

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ulipristal Acetate Gedeon Richter, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 5 mg octanu uliprystalu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „ES5” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych, przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i (lub) leczenie chirurgiczne są nieodpowiednie lub nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ulipristal Acetate Gedeon Richter 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 przypadku wystąpienia 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 powinien poinstruować pacjentkę o konieczności okresowego przerywania leczenia.

Przeprowadzono badania nad leczeniem przerywanym, powtarzanym, 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 wznowić zwykły schemat dawkowania.

Specjalne 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 ścisłego monitorowania pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy 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

Stosowanie doustne. Tabletki 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, domaciczych 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 cyklu 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 ścisłego monitorowania pacjenta (patrz punkt 4.2).

Uszkodzenie wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia i niewydolności wątroby, niektóre wymagające przeszczepu 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 (górna granica 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, żółtostępnienie, żółtaczka), należy przerwać leczenie, 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 ściśle 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, ryfabutyna, 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwość wpływu innych produktów leczniczych 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 ochotniczkom 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 razy, co odpowiada około 10-krotnemu zmniejszeniu ekspozycji na octan uliprystalu. Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, 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, wkładki 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, poziom płodności związany z przyjmowaniem wielokrotnych dawek octanu uliprystalu nie został jednak 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 skutek 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 (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane podczas 1 cyklu leczenia				
	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 oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				krwawienia z 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	łyśnienie** sucha skóra nadmierne pocenie się		Obrzęk naczynio-ruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśniowo-szkieletowy	bóle pleców		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie 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 międzymiesiączkowe wydzielina z dróg rodnych dyskomfort piersi	pęknięcie torbieli jajnika* obrzęk piersi	
Zaburzenia ogólne i		zmęczenie	opuchlizna		

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane podczas 1 cyklu leczenia				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
stany w miejscu podania			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 częstotliwość działań niepożądanych była mniejsza w kolejnym cyklu leczenia niż podczas pierwszego, a każde działanie niepożądane występowało rzadziej lub z taką samą częstotliwością (oprócz niestrawności, która została sklasyfikowana jako „niezbyt często” podczas 3 cyklu leczenia w przypadku jednego pacjenta).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność wątroby

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności wątroby. W nielicznych przypadkach konieczne było przeszczepienie wątroby. Częstość występowania niewydolności wątroby i czynniki ryzyka nie są znane.

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 „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”, 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 leuporeliną. 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 torbieli 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 „Zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego” (ang. „Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”, 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 estrogenów (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 dobową octanu uliprystalu wynosząca 5 mg powoduje u większości pacjentek zahamowanie owulacji, co warunkuje utrzymanie poziomu progesteronu o wartości około 0,3 ng/ml.

Dawka dobową 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), natomiast 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 (na podstawie badania 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 N=48	Octan uliprystalu 5 mg/dobę N=95	Octan uliprystalu 10 mg/dobę N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ miesiąc N=93	Octan uliprystalu 5 mg/dobę N=93	Octan uliprystalu 10 mg/dobę N=95
Krwawienie miesiączkowe						
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 miesiączkowe 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 miesiączkowym 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.

Badanie 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 częstotliwość 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 Ulipristal Acetate Gedeon Richter 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} (mediany 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 są wydzielane do mleka przy średnim stosunku AUC_t 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 wydalone 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).

Specjalne 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 produktu leczniczego Ulipristal Acetate Gedeon Richter 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 przedstawiają szczególnego ryzyka dla ludzi.

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

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroscarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PE/PVDC lub Aluminium/PVC/PVDC.
Opakowanie zawiera 28, 30 i 84 tabletki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1309/001
EU/1/18/1309/002
EU/1/18/1309/003
EU/1/18/1309/004
EU/1/18/1309/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

((DD/MM/RRRR))

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francja

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego w każdym z Państw Członkowskich, podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni zawartość i format materiałów edukacyjnych z krajowymi, kompetentnymi władzami.

Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni, w chwili wprowadzenia produktu i później, że wszyscy lekarze przepisujący lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter i patolodzy oceniający próbki pochodzące od pacjentów leczonych lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter, a także pacjentki leczone lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter otrzymają materiały edukacyjne.

