

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Femke 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de ulipristal 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 240,0 mg (sub formă de monohidrat) și sodiu 0,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat rotund, biconvex, de culoare albă, cu diametru de 9,0 – 9,2 mm, marcat cu „U30” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție de urgență în interval de 120 de ore (5 zile) de la contactul sexual neprotejat sau eșecul metodei contraceptive utilizate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acest tratament constă în administrare orală a unui comprimat, cât mai repede cu putință, dar nu mai târziu de 120 de ore (5 zile) de la contactul sexual neprotejat sau eșecul metodei contraceptive utilizate.

Comprimatul poate fi administrat în orice moment al ciclului menstrual.

Dacă în decurs de 3 ore de la administrarea comprimatului pacient prezintă vărsături, se va administra un nou comprimat.

Dacă ciclul menstrual al pacientei întârzie sau în caz de apariție a simptomelor de sarcină, înainte de a administra comprimatul trebuie exclusă prezența sarcinii.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

În absența studiilor specifice, nu se pot face alte recomandări în privința dozelor de Femke.

Insuficiență hepatică severă

În absența studiilor specifice, Femke nu este recomandat.

Copii și adolescenți

Acetatul de ulipristal nu prezintă utilizare relevantă la copii de vârstă prepubertară în indicația contracepție de urgență.

Adolescente: acetatul de ulipristal pentru contracepția de urgență este adecvat pentru orice femeie aflată la vârsta fertilă, inclusiv adolescente. Nu s-au observat diferențe privind siguranța sau eficacitatea comparativ cu femeile adulte cu vârsta de 18 ani și peste (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Administrare orală.

Acest comprimat poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acetatul de ulipristal este numai pentru utilizare ocazională. În niciun caz nu trebuie să înlocuiască o metodă contraceptivă cu utilizare regulată. În orice caz, femeile trebuie sfătuite să adopte o metodă de contracepție cu utilizare regulată.

Acetatul de ulipristal nu este indicat utilizării în timpul sarcinii și nu trebuie administrat niciunei femei cu sarcină suspectată sau confirmată. Cu toate acestea, el nu întrerupe o sarcină existentă (vezi pct. 4.6).

Acetatul de ulipristal nu previne sarcina în toate cazurile.

În cazul în care următorul ciclu menstrual întârzie cu mai mult de 7 zile, dacă menstruația are un caracter anormal sau dacă există simptome care să sugereze o sarcină sau în cazul în care există suspiciuni, trebuie efectuat un test de sarcină. Similar oricărei sarcini, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției unei sarcini ectopice. Este important de știut că apariția sângerărilor uterine nu exclude sarcina ectopică. Femeile care rămân gravide după administrarea acetatului de ulipristal trebuie să se adreseze medicului curant (vezi pct. 4.6).

Acetatul de ulipristal inhibă sau amână ovulația (vezi pct. 5.1). Dacă ovulația s-a produs deja, acesta nu mai este eficace. Momentul ovulației nu poate fi anticipat și, prin urmare, comprimatul trebuie administrat cât mai curând posibil după actul sexual neprotejat.

Nu există date referitoare la eficacitatea acetatului de ulipristal atunci când este administrat la mai mult de 120 de ore (5 zile) după actul sexual neprotejat.

Date limitate și neconcludente sugerează că ar putea exista o eficacitate redusă a acetatului de ulipristal în cazul unei greutate corporale mai mari sau al unui indice de masă corporală (IMC) mai mare (vezi pct. 5.1). La toate femeile, contraceptivul de urgență trebuie administrat la cât mai scurt timp după actul sexual neprotejat, indiferent de greutatea corporală sau de valoarea IMC a femeii.

După administrarea comprimatului, este posibil ca ciclul menstrual să înceapă uneori cu câteva zile mai devreme sau mai târziu decât data așteptată. La aproximativ 7% dintre femei, ciclul menstrual a început cu mai mult de 7 zile înainte de data așteptată. În aproximativ 18,5% dintre cazuri, s-a înregistrat o întârziere de mai mult de 7 zile, iar în 4% dintre cazuri, întârzierea a fost de mai mult de 20 de zile.

Administrarea acetatului de ulipristal în asociere cu contraceptiv de urgență care conține levonorgestrel nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Contracepție după administrarea Femke

Acetatul de ulipristal este un contraceptiv de urgență care reduce riscul apariției unei sarcini după un act sexual neprotejat, dar care nu conferă protecție contraceptivă pentru contactele sexuale ulterioare. Prin urmare, după administrarea contraceptivului de urgență, pacientele trebuie sfătuite să utilizeze o metodă sigură, de tip barieră, până la următorul ciclu menstrual.

Deși administrarea de acetat de ulipristal pentru contracepție de urgență nu contraindică utilizarea în continuare a contracepției hormonale uzuale, acetatul de ulipristal poate reduce acțiunea contraceptivă a acestora (vezi pct. 4.5). Prin urmare, dacă o pacientă dorește să înceapă sau să continue utilizarea contracepției hormonale, poate face acest lucru după administrarea de acetat de ulipristal, însă trebuie sfătuită să utilizeze o metodă sigură, de tip barieră, până la următorul ciclu menstrual.

Grupe specifice de pacienți

Din cauza interacțiunilor, nu este recomandată administrarea acetatului de ulipristal în asociere cu inductori ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, barbiturice (inclusiv primidonă și fenobarbital), fenitoină, fosfenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, medicamente pe bază de plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare), rifampicină, rifabutină, griseofulvină, efavirenz, nevirapină și utilizare îndelungată de ritonavir).

Administrarea la femei cu astm bronșic sever tratate cu glucocorticoizi cu administrare orală nu este recomandată.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a influența acțiunea acetatului de ulipristal

Acetatul de ulipristal este metabolizat *in vitro* pe calea CYP3A4.

– Inductori ai izoenzimei CYP3A4

Rezultatele *in vivo* arată că administrarea acetatului de ulipristal în asociere cu un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4, cum este rifampicina, scade semnificativ valorile C_{max} și ASC ale acetatului de ulipristal cu 90% sau mai mult și reduce timpul de înjumătățire al acetatului de ulipristal de 2,2 ori, corespunzând unei reduceri de aproximativ 10 ori a expunerii la acetat de ulipristal. Administrarea Femke în asociere cu inductori ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, barbiturice (inclusiv primidonă și fenobarbital), fenitoină, fosfenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, medicamente pe bază de plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare), rifampicină, rifabutină, griseofulvină, efavirenz și nevirapină) reduce, așadar, concentrațiile plasmatice de acetat de ulipristal și poate duce la o eficacitate scăzută a Femke.

La femeile cărora li s-au administrat medicamente cu efect inductor asupra enzimelor hepatice în ultimele 4 săptămâni, Femke nu este recomandat (vezi pct. 4.4) și trebuie luată în considerare utilizarea unei metode contraceptive de urgență non-hormonale (adică un dispozitiv intrauterin cu cupru [DIU-Cu]).

– *Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4*

Rezultatele *in vivo* arată că administrarea acetatului de ulipristal în asociere cu un inhibitor puternic și unul moderat al izoenzimei CYP3A4 a crescut valorile C_{max} și ASC ale ulipristal acetat de maxim 2 și, respectiv, 5,9 ori. Este puțin probabil ca efectele inhibitorilor izoenzimei CYP3A4 să aibă semnificație clinică.

Inhibitorul CYP3A4 ritonavir poate avea, de asemenea, un efect inductor asupra CYP3A4 atunci când ritonavir se administrează pentru o durată mai lungă de timp. În astfel de cazuri, ritonavir ar putea reduce concentrațiile plasmatice ale acetatului de ulipristal. Prin urmare, nu se recomandă administrarea în asociere (vezi pct. 4.4). Inducerea enzimatică dispare treptat și efectele asupra concentrației plasmatice ale acetatului de ulipristal pot fi detectabile, chiar dacă pacienta nu a mai utilizat substanțe inductoare în ultimele 4 săptămâni.

Medicamente care influențează pH-ul gastric

Administrarea acetatului de ulipristal (comprimat de 10 mg) în asociere cu inhibitorul pompei de protoni esomeprazol (20 mg zilnic, timp de 6 zile) a dus la o valoare C_{max} medie cu aproximativ 65% mai scăzută, la un T_{max} întârziat (de la o valoare medie de 0,75 ore la 1,0 ore) și la o valoare a ASC medie cu 13% mai mare. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei interacțiuni pentru administrarea acetatului de ulipristal în doză unică, ca metodă contraceptivă de urgență.

Potențialul acetatului de ulipristal de a influența acțiunea altor medicamente

Contraceptive hormonale

Deoarece acetatul de ulipristal are afinitate mare pentru receptorii de progesteron, poate modifica acțiunea medicamentelor care conțin progestogen:

- Poate fi redusă acțiunea contraceptivelor hormonale combinate și a celor care conțin doar progestogen.
- Utilizarea concomitentă a acetatului de ulipristal și a contraceptivelor de urgență care conțin levonorgestrel nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Datele *in vitro* indică faptul că acetatul de ulipristal și metabolitul său activ nu inhibă semnificativ izoenzimele CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 la concentrații plasmatice clinic relevante. În urma administrării unei doze unice, este puțin probabilă inducerea activității izoenzimelor CYP1A2 și CYP3A4 de către acetatul de ulipristal sau metabolitul său activ. Astfel, administrarea acetatului de ulipristal este puțin probabil să modifice clearance-ul medicamentelor care sunt metabolizate prin intermediul acestor izoenzime.

Substraturi ale glicoproteinei P (P-gp)

Datele *in vitro* indică faptul că acetatul de ulipristal poate fi un inhibitor al P-gp la concentrații plasmatice clinic semnificative. Rezultatele *in vivo* cu substratul P-gp fexofenadină nu au fost concludente. Este puțin probabil ca efectele substraturilor P-gp să prezinte consecințe clinice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Femke nu este indicat administrării în timpul sarcinii și nu trebuie utilizat de nicio femeie cu sarcină suspectată sau confirmată (vezi pct. 4.2).

Administrarea acetatului de ulipristal nu întrerupe o sarcină existentă.

Sarcina poate apărea ocazional după administrarea Femke. Deși nu a fost observat potențial teratogen, datele obținute la animale sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Date limitate la om privind expunerea sarcinii la Femke nu sugerează vreun motiv de îngrijorare legat de siguranță. Cu toate acestea, este important ca orice sarcină a unei paciente care a luat Femke să fie raportată la www.ulipristal-pregnancy-registry.com. Scopul acestui

registru bazat pe platformele de internet este de a colecta informații privind siguranța la femeile care au utilizat Femke în timpul sarcinii sau care rămân gravide după administrarea Femke. Toate datele colectate de la pacienți vor rămâne anonime.

Alăptarea

Acetatul de ulipristal se elimină în laptele matern la om (vezi pct. 5.2). Efectul asupra nou-născuților/sugarilor nu a fost studiat. Nu poate fi exclus un risc la care poate fi expus copilul alăptat la sân. După administrarea de acetat de ulipristal pentru contracepție de urgență, alăptarea nu este recomandată timp de o săptămână. În această perioadă, se recomandă pomparea și aruncarea laptelui matern, pentru a stimula lactația.

Fertilitatea

O revenire rapidă a fertilității este probabilă după tratamentul cu acetat de ulipristal pentru contracepția de urgență. Femeile trebuie sfătuite să utilizeze o metodă sigură de tip barieră pentru toate contactele sexuale ulterioare, până la următoarea menstruație.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acetatul de ulipristal are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje: după administrarea Femke o stare de amețală ușoară până la moderată este frecventă, somnolența și vederea încețoșată sunt reacții mai puțin frecvente, iar afectarea atenției a fost raportată rar. Pacienta trebuie informată să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă astfel de simptome (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefaleea, greața, durerile abdominale și dismenoreea.

Siguranța acetatului de ulipristal a fost evaluată la 4718 femei în cadrul programului de dezvoltare clinică.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în programul de fază III, care a inclus 2637 de femei, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență, pe aparate, sisteme și organe utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA	Reacții adverse (frecvență)		
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		Gripă	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție		Tulburări ale apetitului alimentar	

Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	Tulburări emoționale Anxietate Insomnie Tulburare de hiperactivitate Schimbări ale libidoului	Dezorientare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli	Somnolență Migrenă	Tremor Tulburări ale atenției Disgeuzie Sincopă
Tulburări oculare		Tulburări ale vederii	Senzații neobișnuite la nivelul ochiului Hiperemie oculară Fotofobie
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Uscăciune faringiană
Tulburări gastro-intestinale	Grețură* Dureri abdominale* Disconfort abdominal Vărsături*	Diaree Xerostomie Dispepsie Flatulență	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee Leziuni cutanate Prurit	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie Durere de spate		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Dismenoree Dureri pelviene Sensibilitate a sânelor	Menoragie Secreții vaginale Tulburări menstruale Metroragie Vaginită Bufeuri Sindrom premenstrual	Prurit genital Dispareunie Rupere a chisturilor ovariene Durere vulvo-vaginală Hipomenoree*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Frisoane Stare generală de rău Febră	Sete

*Simptome care pot fi, de asemenea, asociate cu o sarcină nediagnosticată (sau complicații asociate)

Adolescente: profilul de siguranță observat la femei cu vârsta sub 18 ani în cadrul studiilor și ulterior punerii pe piață este similar cu profilul de siguranță observat la femei adulte în timpul programului de fază III (vezi pct. 4.2).

Experiență ulterioară punerii pe piață: reacțiile adverse raportate spontan în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață au fost similare ca natură și frecvență cu profilul de siguranță descris în timpul programului de fază III.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Majoritatea femeilor (74,6%) din cadrul studiilor de fază III au avut următoarea menstruație la data așteptată sau în interval de ± 7 zile, în timp ce 6,8% au avut menstruația cu mai mult de 7 zile mai devreme decât data așteptată și 18,5% au avut întârziere de mai mult de 7 zile față de data așteptată a menstruației. Întârzierea a fost de mai mult de 20 de zile la 4% dintre femei.

Un număr mic de femei (8,7%) au raportat sângerări intermenstruale, care au durat în medie 2,4 zile. În majoritatea cazurilor (88,2%) acestea au fost raportate sub formă de pete. Dintre femeile cărora li s-a administrat acetat de ulipristal în cadrul studiilor de fază III, doar 5 (0,4%) au raportat sângerare menstruală puternică.

În studiile de fază III, 82 de femei au fost incluse într-un studiu mai mult de o dată și, prin urmare, li s-a administrat mai mult de o doză de acetat de ulipristal (73 dintre femei s-au înrolat de două ori și 9 femei de trei ori). Nu au existat diferențe referitoare la siguranță între acestea în ceea ce privește incidența și severitatea reacțiilor adverse, modificări ale volumului și duratei menstrii sau incidența sângerărilor intermenstruale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența în ceea ce privește supradozajul cu acetat de ulipristal este limitată. Doze unice de până la 200 mg au fost utilizate la femei fără niciun motiv de îngrijorare legat de siguranță. Aceste doze mari au fost bine tolerate; totuși, aceste femei au avut un ciclu menstrual mai scurt (sângerarea uterină s-a produs cu 2-3 zile mai devreme decât ar fi fost de așteptat), iar la unele femei durata sângerării a fost prelungită, deși nu în cantități excesive (sângerare sub formă de pete sau sângerare ușoară). Nu există antidoturi, iar tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, contraceptive de urgență, codul ATC: G03AD02.

Acetatul de ulipristal este un modulator selectiv al receptorilor pentru progesteron, obținut prin sinteză, activ pe cale orală, care acționează prin legarea cu afinitate mare de receptorul uman pentru progesteron. Atunci când se utilizează pentru contracepția de urgență, mecanismul de acțiune se consideră a fi inhibarea sau întârzierea ovulației prin supresia creșterii bruște a hormonului luteinizant (LH). Datele farmacodinamice arată că și în cazul administrării imediat înainte de data așteptată a ovulației (când LH a început deja să crească), acetatul de ulipristal este capabil să amâne ruperea foliculară timp de cel puțin 5 zile în 78,6% din cazuri ($p < 0,005$ comparativ cu levonorgestrel și comparativ cu placebo) (vezi tabelul).

Prevenirea ovulației ^{1,8}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Acetat de ulipristal n=34
Tratament înainte de creșterea LH	n=16 0,0%	n=12 25,0%	n=8 100%

			p<0,005*
Tratament după creșterea LH, dar înainte de atingerea valorii maxime a LH	n=10 10,0%	n=14 14,3% NS†	n=14 78,6% p<0,005*
Tratament după atingerea valorii maxime a LH	n=24 4,2%	n=22 9,1% NS†	n=12 8,3% NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

‡: definită ca prezența foliculului dominant nerupt la cinci zile după tratamentul în faza foliculară târzie

*: în comparație cu levonorgestrel

NS: nesemnificativ statistic

†: în comparație cu placebo

Acetatul de ulipristal are, de asemenea, afinitate ridicată față de receptorii pentru glucocorticoizi și *in vivo*, la animale, s-au observat efecte antiglucocorticoide. Cu toate acestea, la om nu s-au observat astfel de efecte, chiar și după administrare repetată în doze zilnice de 10 mg. Are afinitate minimă pentru receptorii androgenici și nu are afinitate pentru receptorii estrogenici sau mineralocorticoizi umani.

Rezultatele din două studii controlate randomizate independente (vezi Tabel) efectuate la femeile care s-au prezentat pentru contracepție de urgență între 0 și 72 de ore de la contactul sexual neprotejat sau nefuncționarea metodei contraceptive utilizate au demonstrat că eficacitatea acetatului de ulipristal nu este inferioară celei a levonorgestrelului. La combinarea datelor celor două studii prin meta-analiză, riscul apariției sarcinii în cazul utilizării de acetat de ulipristal era semnificativ redus față de riscul sarcinii în cazul utilizării de levonorgestrel (p = 0,046)

Studiu controlat randomizat	Incidența sarcinii (%) în termen de 72 ore de la contactul sexual neprotejat sau nefuncționarea metodei contraceptive ²		Riscul relativ estimat [Î 95%] pentru apariția sarcinii, acetat de ulipristal comparativ cu levonorgestrel ²
	Acetat de ulipristal	Levonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18-1,24]
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35-1,31]
Meta-analiză	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2: Glasier et al, Lancet 2010

Două studii arată date de eficiență ale acetatului de ulipristal administrat la 120 ore de la momentul contactului sexual neprotejat. Într-un studiu clinic deschis, în care s-au înrolat femeile care s-au prezentat pentru contracepție de urgență și au fost tratate cu acetat de ulipristal între 48 și 120 de ore de la momentul contactului sexual neprotejat, incidența sarcinii a fost de 2,1% (26/1241). Suplimentar, al doilea studiu comparativ descris mai sus include date de la 100 de femei tratate cu acetat de ulipristal după 72-120 ore de la contactul sexual neprotejat, la care nu s-au observat sarcini.

Date limitate și neconcludente din studiile clinice sugerează o posibilă tendință de reducere a eficacității contraceptive a acetatului de ulipristal în cazul unei greutate corporale ridicate sau al unui IMC ridicat (vezi pct. 4.4). Meta-analiza celor patru studii clinice desfășurate cu acetat de ulipristal prezentată mai jos a exclus femeile care avuseseră și alte acte sexuale neprotejate.

IMC (kg/m ²)	Subponderabilitate 0 - 18,5	Greutate normală 18,5-25	Supraponderabilitate 25-30	Obezitate 30-
--------------------------	--------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------

N total	128	1866	699	467
N sarcini	0	23	9	12
Rata sarcinilor	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Interval de încredere	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Un studiu observațional post-punere pe piață de evaluare a eficacității și siguranței administrării Femke la adolescente cu vârsta de 17 ani și mai tinere nu a relevat nicio diferență în ceea ce privește profilul de siguranță și eficacitate în comparație cu femeile adulte cu vârsta de 18 ani și peste.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de 30 mg, acetatul de ulipristal este absorbit rapid, cu o concentrație plasmatică maximă de 176 ± 89 ng/ml după aproximativ 1 oră (0,5–2,0 ore) după administrare și cu o $ASC_{0-\infty}$ de 556 ± 260 ng•ora/ml.

Administrarea de acetat de ulipristal împreună cu un mic dejun bogat în lipide a determinat scăderea cu aproximativ 45% a C_{max} , întârzierea T_{max} (de la o valoare mediană de 0,75 ore la 3 ore) și o creștere cu 25% a mediei $ASC_{0-\infty}$ în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Rezultate similare au fost obținute pentru metabolitul activ mono-demetilat.

Distribuție

Acetatul de ulipristal se leagă în proporție mare (> 98%) de proteinele plasmatiche, inclusiv albumină, alfa-1-acid glicoproteină și lipoproteină cu densitate mare.

Acetatul de ulipristal este un compus lipofil și se distribuie în laptele matern la om, cu o eliminare zilnică medie de 13,35 μg [0-24 de ore], 2,16 μg [24-48 de ore], 1,06 μg [48-72 de ore], 0,58 μg [72-96 de ore] și 0,31 μg [96-120 de ore].

Datele *in vitro* indică faptul că acetatul de ulipristal ar putea fi un inhibitor al transportorilor BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, proteina rezistentă la cancerul mamar) la nivel intestinal. Este puțin probabil ca efectele acetatului de ulipristal asupra BCRP să prezinte consecințe clinice.

Acetatul de ulipristal nu este un substrat nici pentru OATP1B1, nici pentru OATP1B3.

Metabolizare/eliminare

Acetatul de ulipristal este metabolizat extensiv la metaboliți mono-demetilat, di-demetilat și hidroxilați. Metabolitul mono-demetilat este activ din punct de vedere farmacologic. Datele *in vitro* indică că metabolizarea este mediată predominant de către izoenzima CYP3A4 și, într-o măsură mai mică, de către izoenzimele CYP1A2 și CYP2A6. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a acetatului de ulipristal după administrarea unei doze unice de 30 mg este estimat la $32,4 \pm 6,3$ ore, cu o medie a clearance-ului oral (Cl/F) de $76,8 \pm 64,0$ l/oră.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au realizat studii farmacocinetice cu acetat de ulipristal la femei cu insuficiență renală sau hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitate după doze repetate sau genotoxicitate. Cele mai multe constatări din studiile de toxicitate generală au fost legate de mecanismul de acțiune ca

modulator al receptorilor pentru progesteron și glucocorticoizi, cu activitate antiprogesterică observată la expunere similară cu cea obținută în cazul dozelor terapeutice.

Informațiile din studii de toxicitate asupra funcției de reproducere sunt limitate, ca urmare a absenței măsurării expunerii în aceste studii. Acetatul de ulipristal are efect embrioletal la șobolan, iepure (la doze repetate mai mari de 1 mg/kg) și la maimuțe. La aceste doze repetate, siguranța pentru embrionul uman nu este cunoscută. La doze suficient de mici pentru a permite menținerea gestației la speciile animale, nu s-au observat efecte teratogene.

Studiile de carcinogenitate (la șobolan și șoarece) au demonstrat că acetatul de ulipristal nu este cancerigen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat porumb

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (E 464)

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Acid stearic (E 570)

Talc (E 553b)

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al a câte 1 comprimat filmat.

Cutia conține un blister transparent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatrix Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

Dublin
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15169/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023