

Sp. zn. sukls160560/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ulimyo 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ulipristali acetat 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje monohydrát laktózy 118 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 7 mm, na jedné straně vyraženo "149", na druhé „LP“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulipristal-acetát je indikován k jednomu léčebnému cyklu v rámci předoperační léčby středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku.

Ulipristal-acetát je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku, u kterých není vhodnější chirurgický zákrok.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ulimyo má být zahájena a monitorována lékaři se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou děložních myomů.

Dávkování

Léčba probíhá v cyklech. V každém cyklu, který trvá až 3 měsíce, se užívá jedna 5mg tableta jedenkrát denně. Tablety je možné užít společně s jídlem nebo bez jídla.

Léčba má být zahájena pouze s nástupem menstruace:

- První léčebný cyklus má začít během prvního týdne menstruace.

- Opakované léčebné cykly mají začít nejdříve během prvního týdne druhého menstruačního krvácení po dokončení předchozího léčebného cyklu.

Ošetřující lékař má pacientce vysvětlit nutnost dodržení přestávky mezi léčebnými cykly.

Opakovaná intermitentní léčba byla studována až ve 4 oddělených léčebných cyklech.

Pokud pacientka vynechá dávku, má užít ulipristal-acetát co nejdříve. Pokud by byla doba vynechání delší než 12 hodin, nemá pacientka vynechanou dávku užít, a dále má jednoduše pokračovat podle obvyklého plánu užívání následující dávkou.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje úprava dávkování. Vzhledem k absenci specifických studií se nedoporučuje podávat ulipristal-acetát pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití ulipristal-acetátu u pediatrické populace. Bezpečnost a účinnost ulipristal-acetátu byly stanoveny jen u žen starších 18 let.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety je nutné zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství a kojení.
- Genitální krvácení neznámého původu nebo z jiného důvodu, než jsou děložní myomy.
- Maligní tumory dělohy, děložního hrdla, vaječníků nebo prsů.
- Již existující porucha jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ulipristal-acetát má být předepsán pouze po pečlivém stanovení diagnózy. Před zahájením léčby je třeba vyloučit těhotenství. Pokud existuje podezření na těhotenství, je před zahájením nového léčebného cyklu zapotřebí provést těhotenský test.

Antikoncepce

Současné užívání tablet obsahujících pouze progestagen, použití nitroděložního tělíska s uvolňováním progestagenu nebo kombinované perorální antikoncepce se nedoporučuje (viz bod 4.5). I když většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, doporučuje se používat v průběhu léčby nehormonální antikoncepční metodu.

Změny endometria

Ulipristal-acetát má specifické farmakodynamické účinky na endometrium:

U pacientek léčených ulipristal-acetátem mohou být pozorovány histologické změny endometria. Tyto změny jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Tyto histologické změny jsou označovány jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC) a nemají být zaměněny za hyperplazii endometria (viz body 4.8 a 5.1).

Navíc může během léčby dojít k reverzibilnímu ztluštění endometria.

V případě opakované intermitentní léčby se doporučuje pravidelné monitorování endometria. To zahrnuje každoroční vyšetření ultrazvukem po obnovení menstruace během období bez léčby.

Pokud je zaznamenáno ztlustění endometria, které po obnovení menstruačního cyklu během období bez léčby nebo 3 měsíce po ukončení léčebných cyklů přetrvává, a/nebo je zaznamenána změna charakteru krvácení (viz část „Charakter krvácení“ níže), je třeba provést vyšetření zahrnující biopsii endometria, aby se vyloučily jiné příčiny tohoto stavu včetně malignity endometria.

Případnou hyperplazii (bez atypických znaků) se doporučuje monitorovat v souladu s obvyklou klinickou praxí (např. následná kontrola po 3 měsících). V případě atypické hyperplazie se provedou vyšetření a ošetření dle obvyklé klinické praxe.

Žádný z léčebných cyklů nesmí být delší než 3 měsíce, protože není známo riziko nežádoucího vlivu na endometrium při pokračování v léčbě bez přerušení.

Charakter krvácení

Pacientky mají být informovány, že při léčbě ulipristal-acetátem obvykle dochází během prvních 10 dní k významně nižší ztrátě krve při menstruaci nebo k amenoree. Pokud by přetrvávalo nadměrné krvácení, mají pacientky informovat svého lékaře. Menstruační krvácení se obvykle obnoví do 4 týdnů od ukončení každého léčebného cyklu.

Pokud během opakované intermitentní léčby dojde po počátečním zeslabení krvácení nebo amenoree ke změně charakteru krvácení (přetrvávající změněné nebo neočekávané krvácení, jako je intermenstruační krvácení), mají být vyloučeny vyšetřením endometria (včetně biopsie endometria) jiné příčiny tohoto stavu, včetně malignity endometria.

Opakovaná intermitentní léčba byla studována až ve 4 oddělených léčebných cyklech.

Porucha funkce ledvin

Neočekává se, že by při poruše funkce ledvin došlo k významné změně vylučování ulipristal-acetátu. Vzhledem k absenci specifických studií se nedoporučuje podávat ulipristal-acetát pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin, pokud nejsou pečlivě sledovány (viz bod 4.2).

Poškození jater

Během sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy poškození a selhání jater (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby je třeba provést funkční jaterní testy. Pokud hladiny aminotransferáz (alaninaminotransaminázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST)) přesáhnou 2x ULN (samostatný výskyt nebo v kombinaci s hladinou bilirubinu >2x ULN), není možné zahájit léčbu.

V průběhu léčby se po dobu prvních 2 léčebných cyklů jaterní testy provádějí jednou měsíčně.

V dalších léčebných cyklech se funkce jater kontroluje znovu před každým novým léčebným cyklem a také tehdy, je-li to klinicky indikováno.

Pokud pacientka během léčby vykazuje známky nebo příznaky odpovídající jaternímu poškození (únava, astenie, nauzea, zvracení, bolest v pravém hypochondriu, anorexie, ikterus), má být léčba zastavena, pacientka má být okamžitě vyšetřena a mají být provedeny funkční jaterní testy.

Pacientky, u kterých dojde během léčby ke zvýšení hodnot aminotransferáz (ALT nebo AST) na více než trojnásobek horní hranice normy, mají ukončit léčbu a mají být pečlivě sledovány.

Jaterní testy se také provádějí po 2–4 týdnech od ukončení léčby.

Souběžná léčba

Současné podávání středně silných (např. erythromycin, grapefruitová šťáva, verapamil) nebo silných (např. ketokonazol, ritonavir, nefazodon, itraconazol, telithromycin, klarithromycin) inhibitorů CYP3A4 a ulipristal-acetátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Nedoporučuje se současné užívání ulipristal-acetátu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, primidon, třezalka tečkovaná, efavirenz, nevirapin, dlouhodobé užívání ritonaviru) (viz bod 4.5).

Pacientky s astmatem

Nedoporučuje se použití u pacientek se silným astmatem nedostatečně kontrolovaným perorálními glukokortikoidy.

Pomocné látky

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na ulipristal-acetát:

Hormonální antikoncepce

Ulipristal-acetát má steroidní strukturu a působí jako selektivní modulátor progesteronového receptoru s převážně inhibičními účinky na progesteronový receptor. V důsledku toho mohou hormonální antikoncepce a progestageny snížit účinek ulipristal-acetátu kompetitivním působením na progesteronový receptor. Nedoporučuje se proto současné podávání léčivých přípravků s obsahem progestagenu (viz body 4.4 a 4.6).

Inhibitory CYP3A4

Po podání středně silného inhibitoru cytochromu CYP3A4 erythromycin-propionátu (500 mg dvakrát denně po dobu 9 dní) zdravým dobrovolnicím se hodnota C_{max} ulipristal-acetátu zvýšila 1,2krát a hodnota AUC 2,9krát. Hodnota AUC aktivního metabolitu ulipristal-acetátu se zvýšila 1,5krát a hodnota C_{max} aktivního metabolitu se snížila (0,52krát).

Po podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu (400 mg jednou denně po dobu 7 dní) zdravým dobrovolnicím došlo ke dvojnásobnému zvýšení hodnoty C_{max} a 5,9násobnému zvýšení hodnoty AUC ulipristal-acetátu; hodnota AUC aktivního metabolitu ulipristal-acetátu se zvýšila 2,4krát, zatímco hodnota C_{max} aktivního metabolitu se snížila (0,53krát).

U pacientek, kterým jsou podávány současně s ulipristal-acetátem slabé inhibitory CYP3A4, není nutná žádná úprava dávkování. Současné podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 a ulipristal-acetátu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Induktory CYP3A4

Podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (300 mg dvakrát denně po dobu 9 dní) zdravým dobrovolnicím významně snížilo hodnoty C_{max} a AUC ulipristal-acetátu a jeho aktivního metabolitu o 90 % nebo více a 2,2krát snížilo poločas ulipristal-acetátu, což odpovídá přibližně 10násobnému snížení expozice ulipristal-acetátu. Současné užívání ulipristal-acetátu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital,

primidon, třezalka tečkovaná, efavirenz, nevirapin, dlouhodobé užívání ritonaviru) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivňující hodnotu pH v žaludku

Podávání ulipristal-acetátu (10mg tablety) společně s inhibitorem protonové pumpy esomeprazolem (20 mg denně po dobu 6 dní) mělo za následek přibližně o 65 % nižší střední hodnotu C_{max} , zpoždění hodnoty t_{max} (ze střední hodnoty 0,75 h na 1,0 h) a o 13 % vyšší střední hodnotu AUC. Tento účinek léčivých přípravků, které zvyšují hodnotu pH v žaludku, by neměl mít klinický význam pro denní podávání tablet s obsahem ulipristal-acetátu.

Možné účinky ulipristal-acetátu na jiné léčivé přípravky:

Hormonální antikoncepce

Ulipristal-acetát může zasahovat do působení hormonálních antikoncepčních přípravků (obsahujících jen progestagen, tělísek uvolňujících progestagen nebo kombinovaných perorálních antikoncepčních tablet) a progestagenu podávaného z jiných důvodů. Proto se nedoporučuje současné podávání léčivých přípravků s obsahem progestagenu (viz body 4.4 a 4.6). Léčivé přípravky obsahující progestagen nemají být užívány po dobu 12 dní po ukončení léčby ulipristal-acetátem.

Substráty P-gp

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát může být inhibitorem P-gp při klinicky významných koncentracích ve stěně gastrointestinálního traktu během absorpce.

Současné podávání ulipristal-acetátu a substrátu P-gp nebylo studováno a nelze vyloučit případné interakce. Výsledky *in vivo* prokázaly, že ulipristal-acetát (podávaný jako jedna 10mg tableta) hodinu a půl před podáním substrátu P-gp fexofenadinu (60mg) nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku fexofenadinu. Proto se doporučuje podávat ulipristal-acetát a substráty P-gp (např. dabigatran-etexilát, digoxin, fexofenadin) s minimálním rozestupem 1,5 hodiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen

Je pravděpodobné, že ulipristal-acetát bude nežádoucím způsobem interagovat s tabletami obsahujícími pouze progestagen, tělískem uvolňujícím progestagen nebo s kombinovanými perorálními antikoncepčními tabletami. Proto se současné užívání nedoporučuje. I když většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, doporučuje se používat v průběhu léčby nehormonální antikoncepční metodu (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Podávání ulipristal-acetátu je během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

K dispozici nejsou žádné nebo jen omezené údaje týkající se užívání ulipristal-acetátu v těhotenství.

I když nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál, nejsou k dispozici dostatečné údaje ze studií na zvířatech týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Kojení

Dostupné toxikologické údaje ze studií na zvířatech ukazují na vylučování ulipristal-acetátu do mléka (podrobnosti jsou uvedeny v bodě 5.3). Ulipristal-acetát se vylučuje do mateřského mléka. Účinek na novorozence/kojence nebyl studován. Riziko u novorozenců/kojenců nelze vyloučit. Ulipristal-acetát je kontraindikován v období kojení (viz body 4.3 a 5.2).

Fertilita

Většina žen užívajících léčebné dávky ulipristal-acetátu nemá ovulaci, úroveň fertility při opakovaném podávání ulipristal-acetátu však nebyla zjišťována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ulipristal-acetát může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože po užití ulipristal-acetátu byly pozorovány lehké závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost ulipristal-acetátu byla hodnocena u 1053 žen s děložními myomy léčenými 5 mg nebo 10 mg ulipristal-acetátu ve studii fáze III. Nejčastěji byla při klinických zkouškách zjištěna amenorea (79,2 %), což bylo u pacientek považováno za žádoucí výsledek (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byly návaly horka. Velká většina nežádoucích účinků měla mírný nebo středně těžký průběh

(95,0 %), nevedla k přerušení užívání léčivého přípravku (98,0 %) a odezněla spontánně.

Z počtu 1053 žen byla bezpečnost opakovaných oddělených léčebných cyklů (každý po dobu 3 měsíců) hodnocena u 551 žen s děložními myomy (fibroidy) léčenými 5 nebo 10 mg ulipristal-acetátu ve dvou studiích fáze III (zahrnujících 446 žen podstupujících čtyři oddělené léčebné cykly, z čehož 53 podstoupilo osm cyklů s intermitentní léčbou) a prokázala stejný bezpečnostní profil, jaký byl pozorován u jednoho léčebného cyklu.

Seznam nežádoucích účinků

Na základě sloučených dat ze čtyř studií fáze III u pacientek s děložními myomy léčených po dobu 3 měsíců byly pozorovány následující nežádoucí účinky. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence výskytu a třídy orgánových systémů. V každé skupině frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí se snižující se závažností. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky během léčebného cyklu 1				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známa
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita na lék*		
Psychiatrické poruchy			Úzkost Emoční poruchy		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy*	Závrať		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Epistaxe	
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Nauzea	Sucho v ústech Obstipace	Dyspepsie Flatulence	
Poruchy jater a žlučových cest					Jaterní selhání
Poruchy kůže a		Akné	Alopecie**		Angioedém

podkožní tkáň			Suchá kůže Nadměrné pocení		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Muskuloskeletální bolest	Bolest zad		
Poruchy ledvin a močových cest			Inkontinence		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea Ztluštění endometria*	Návaly horka* Bolest v oblasti pánve Ovariální cysty* Citlivost/bolestivost prsů	Děložní krvácení* Metroragie Výtok z genitálu Diskomfort prsů	Ruptura ovariální cysty* Otok prsů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Edém Astenie		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina triacylglycerolů v krvi		

* viz část Popis vybraných nežádoucích účinků

** Doslovný termín mírného vypadávání vlasů byl zahrnut pod termín „alopecie“.

Při srovnání opakovaných léčebných cyklů byla celková frekvence nežádoucích účinků nižší v následných léčebných cyklech než v prvním cyklu a každý nežádoucí účinek se vyskytoval méně často nebo stejně často (s výjimkou dyspepsie, která byla na základě výskytu u jedné pacientky v léčebném cyklu 3 klasifikována jako méně častá).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ztluštění endometria

U 10-15 % patientek bylo při užívání ulipristal-acetátu na konci prvního 3měsíčního léčebného cyklu pozorováno ztluštění endometria (na konci léčby >16 mm pomocí ultrazvuku nebo magnetické rezonance). V následných léčebných cyklech bylo ztluštění endometria pozorováno méně často (4,9 % a 3,5 % patientek na konci druhého, resp. čtvrtého léčebného cyklu). Po ukončení léčby a obnovení menstruačního krvácení dochází k ústupu ztluštění endometria.

Reverzibilní změny endometria jsou označovány jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC) a liší se od hyperplazie endometria. Při odesílání vzorků po hysterektomii nebo biopsii endometria k histologickému vyšetření má být patolog informován, že pacientka užívala ulipristal-acetát (viz body 4.4 a 5.1).

Návaly horka

Návaly horka byly pozorovány u 8,1 % patientek, ale hodnoty u různých klinických hodnocení se lišily. Ve studii kontrolované aktivním komparátorem se vyskytovaly u 24 % patientek (středně závažné nebo závažné projevy v 10,5 %) léčených ulipristal-acetátem a u 60,4 % (středně závažné nebo závažné projevy ve 39,6 %) u patientek léčených leuprorelinem. V placebem kontrolované studii byl výskyt návalů horka 1,0 % u ulipristal-acetátu a 0 % u placeba. Při prvním 3měsíčním léčebném cyklu ve dvou dlouhodobých studiích fáze III byla frekvence návalů horka u ulipristal-acetátu 5,3 % a 5,8 %.

Hypersenzitivita na lék

Symptomy hypersenzitivity na lék jako například generalizovaný edém, pruritus, vyrážka, otok obličeje nebo kopřivka byly pozorovány u 0,4 % pacientek ve studiích fáze III.

Bolest hlavy

Mírná nebo středně silná bolest hlavy byla pozorována u 5,8 % pacientek.

Ovariální cysty

Funkční ovariální cysty byly pozorovány během léčby a po léčbě u 1,0 % pacientek a ve většině případů spontánně odezněly po několika týdnech.

Děložní krvácení

Pacientky se silným menstruačním krvácením v důsledku děložních myomů jsou ohroženy nadměrným krvácením, které může vyžadovat chirurgický zásah. Bylo pozorováno několik takových případů v průběhu léčby ulipristal-acetátem nebo 2-3 měsíce po ukončení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním ulipristal-acetátem jsou omezené.

Omezenému počtu subjektů byly podány jednotlivé dávky až do 200 mg a denní dávky 50 mg po 10 po sobě následujících dní a nebyly hlášeny žádné těžké ani závažné nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, modulátory progesteronového receptoru.

ATC kód: G03XB02.

Ulipristal-acetát je perorálně aktivní syntetický selektivní modulátor progesteronového receptoru charakterizovaný tkáňově specifickým částečným antagonistickým progesteronovým účinkem.

Mechanismus účinku

Ulipristal-acetát má přímý účinek na endometrium.

Ulipristal-acetát působí přímo na myomy a zmenšuje jejich velikost inhibicí buněčné proliferace a indukci apoptózy.

Farmakodynamické účinky

Endometrium

Při zahájení denního podávání dávky 5 mg v průběhu menstruačního cyklu proběhne u většiny subjektů (včetně pacientek s myomem) první menstruace, ale znovu menstruovat budou až

po ukončení léčby. Po ukončení léčby ulipristal-acetátem se menstruační cykly obvykle obnoví v průběhu 4 týdnů.

Výsledkem přímého účinku na endometrium jsou skupinově specifické histologické změny označované jako změny endometria související s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC). Obvykle jsou histologicky zjištěny neaktivní a slabě proliferující epitelové buňky spojené s asymetrií růstu stromální a epitelové složky, vedoucí k vyčnívajícím cysticky dilatovaným žlázám s kombinací estrogenových (mitotických) a progestinových (sekrečních) epiteliálních účinků. Takový obraz byl pozorován přibližně u 60 % pacientek léčených ulipristal-acetátem po dobu 3 měsíců. Tyto změny jsou po ukončení léčby reverzibilní. Tyto změny nemají být zaměňovány za hyperplazii endometria. Přibližně 5 % pacientek v reprodukčním věku, u kterých dochází k silnému menstruačnímu krvácení, má endometrium vyšší než 16 mm. Přibližně u 10-15 % pacientek léčených ulipristal-acetátem může dojít během prvního 3měsíčního léčebného cyklu k růstu děložní sliznice (> 16mm). Při opakovaných léčebných cyklech bylo ztlustění endometria pozorováno méně často (u 4,9 % pacientek po druhém léčebném cyklu a u 3,5 % po čtvrtém léčebném cyklu). Toto ztlustění vymizí po ukončení léčby a návratu menstruace. Pokud ztlustění endometria přetrvává i po obnovení menstruace během období bez léčby nebo po 3 měsících od ukončení léčebných cyklů, může být nutné tento problém vyšetřit v souladu s obvyklou klinickou praxí pro vyloučení jiných příčin tohoto stavu.

Hypofýza

Denní dávka ulipristal-acetátu 5 mg způsobuje u většiny pacientek inhibici ovulace, jak ukazují hladiny progesteronu, které se drží na úrovni přibližně 0,3 ng/ml.

Denní dávka ulipristal-acetátu 5 mg částečně potlačuje hladinu FSH (folikuly stimulující hormon), ale hladiny estradiolu v séru zůstávají u většiny pacientek zachovány ve středním folikulárním rozmezí a jsou podobné hladinám u pacientek užívajících placebo.

Ulipristal-acetát nemá vliv na hladiny TSH, ACTH nebo prolaktinu v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Předoperační použití:

Účinnost fixních dávek ulipristal-acetátu 5 mg a 10 mg podávaných jednou denně byla vyhodnocena ve dvou dvojitě zaslepených randomizovaných 13týdenních studiích fáze 3 u pacientek s velmi silným menstruačním krvácením souvisejícím s děložními myomy. Studie 1 byla dvojitě zaslepená, kontrolovaná placebem. Do studie léčivého přípravku byly zařazeny pacientky, které byly při zahájení studie anemické (Hb < 10,2 g/dl) a bylo jim kromě hodnoceného léku podáváno perorálně železo (Fe⁺⁺) v dávce 80 mg. Studie 2 obsahovala aktivní komparátor, leuprorelin 3,75 mg, podávaný jednou za měsíc intramuskulární injekcí. Studie 2 byla dvojitě zaslepená. V obou těchto studiích byla ztráta krve menstruační vyhodnocena pomocí obrazového grafu hodnocení krvácení (PBAC, Pictorial Bleeding Assessment Chart). Hodnota PBAC >100 během prvních 8 dní menstruace je považována za nadměrnou ztrátu menstruační krve.

Ve studii 1 byl pozorován statisticky významný rozdíl ve snížení ztráty menstruační krve ve prospěch pacientek léčených ulipristal-acetátem ve srovnání s placebem (viz tabulka 1 níže) a výsledkem toho byla rychlejší a účinnější úprava anemie, než v případě použití samotného železa. Podobně došlo u pacientek léčených ulipristal-acetátem k významnější redukci velikosti myomů, při hodnocení MRI (magnetická rezonance).

Ve studii 2 byla redukce ztráty menstruační krve u pacientek léčených ulipristal-acetátem a agonistou gonadotropiny uvolňujícího hormonu (leuprorelin) srovnatelná. Většina pacientek léčených ulipristal-acetátem přestala během prvního týdne léčby krvácet (amenorea). Velikost tří největších myomů byla vyhodnocována pomocí ultrazvuku na konci léčby (13. týden) a po dobu dalších 25 týdnů

bez léčby u pacientek, u kterých nebyla provedena hysterektomie ani myomektomie. Zmenšení velikosti myomů bylo obecně u pacientek původně léčených ulipristal-acetátem během období sledování zachováno, ale došlo k určitému opakovanému růstu u pacientek léčených leuprorelinem.

Tabulka 1: Výsledky primárního a výběrového druhotného hodnocení účinnosti ve studiích fáze III

Parametr	Studie 1			Studie 2		
	Placebo n=48	Ulipristal- acetát 5 mg/den n=95	Ulipristal- acetát 10 mg/den n=94	Leuprorelin 3,75 mg/ měsíc n=93	Ulipristal- acetát 5 mg/den n=93	Ulipristal- acetát 10 mg/den n=95
Menstruační krvácení						
Střední hodnota PBAC na začátku	376	386	330	297	286	271
Změna střední hodnoty ve 13. týdnu	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pacientky s amenoreou ve 13. týdnu	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Pacientky, jejichž menstruace se vrátila do normálu (PBAC<75) ve 13. týdnu	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Změna střední hodnoty objemu myomu od začátku do 13. týdne ^a	+3,0%	-21,2% ³	-12,3% ⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a Ve studii 1 byla měřena změna celkového objemu myomů od počátku pomocí magnetické rezonance (MRI). Ve studii 2 byla změna objemu tří největších myomů měřena pomocí ultrazvuku. Tučným písmem napsané hodnoty ve vystínovaných polích naznačují významný rozdíl v porovnání mezi ulipristal-acetátem a kontrolou. Vždy byly ve prospěch ulipristal-acetátu.

Hodnoty P: ¹= <0,001, ²= 0,037, ³= <0,002, ⁴= <0,006.

Opakované intermitentní podávání:

Účinnost opakovaných léčebných cyklů fixních dávek ulipristal-acetátu 5 mg nebo 10 mg podávaných jednou denně byla vyhodnocena ve dvou studiích fáze 3 hodnotících až 4 oddělené 3měsíční léčebné cykly u pacientek se silným menstruačním krvácením souvisejícím s děložními myomy. Studie 3 byla otevřená studie hodnotící 10 mg ulipristal-acetátu, ve které byla každá 3měsíční léčba následována 10 dny dvojitě zaslepené léčby progestinem nebo placebem. Studie 4 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie hodnotící ulipristal-acetát 5 nebo 10 mg.

Studie 3 a 4 prokázaly účinek na symptomy děložního myomu (např. děložní krvácení) a snížení velikosti myomu po 2 a 4 cyklech.

Ve studii 3 byla účinnost léčby prokázána při > 18 měsících opakované intermitentní léčby (4 cykly s 10 mg jednou denně), u 89,7 % pacientek došlo na konci léčebného cyklu 4 k amenoree. Ve studii 4 došlo u 61,9 % a 72,7 % pacientek k amenoree souhrnně na konci obou léčebných cyklů 1 a 2 (5 mg dávka, resp. 10 mg dávka, p= 0,032). U 48,7 % a 60,5 % pacientek došlo k amenoree souhrnně na konci všech čtyř léčebných cyklů (5 mg dávka, resp. 10 mg dávka, p= 0,027). Na konci léčebného cyklu 4 mělo dle zhodnocení amenoreu 158 (69,6 %) subjektů s dávkou 5 mg, respektive 164 (74,5 %) subjektů s dávkou 10 mg (p=0,290).

Tabulka 2: Výsledky primárních a vybraných sekundárních parametrů hodnocení účinnosti v dlouhodobých studiích fáze III

Parametr	Po léčebném cyklu 2 (dva 3měsíční cykly léčby)			Po léčebném cyklu 4 (čtyři 3měsíční cykly léčby)		
	Studie 3 ^a	Studie 4		Studie 3	Studie 4	
Pacientky začínající léčebný cyklus 2 nebo 4	10mg/den n=132	5mg/den n=213	10mg/den n=207	10mg/den n=107	5mg/den n=178	10mg/den n=176
Pacientky s amenoreou ^{b,c}	n=131 116 (88,5%)	n=205 152 (74,1%)	n=197 162 (82,2%)	n=107 96 (89,7%)	n=227 158 (69,6%)	n=220 164 (74,5%)
Pacientky se zvládnutým krvácením ^{b,c,d}	-	n=199 175 (87,9%)	n=191 168 (88,0%)	-	n=202 148 (73,3%)	n=192 144 (75,0%)
Změna střední hodnoty objemu myomu od výchozího stavu	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a Hodnocení léčebného cyklu 2 odpovídá léčebnému cyklu 2 a jednomu menstruačnímu krvácení.

^b Pacientky s chybějícími hodnotami byly z analýzy vyřazeny.

^c N a % zahrnuje vyřazené pacientky.

^d Zvládnuté krvácení bylo definováno jako žádné případy silného krvácení a maximálně 8 dní krvácení (nepočítají se dny špinění) v průběhu posledních 2 měsíců léčebného cyklu.

Ve všech studiích fáze III včetně studií s opakovanou intermitentní léčbou bylo pozorováno celkem 7 případů hyperplazie u 789 pacientek s adekvátní biopsií (0,89 %). Velká většina se během období bez léčby po obnovení menstruačního cyklu spontánně změnila na normální endometrium. Incidence hyperplazie se s opakováním léčebných cyklů nezvýšila; tento závěr je podložen údaji získanými sledováním 340 žen, které podstoupily až 4 léčebné cykly s ulipristal-acetátem (5 nebo 10 mg), a omezenými údaji od 43 žen, které podstoupily až 8 cyklů s ulipristal-acetátem (10 mg). Pozorovaná četnost je v souladu s kontrolními skupinami a prevalencí uváděnou v literatuře u symptomatických premenopauzálních žen této věkové skupiny (průměr 40 let).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ulipristal-acetát u všech podskupin pediatrické populace v souvislosti s leiomyomem dělohy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové dávky 5 nebo 10 mg je ulipristal-acetát rychle absorbován s hodnotou C_{max} 23,5 ± 14,2 ng/ml a 50,0 ± 34,4 ng/ml přibližně 1 hodinu po požití a s hodnotou $AUC_{0-\infty}$ 61,3 ± 31,7 ng.h/ml a 134,0 ± 83,8 ng.h/ml. Ulipristal-acetát se rychle transformuje na farmakologicky aktivní metabolit s hodnotou C_{max} 9,0 ± 4,4 ng/ml a 20,6 ± 10,9 ng/ml také přibližně 1 h po požití a s hodnotou $AUC_{0-\infty}$ 26,0 ± 12,0 ng.h/ml a 63,6 ± 30,1 ng.h/ml.

Podání ulipristal-acetátu (tableta 30 mg) se snídaní s vysokým obsahem tuků mělo za následek přibližně o 45 % nižší střední hodnotu C_{max} , zpožděnou hodnotu t_{max} (od mediánu 0,75 hodin až na 3 hodiny) a o 25 % vyšší střední hodnotu $AUC_{0-\infty}$ ve srovnání s podáním nalačno. Podobné výsledky byly

pozorovány u aktivních mono-N-demetylovaných metabolitů. Neočekává se, že by měl tento kinetický účinek potravy klinický význam při denním podávání tablet s obsahem ulipristal-acetátu.

Distribuce

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

Ulipristal-acetát a jeho aktivní mono-N-demetylovaný metabolit se vylučují do mateřského mléka se středním poměrem AUC_t mléko/plasma pro ulipristal-acetát 0,74±0,32.

Biotransformace/Eliminace

Ulipristal-acetát se snadno mění na své mono-N-demetylované a následně na své di-N-demetylované metabolity. Údaje *in vitro* naznačují, že tento metabolismus je zprostředkován převážně isoformou cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Hlavní cestu eliminace představuje stolice a méně než 10 % je vyloučeno močí. Terminální poločas ulipristal-acetátu v plasmě po podání jednotlivé dávky 5 nebo 10 mg je odhadován na 38 hodin se střední perorální clearance (Cl/F) přibližně 100 l/hod.

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát a jeho aktivní metabolit při klinicky relevantních koncentracích neinhibují CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ani neindukují CYP1A2. Podávání ulipristal-acetátu tak pravděpodobně nezmění clearance léčivých přípravků, které jsou těmito enzymy metabolizovány.

Údaje *in vitro* naznačují, že ulipristal-acetát a jeho aktivní metabolit nejsou substráty P-gp (ABCB1).

Zvláštní skupiny pacientek

Nebyly provedeny farmakokinetické studie s ulipristal-acetátem u žen s poruchou funkce ledvin nebo jater. Vzhledem k metabolismu zprostředkovanému cytochromem CYP lze předpokládat, že porucha funkce jater změní eliminaci ulipristal-acetátu a to povede ke zvýšení expozice. Přípravek Ulimyo je kontraindikován u pacientek s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nejvíce nálezů ve studiích obecné toxicity se týkalo působení na progesteronové receptory (a ve vyšších koncentracích na glukokortikoidové receptory) s antiprogesteronovou aktivitou pozorovanou v expozicích podobných terapeutickým hladinám. V 39týdenní studii u makaků jávských nebyly při nízkém dávkování zjištěny histologické změny podobné změnám endometria souvisejícím s modulátorem progesteronového receptoru (PAEC).

Ulipristal-acetát má, vzhledem ke svému mechanismu působení, embryoletní účinek u potkanů, králíků (v opakovaných dávkách nad 1 mg/kg), morčat a opic. Bezpečnost pro lidský plod není známa. V dávkách dostatečně nízkých kudržení březosti u zvířecích druhů, nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál.

Reprodukční studie provedené u potkanů při dávkování s účinkem ve stejném rozsahu jako u dávkování u člověka nepřinesly žádné důkazy o snížení plodnosti v důsledku použití ulipristal-acetátu u léčených zvířat ani u potomků léčených samic.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon (K29/32)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)
Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr.
Balení po 28 tabletách (2 blistry po 14 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek je látkou, která může narušit endokrinní systém, a proto může představovat riziko pro životní prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

56/096/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26. 6. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 6. 2019