Materiały edukacyjne będą składały się z następujących elementów:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących lek (ginekologów), zawierające:
 - List przewodni
 - Charakterystykę produktu leczniczego
 - Poradnik dla lekarza, dotyczący przepisywania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter
- Materiały edukacyjne dla patologów, zawierające:
 - Poradnik dla patologów
 - Pamięć przenośną USB lub CD ROM z obrazami próbek cyfrowych (cyfrowa biblioteka z obrazami o wysokiej rozdzielczości)
 - Charakterystykę produktu leczniczego
- Materiały edukacyjne dla pacjentek, zawierające:
 - Kartę ostrzegawczą dla pacjentki

Materiały edukacyjne będą zawierały następujące, kluczowe elementy:

Wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania

- lekarz prowadzący powinien wraz z pacjentką posłużyć się założeniami medycyny opartej na dowodach i ocenić ryzyko oraz korzyści związane z dostępnymi możliwościami leczenia, aby umożliwić pacjentkom podjęcie świadomej decyzji.
- w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności wątroby. W niewielu tych przypadkach wymagane było przeszczepienie wątroby. Częstość występowania niewydolności wątroby i czynniki ryzyka u pacjentek są nieznane.
- wymagane jest przeprowadzenie wyjściowych badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym nowym cyklem leczenia.
- pacjentki, u których poziom transaminazy alaninowej (ALT) lub transaminazy asparaginianowej (AST) przekracza $> 2 \times \text{GGN}$ (izolowane lub z bilirubiną $> 2 \times \text{GGN}$) nie powinny być leczone tym lekiem.
- czynność wątroby należy monitorować co miesiąc podczas dwóch pierwszych cykli leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- leczenie należy przerwać, jeśli poziom ALT lub AST wzrośnie do $> 3 \times \text{GGN}$.
- jeśli podczas leczenia u pacjentki wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby, należy przerwać leczenie, natychmiast zbadać pacjentkę oraz przeprowadzić badanie czynności wątroby.
- dodatkowo badania czynności wątroby należy przeprowadzić w ciągu 2–4 tygodni po zakończeniu leczenia.
- szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia stanów pogrubienia endometrium.
- informacje przypominające wpływ octanu ulipristalu na endometrium.
- konieczność poinformowania patologa, że pacjentki były leczone lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter, w przypadku, gdy próbki z biopsji / operacji chirurgicznej mają być wysłane do analizy.
- wskazanie,
- dawkowanie: tabletka 5 mg przyjmowana raz na dobę w ciągu cyklu leczenia trwającego do 3 miesięcy każdy. Cykle leczenia powinny być rozpoczynane wyłącznie w przypadku wystąpienia 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 powinien poinstruować pacjentkę o konieczności okresowego przerywania leczenia.
- przeciwwskazania obejmujące ciążę i karmienie piersią, krwawienie z dróg rodnych o nieznanym etiologii lub z powodów innych niż mięśniaki macicy oraz nowotwory macicy, szyjki macicy, jajników bądź piersi, a także istniejące zaburzenia czynności wątroby.
- brak danych dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do endometrium w przypadku ciągłego leczenia przez okres dłuższy niż 3 miesiące.

- konieczność zbadania zgodnie z normalną praktyką kliniczną utrzymywanie się pogrubienia endometrium po przerwaniu leczenia i powrotu menstruacji, aby wykluczyć inne stany, które mogą być przyczyną.
- zalecenie okresowego kontrolowania endometrium w przypadku powtarzanego leczenia przerywanego. Obejmuje ono przeprowadzenie corocznego badania ultrasonograficznego 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 należy przeprowadzić badania, w tym biopsję endometrium w celu wykluczenia innych chorób podstawowych, w tym nowotworu endometrium.

Materiały edukacyjne dla patologów

- kluczowe skutki działania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter na zmiany w endometrium związane z modulatorem receptora progesteronu (PAEC, ang. Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes) i jak różnią się one od tych wynikających z nieskompensowanego działania estrogenu.
- diagnoza różnicowa pomiędzy PAEC, nieskompensowanym działaniem estrogenu i hiperplazją endometrium.

Karta ostrzegawcza dla pacjentki

- poinformowanie pacjentek o ryzyku uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Należy wyjaśnić i doprecyzować, że w niewielu przypadkach wymagane było przeszczepienie wątroby.
- poinformowanie pacjentek o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego o wszelkich istniejących zaburzeniach czynności wątroby.
- poinformowanie pacjentek, aby nie przyjmowały leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter w przypadku zaburzeń czynności wątroby.
- poinformowanie pacjentek o konieczności monitorowania czynności wątroby przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, co miesiąc w trakcie leczenia i w ciągu kilku tygodni po zakończeniu leczenia.
- poinformowanie pacjentek o objawach przedmiotowych i podmiotowych możliwego uszkodzenia wątroby, aby w odpowiednim momencie były w stanie rozpoznać sytuację, w których należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ulipristal Acetate Gedeon Richter, 5mg, tabletki
Octan uliprystalu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 5 mg octanu uliprystalu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek
30 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1309/001 28 tabletek
EU/1/18/1309/002 84 tabletki
EU/1/18/1309/003 30 tabletek
EU/1/18/1309/004 28 tabletek
EU/1/18/1309/005 84 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ulipristal Acetate Gedeon Richter

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ulipristal Acetate Gedeon Richter, 5 mg, tabletki
Octan uliprystalu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gedeon Richter

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULIPRISTAL ACETATE GEDEON RICHTER, TABLETKI, 5 mg

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTKI

CO NALEŻY WIEDZIEĆ PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU?

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jednym z potencjalnych działań niepożądanych jest ciężkie uszkodzenie wątroby. Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby u kobiet stosujących lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter; w niektórych z tych przypadków konieczne było przeszczepienie wątroby.

Ta karta ostrzegawcza zawiera informacje dotyczące badań krwi, jakie należy wykonywać w trakcie leczenia. Informuje też, co należy robić, jeśli wystąpią działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie należy przyjmować leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter, jeśli u pacjentki występują zaburzenia czynności wątroby. Należy poinformować lekarza o znanych zaburzeniach czynności wątroby lub o swoich wątpliwościach dotyczących stanu tego narządu.

CO NALEŻY ZROBIĆ PRZED ROZPOCZĘCIEM, W TRAKCIE I PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA?

Należy regularnie wykonywać badania krwi

Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia konieczne będzie wykonanie badań krwi, aby dowiedzieć się, jaki jest stan wątroby. W zależności od wyników badań lekarz zdecyduje, czy leczenie za pomocą leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter będzie odpowiednie dla danej pacjentki.

W trakcie leczenia lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter lekarz będzie regularnie zlecał badania krwi, aby monitorować czynność wątroby. Badania te należy wykonywać co miesiąc, a także kilka tygodni po zakończeniu cyklu leczenia (patrz harmonogram badań poniżej). Wyniki badań stanowią dla lekarza informację dotyczącą czynności wątroby pacjentki i są niezbędnym elementem monitorowania jej stanu zdrowia podczas leczenia.

PONIŻSZA TABELA POMAGA ŚLEDZIĆ HARMONOGRAM BADAŃ KRWI:

	DATA
1. BADANIE (przed rozpoczęciem leczenia)	
Początek leczenia	
2. BADANIE (4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia)	
3. BADANIE (8 tygodni po rozpoczęciu leczenia)	
4. BADANIE (12 tygodni po rozpoczęciu leczenia)	
5. BADANIE (2–4 tygodnie po zakończeniu leczenia lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter)	

OBJAWY PRZEDMIOTOWE I PODMIOTOWE MOŻLIWYCH ZABURZEŃ CZYNNOŚCI WĄTROBY

Należy przerwać leczenie i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych:

- uczucie zmęczenia, wycieńczenia
- zażółcenie skóry i (lub) oczu
- ciemny kolor moczu
- ból w górnej prawej części brzucha
- swędzenie
- mdłości (nudności)
- wymioty.

Lekarz powinien natychmiast skontrolować czynność wątroby i zdecydować, czy pacjentka może kontynuować leczenie.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ulipristal Acetate Gedeon Richter, 5 mg, tabletki

Octan uliprystalu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter
3. Jak przyjmować lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter i w jakim celu się go stosuje

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter zawiera substancję czynną octan uliprystalu. Stosuje się go w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy (powszechnie zwanych jako włókniaki, włókniakomięśniaki), które są niezłośliwymi zmianami nowotworowymi macicy. Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter stosuje się u kobiet dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) zanim osiągną menopauzę.

U niektórych kobiet mięśniaki macicy mogą powodować obfite miesiączki (okres), bóle miednicowe (uczucie dyskomfortu w brzuchu) i wywierać nacisk na inne narządy.

Lek działa przez modyfikowanie aktywności progesteronu, czyli hormonu naturalnie występującego w organizmie. Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter stosuje się w celu długotrwałego leczenia mięśniaków, w celu zmniejszenia ich wielkości, zatrzymania lub ograniczenia krwawień oraz zwiększenia ilości krwinek czerwonych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Należy pamiętać, że w okresie przyjmowania leku i w ciągu kilku tygodni po zakończeniu leczenia u większości kobiet nie występuje krwawienie miesiączkowe (okres).

Kiedy nie przyjmować leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter

- jeśli pacjentka ma uczulenie na octan uliprystalu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjentki występuje zaburzenie czynności wątroby.
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.
- jeśli u pacjentki występują krwawienia z pochwy inne niż związane z mięśniakami macicy.
- jeśli u pacjentki występuje rak macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter przeprowadzone zostaną badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. W zależności od wyniku tych badań lekarz zdecyduje, czy leczenie lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter jest dla pacjentki odpowiednie. Badania te będą powtarzane co miesiąc przez pierwsze 2 cykle leczenia. Podczas kolejnych cykli leczenia czynność wątroby będzie kontrolowana przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu leczenia i w przypadku, gdy wystąpią jakiegokolwiek objawy opisane poniżej. Dodatkowo po upływie 2–4 tygodni od zakończenia leczenia należy przeprowadzić kolejną kontrolę parametrów czynności wątroby. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe związane z zaburzeniami wątroby, takie jak wymioty lub nudności, silne zmęczenie, żółtaczka (żółte zabarwienie oczu lub skóry), ciemny mocz, swędzenie lub ból w górnej części brzucha, należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem, który skontroluje czynność wątroby i zdecyduje, czy leczenie można kontynuować.
- W przypadku jednoczesnego przyjmowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (na przykład tabletki antykoncepcyjne) (patrz punkt „Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter a inne leki”). Stosując lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter, należy stosować alternatywne i skuteczne mechaniczne metody antykoncepcji, na przykład prezerwatywa.
- W przypadku chorób wątroby lub nerek, przed rozpoczęciem stosowania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.
- W przypadku ciężkiej astmy stosowanie leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter może nie być odpowiednie. Należy to przedyskutować z lekarzem.

Leczenie za pomocą leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter zwykle powoduje znaczną redukcję lub może całkowicie zatrzymać krwawienie miesięczne (okres) w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. W przypadku utrzymywania się nadmiernego krwawienia należy poinformować lekarza.

Miesiączka powinna powrócić w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia za pomocą leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter.

Z powodu przyjmowania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter wyściółka macicy może ulec pogrubieniu lub zmianom. Po zakończeniu leczenia zmiany te ustępują, a miesiączka powraca.

Dzieci i młodzież

Leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter nie powinny przyjmować dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania octanu uliprystalu w tej grupie wiekowej nie zostały ustalone.

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków, należy poinformować lekarza lub farmaceutę, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter lub też lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter może wpływać na ich działanie:

- niektóre leki stosowane w leczeniu chorób serca, np. digoksyna.
- niektóre leki stosowane w zapobieganiu udarowi i tworzenia się skrzepów krwi, np. eteksylan dabigatranu.
- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki, np. fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, karbamazepina, okskarbazepina, prymidon.
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, np. rytonawir, efawirenz, newirapina.
- leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. ryfampicyna, telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, ryfabutyna.
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, np. ketokonazol (za wyjątkiem szamponu), itraconazol.
- produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane w depresji i lęku.

- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (np. nefazodon).
- niektóre leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego (np. werapamil).

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter może obniżać skuteczność niektórych hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Dodatkowo, hormonalne środki antykoncepcyjne i progestageny (np. noretindron lub lewonorgestrel) mogą także obniżać skuteczność leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter. Dlatego też nie zaleca się stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych i w okresie przyjmowania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter należy stosować skuteczną mechaniczną metodę antykoncepcyjną, jak na przykład prezerwatywa.

Ulipristal Acetate Gedeon Richter z jedzeniem i piciem

Podczas przyjmowania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter nie należy przyjmować w okresie ciąży. Stosowanie leczenia w okresie ciąży może wpłynąć na jej przebieg (nie wiadomo, czy lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter nie zaszkodzi dziecku lub nie spowoduje poronienia). W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia za pomocą leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter, należy natychmiast zaprzestać przyjmowania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter może obniżać skuteczność niektórych hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt „Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter a inne leki”).
Ulipristal Acetate Gedeon Richter przenika do mleka kobiecego. Dlatego podczas przyjmowania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter może powodować zawroty głowy o łagodnym nasileniu (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Jeśli wystąpią te objawy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletka 5 mg raz na dobę przez cykle leczenia trwające do 3 miesięcy każdy. W przypadku zalecenia kilku cykli 3-miesięcznego leczenia lekiem Ulipristal Acetate Gedeon Richter należy rozpocząć każdy cykl możliwie jak najszybciej podczas drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.

Stosowanie leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter należy zawsze rozpoczynać w ciągu pierwszego tygodnia miesiączki.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą i można przyjmować ją (je) niezależnie od posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Doświadczenia dotyczące jednokrotnego przyjęcia kilku dawek leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter są ograniczone. Brak zgłoszeń dotyczących ciężkich, szkodliwych skutków po jednoczesnym przyjęciu kilku dawek leku. Tym niemniej w przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter

W przypadku pominięcia dawki leku o mniej niż 12 godzin należy przyjąć ją tak szybko jak jest to możliwe. W przypadku pominięcia dawki o ponad 12 godzin należy pominąć zapomnianą tabletkę i

przyjąć tylko jedną tabletkę, o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter należy przyjmować codziennie podczas cykli leczenia trwających do 3 miesięcy w sposób ciągły. Podczas każdego cyklu leczenia nie należy przerywać przyjmowania tabletek bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, nawet w przypadku poprawy samopoczucia, gdyż objawy mogą wystąpić w późniejszym czasie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Ulipristal Acetate Gedeon Richter i natychmiast skontaktować się z lekarzem, w przypadku wystąpienia jakichkolwiek z poniższych objawów:

- opuchlizna twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, pokrzywka i trudności w oddychaniu. Są to możliwe objawy obrzęku naczynioruchowego (częstość nieznana).
- nudności lub wymioty, silne zmęczenie, żółtaczka (żółte zabarwienie oczu lub skóry), ciemna barwa moczu, swędzenie lub ból w górnej części brzucha. Mogą to być objawy uszkodzenia wątroby (częstość nieznana), które w nielicznych przypadkach doprowadziły do konieczności przeszczepienia wątroby. Patrz także punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób) działania niepożądane:

- zmniejszenie lub całkowite zahamowanie krwawienia (brak miesiączki);
- pogrubienie wyściółki macicy (pogrubienie endometrium).

Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 z 10 osób) działania niepożądane:

- bóle głowy;
- uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia błędnikowego);
- bóle brzucha, nudności (mdłości);
- trądzik;
- bóle mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy);
- torbiel wypełniona płynem w obrębie jajników (torbiel jajnika), tkliwość i (lub) ból piersi, ból w okolicy podbrzusza (miednicowy), uderzenia gorąca;
- zmęczenie (uczucie zmęczenia);
- wzrost masy ciała.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 z 100 osób) działania niepożądane:

- alergia na lek;
- niepokój;
- wahania nastroju;
- zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego;
- suchość w ustach, zaparcia;
- wypadanie włosów, sucha skóra, zwiększona potliwość;
- bóle pleców;
- nietrzymanie moczu;
- krwawienia z macicy, wydzielina z pochwy, niespodziewane krwawienie z pochwy;
- dyskomfort piersi;
- opuchlizna z powodu zatrzymania płynów (obrzęk);
- uczucie skrajnego zmęczenia (osłabienie);
- wzrost poziomu cholesterolu we krwi obserwowany w badaniach krwi, wzrost stężenia tłuszczów (triglicerydów) we krwi obserwowany w badaniach krwi.

Rzadkie (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 z 1 000 osób) działania niepożądane:

- krwawienie z nosa;
- niestrawność, wzdęcia;
- pęknięcie torbieli wypełnionej płynem w obrębie jajników (torbiel jajnika);
- obrzęk piersi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter

- Substancją czynną leku jest octan uliprystalu. Każda tabletkę zawiera 5 mg octanu uliprystalu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, kroscarmeloza sodowa, talk oraz magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter i co zawiera opakowanie

Lek Ulipristal Acetate Gedeon Richter to biała, prawie biała, okrągła tabletkę o zaokrąglonych brzegach o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „ES5” po jednej stronie.

Lek ten jest dostępny w blistrach Aluminium/PVC/PE/PVDC, w opakowaniach zawierających 28, 30 i 84 tabletkę lub blistrach Aluminium/PVC/PVDC, w opakowaniach zawierających 28 i 84 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Cenexi
17 rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francja

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu