenia, może zająć konieczność zbadania przyczyny w ramach standardowego postępowania klinicznego w celu wykluczenia innych chorób podstawowych.

Przysadka mózgowa

Dawka dobowo octanu uliprystalu wynosząca 5 mg powoduje u większości pacjentek zahamowanie owulacji, co warunkuje utrzymanie poziomu progesteronu o wartości około 0,3 ng/ml.

Dawka dobowo octanu uliprystalu o wartości 5 mg u większości pacjentek powoduje częściowy spadek stężenia FSH, jednak stężenie estradiolu w surowicy zostaje utrzymane w ramach środkowego okresu fazy pęcherzykowej cyklu i jest ono bliskie stężeniu występującemu u pacjentek otrzymujących placebo.

Octan uliprystalu nie wpływa na stężenia hormonów TSH, ACTH i prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie przedoperacyjne:

Skuteczność stałej dawki octanu uliprystalu wynoszącej 5 mg i 10 mg przyjmowanej raz na dobę poddano ocenie w dwóch randomizowanych, 13-tygodniowych badaniach fazy III metodą podwójnie ślepej próby, do których włączono pacjentki, u których występowały bardzo obfite miesiączki związane z mięśniakami macicy. Badanie 1 było badaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Wymogiem stawianym pacjentkom włączanym do badania była towarzysząca niedokrwistość (Hb <10,2 g/dl) i wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie żelazo w dawce 80 mg Fe⁺⁺ poza badanym produktem leczniczym. Badanie 2 obejmowało podawanie czynnej substancji porównującej, leuproreliny w dawce 3,75 mg przyjmowanej raz na miesiąc przez iniekcje domięśniowe. W badaniu 2 zastosowano metodę podwójnie pozorowanej próby w celu utrzymania idei ślepej próby. W przypadku obu badań utratę krwi miesięczkowej oszacowano za pomocą obrazowego wykresu oceny krwawienia (ang. *Pictorial Bleeding Assessment Chart*, PBAC). Wartość PBAC >100 w ciągu pierwszych 8 dni miesiączki jest uznawana za nadmierną utratę krwi miesięczkowej.

W badaniu 1 obserwowano statystycznie znaczącą różnicę w redukcji utraty krwi miesięczkowej na korzyść pacjentek leczonych octanem uliprystalu w porównaniu z placebo (patrz tabela 1 poniżej), co skutkowało szybszym i bardziej skutecznym leczeniem niedokrwistości w porównaniu z przyjmowaniem samego żelaza. U pacjentek leczonych octanem uliprystalu następowała także większa redukcja wielkości mięśniaka obserwowana w badaniu metodą rezonansu magnetycznego.

W badaniu 2 redukcja utraty krwi miesięczkowej u pacjentek leczonych octanem uliprystalu była porównywalna z wynikami leczenia agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę (leuprorelina). U większości pacjentek leczonych octanem uliprystalu krwawienie ustało w ciągu pierwszego tygodnia leczenia (brak miesiączki). Wielkość trzech największych mięśniaków poddano ocenie za pomocą ultrasonografii pod koniec leczenia (tydzień 13), a w ciągu kolejnych 25 tygodni bez leczenia u pacjentek, które nie zostały poddane zabiegowi histerektomii lub miomektomii. Redukcja wielkości mięśniaka generalnie została utrzymana w opisywanym okresie kontrolnym u pacjentek pierwotnie leczonych octanem uliprystalu, natomiast u pacjentek leczonych leuproreliną wystąpiło kilka przypadków ponownego rozrostu.

Tabela 1: Wyniki oceny pierwszorzędowej i drugorzędowej skuteczności leku w fazie III przeprowadzonych badań.

Parametr	Badanie 1			Badanie 2		
	Placebo	Octan uliprystalu	Octan uliprystalu	Leuprorelina 3,75 mg/	Octan uliprystalu	Octan uliprystalu

	N=48	5 mg/dobę N=95	10 mg/dobę N=94	miesiąc N=93	5 mg/dobę N=93	10 mg/dobę N=95
Krwawienie miesięczkowe						
Średnia wartość PBAC przed Leczeniem	376	386	330	297	286	271
Średnia zmiana w tygodniu 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pacjentki z brakiem miesiączki w tygodniu 13	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Pacjentki, u których krwawienia miesięczkowe zostały unormowane (PBAC <75) w tygodniu 13	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Średnia zmiana w objętości mięśniaka od stanu przed leczeniem do tygodnia 13 ^a	+3,0%	-21,2%³	-12,3%⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a W badaniu 1 zmiana całkowitej objętości mięśniaka względem stanu przed rozpoczęciem leczenia została zbadana metodą rezonansu magnetycznego. W badaniu 2 zmiana objętości trzech największych mięśniaków została zbadana za pomocą ultrasonografii. Pogrubione wartości znajdujące się w komórkach zaznaczonych na szaro wskazują znaczną różnicę w porównaniu z octanem uliprystalu a grupą kontrolną. Wszystkie wyniki były korzystne dla octanu uliprystalu. Wartości P: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Stosowanie powtarzane, przerywane:

Skuteczność powtarzanego leczenia przy użyciu stałych dawek octanu uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg podawanej raz na dobę była sprawdzana w dwóch badaniach III fazy, oceniających do 4 przerywanych, 3-miesięcznych cykli leczenia u pacjentek z obfitym krwawieniem miesięczkowym związanym z występowaniem mięśniaków macicy. Badanie 3 było badaniem otwartym oceniającym działanie octanu uliprystalu w dawce 10 mg, w ramach którego po każdym 3-miesięcznym cyklu leczenia następował 10-dniowy okres leczenia metodą podwójnej ślepej próby z progestyną jako placebo. Badanie 4 było badaniem klinicznym, randomizowanym o podwójnie zaślepionej próbie oceniającym działanie octanu uliprystalu w dawce 5 mg lub 10 mg.

Badania 3 i 4 wykazały skuteczność kontrolowania objawów mięśniaka macicy (np. krwawienia macicznego) oraz zmniejszenie wielkości mięśniaka odpowiednio po 2 i 4 cyklu.

W badaniu 3 skuteczność została wykazana po upływie >18 miesięcy powtarzanego, przerywanego leczenia (4 cykle po 10 mg raz na dobę), u 89,7% pacjentek doszło do zaniku miesiączki pod koniec 4 cyklu leczenia.

W badaniu 4 u 61,9% i 72,7% pacjentek doszło do zaniku miesiączki pod koniec 1 i 2 połączonego cyklu leczenia (dawka odpowiednio 5 mg i 10 mg, $p=0,032$); u 48,7% i 60,5% pacjentek doszło do zaniku miesiączki pod koniec wszystkich czterech połączonych cykli leczenia (dawka odpowiednio 5 mg i 10 mg, $p=0,027$). Pod koniec 4 cyklu leczenia odpowiednio dla dawki 5 mg i 10 mg u 158 (69,6%) pacjentek i 164 (74,5%) pacjentek stwierdzono zanik miesiączki ($p=0,290$).

Tabela 2: Wyniki oceny pierwszorzędowej i drugorzędowej skuteczności leku w fazie III badań długoterminowych.

Parametr	Cykl 2 po zakończeniu leczenia (podwójne leczenie 3-miesięczne)			Cykl 4 po zakończeniu leczenia (czterokrotne leczenie 3-miesięczne)		
	Badanie 3 ^a	Badanie 4		Badanie 3	Badanie 4	
Pacjentki rozpoczynające 2 lub 4 cykl leczenia	10 mg/ dobę N=132	5 mg/ dobę N=213	10 mg/ dobę N=207	10 mg/ dobę N=107	5 mg/ dobę N=178	10 mg/ dobę N=176
Pacjentki z brakiem miesiączki ^{b, c}	N=131	N=205	N=197	N=107	N=227	N=220
	116 (88,5%)	152 (74,1%)	162 (82,2%)	96 (89,7%)	158 (69,6%)	164 (74,5%)
Pacjentki, u których krwawienia miesiączkowe zostały unormowane ^{b, c, d}	ND.	N=199	N=191	ND.	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Średnia zmiana w objętości mięśniaka od stanu przed leczeniem	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a Ocena 2 cyklu leczenia odpowiada 2 cyklowi leczenia plus jednemu krwawieniu miesięcznemu.

^b Pacjentki o brakujących danych zostały wykluczone z analizy.

^c N i % obejmuje pacjentki wycofane

^d Unormowane krwawienia zostały zdefiniowane jako brak przypadków obfitego krwawienia oraz maksymalnie 8 dni krwawienia (nie włączając dni plamienia) podczas ostatnich 2 miesięcy cyklu leczenia.

W ramach wszystkich badań III fazy, włączając powtarzane, przerywane cykle leczenia zaobserwowano łącznie 7 przypadków hiperplazji na 789 pacjentek z odpowiednią biopsją (0,89%). Znaczna większość spontanicznie powróciła do normalnej grubości endometrium po powrocie miesiączki podczas okresu przerwy w leczeniu. Występowanie hiperplazji nie zwiększyło się w przypadku powtarzanych cykli leczenia, także po uwzględnieniu danych dotyczących 340 kobiet, które otrzymały do 4 cykli leczenia octanem uliprystalu w dawce 5 lub 10 mg, i ograniczonych danych dotyczących 43 kobiet, które otrzymały do 8 cykli leczenia octanem uliprystalu w dawce 10 mg. Obserwowana częstość jest zgodna z grupą kontrolną i powszechnym występowaniem zgłoszonym w literaturze w przypadku symptomatycznych kobiet w wieku przed menopauzą dla tej grupy wiekowej (średnia 40 lat).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Uliprystal we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mięśniaków gładkich macicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 lub 10 mg, octan uliprystalu zostaje szybko wchłonięty przy C_{max} $23,5 \pm 14,2$ ng/ml i $50,0 \pm 34,4$ ng/ml, co zachodzi po około 1 godzinie od połyknięcia i przy wartościach $AUC_{0-\infty}$ wynoszących odpowiednio $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml i $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml. Octan uliprystalu szybko ulega przekształceniu do farmakologicznie czynnego metabolitu, którego C_{max} wynosi odpowiednio $9,0 \pm 4,4$ ng/ml i $20,6 \pm 10,9$ ng/ml, i występuje po około 1 godzinie od połyknięcia i przy wartościach $AUC_{0-\infty}$ wynoszących odpowiednio $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml i $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml.

Przyjęcie octanu uliprystalu (tabletki 30 mg) z wysokotłuszczowym śniadaniem doprowadziło do około 45% obniżenia średniej wartości C_{max} , wydłużenia czasu t_{max} (mediana wynoszącej 0,75 godz. do 3 godz.) i do 25% podwyższenia średniej wartości $AUC_{0-\infty}$ w porównaniu z podaniem na czczo. Podobne wyniki uzyskano dla aktywnego mono-N-demetylowanego metabolitu. Oczekuje się, że w przypadku codziennego podawania tabletek octanu uliprystalu taki efekt kinetyczny związany z przyjmowanym pokarmem pozostanie bez znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Octan uliprystalu w wysokim stopniu wiąże się (>98%) z białkami osocza, takimi jak albuminy, alfa-1 kwaśne glikoproteiny i lipoproteiny o dużej i małej gęstości.

Octan uliprystalu i jego aktywny mono-N-demetylowany metabolit przenikają do mleka przy średnim stosunku AUC_l mleka/osocza wynoszącym $0,74 \pm 0,32$ dla octanu uliprystalu.

Metabolizm/Eliminacja

Octan uliprystalu łatwo ulega przekształceniu do postaci mono-N-demetylowanej, a następnie do di-N-demetylowanego metabolitu. Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że reakcji tej pośredniczy głównie izoforma cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Główną drogą wydalania jest kał, a mniej niż 10% leku jest wydalane z moczem. Okres półtrwania octanu uliprystalu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 5 lub 10 mg wynosi około 38 godz., ze średnim klirensiem po podaniu doustnym (CL/F) wynoszącym około 100 l/godz.

Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu ani jego czynny metabolit nie hamują cytochromów CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ani nie indukują cytochromu CYP1A2 w stężeniach klinicznie istotnych. Z tego względu podawanie octanu uliprystalu prawdopodobnie nie wpływa na klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu i jego czynne metabolity nie są substratami P-gp (ABCB1).

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych octanu uliprystalu z udziałem kobiet z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Ze względu na metabolizm z udziałem CYP, można się spodziewać, że niewydolność wątroby wpłynie na eliminację octanu uliprystalu powodując zwiększoną ekspozycję. Stosowanie octanu uliprystalu jest przeciwwskazane u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Większość wyników badań toksyczności miała związek z działaniem leku na receptory progesteronowe (i w większych stężeniach na receptory glikokortykoidowe) o aktywności antyprogesteronowej obserwowanej podczas narażenia na dawki zbliżone do dawek terapeutycznych. W 39-tygodniowym badaniu u makaków jawańskich (ang. *cynomolgus monkey*) odnotowano zmiany

histologiczne przypominające PAEC przy małych dawkach leku.

Z powodu mechanizmu działania, octan uliprystalu ma wpływ na śmiertelność zarodków u szczurów, królików (w powtarzanych dawkach większych niż 1 mg/kg), świnek morskich i małp. Bezpieczeństwo dla zarodków ludzkich jest nieznane. Podczas stosowania dawek wystarczająco małych, aby utrzymać ciążę u zwierząt, nie obserwowano działania teratogennego.

Badania płodności przeprowadzone u szczurów z zastosowaniem dawek umożliwiających uzyskanie ekspozycji porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi nie dostarczyły żadnych dowodów na zaburzenia płodności związane z podawaniem octanu uliprystalu u zwierząt leczonych lub ich potomstwa.

Badania dotyczące działania rakotwórczego (u szczurów i myszy) wykazały, że octan uliprystalu nie ma działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (K-29/32)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokryształiczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający 28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek każdy) i 84 tabletki (6 blisterów po 14 tabletek każdy).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD
86A Bulgaria blvd., floor 1
1680 Sofia, Bułgaria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO