

4. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ulipristal acetate "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30942

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ulipristal acetate "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg ulipristalacetat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 240,0 mg lactose (som monohydrat) og 1,35 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 9,0-9,2 mm og mærket med "U30" på den ene side

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nødprævention til anvendelse inden for 120 timer (5 dage) efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af svangerskabsforebyggende metode.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandlingen består af én tablet, der tages oralt snarest muligt, men ikke senere end 120 timer

(5 dage) efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af svangerskabsforebyggende metode.

Tabletten kan tages når som helst i menstruationscyklussen.

Ved opkastning mindre end tre timer efter indtagelse af tabletten skal der straks tages yderligere 1 tablet.

Hvis en kvindes menstruation er forsinket, eller kvinden har andre graviditetstegn, skal graviditet udelukkes, inden tabletten indtages.

*Særlige populationer*

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Nedsat leverfunktion*

På grund af manglen på specifikke studier kan der ikke gives nogen alternativ dosisanbefaling for Ulipristal acetate "Stada".

*Svært nedsat leverfunktion*

På grund af manglen på specifikke studier frarådes brugen af ulipristalacetat.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende ulipristalacetat som nødprævention til børn i den præpubertale alder.

Unge:

Ulipristalacetat som nødprævention er egnet til alle kvinder i den fertile alder, herunder unge. Der er ikke observeret nogen forskelle i sikkerhed eller virkning sammenlignet med voksne kvinder i alderen 18 år og opefter (se pkt. 5.1).

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten kan tages sammen med et måltid eller mellem måltider.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nødprævention med ulipristalacetat er udelukkende en metode til lejlighedsvis anvendelse. Den må aldrig erstatte almindelig svangerskabsforebyggelse. Kvinder skal under alle omstændigheder rådes til at bruge en almindelig svangerskabsforebyggelse.

Ulipristalacetat er ikke beregnet til brug under graviditet og bør ikke tages af kvinder, der mistænkes for eller vides at være gravide. Dog afbryder det ikke en eksisterende graviditet (se pkt. 4.6).

Ulipristalacetat forebygger ikke graviditet i alle tilfælde.

I tilfælde, hvor den næste menstruation er mere end 7 dage forsinket, hvis menstruationen forløber anderledes end sædvanligt, eller hvis der er symptomer, som antyder graviditet, eller i tvivlstilfælde, skal der udføres en graviditetsprøve. Som ved enhver graviditet skal muligheden for ekstrauterin graviditet overvejes. Det er vigtigt at vide, at forekomst af uterin blødning ikke udelukker ektopisk graviditet. Kvinder, som bliver gravide efter at have taget ulipristalacetat, skal kontakte deres læge (se pkt. 4.6).

Ulipristalacetat hæmmer eller forsinker ægløsning (se pkt. 5.1). Det er ikke længere effektivt, hvis ægløsningen allerede er sket. Tidspunktet for ægløsning kan ikke forudsiges, og derfor skal tabletten tages hurtigst muligt efter et ubeskyttet samleje.

Der er ingen tilgængelige data for virkningen af ulipristalacetat hos kvinder, der har haft ubeskyttet samleje mere end 120 timer (5 dage), før de tager ulipristalacetat.

Begrænsede og inkonklusive data tyder på, at Ulipristal acetate "Stada" kan have reduceret effekt ved stigende legemsvægt eller *body mass index* (BMI) (se pkt. 5.1). Det gælder for alle kvinder uanset legemsvægt og BMI, at nødprævention skal tages snarest muligt efter et ubeskyttet samleje.

Efter indtagelse af tabletten kan menstruationen somme tider starte nogle få dage tidligere eller senere end forventet. Hos cirka 7 % af kvinderne kom menstruationen mere end 7 dage tidligere end forventet. Hos 18,5 % af kvinderne var der en forsinkelse på mere end 7 dage, og hos 4 % var forsinkelsen større end 20 dage.

Samtidig brug af ulipristalacetat og nødprævention, der indeholder levonorgestrel, anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Prævention efter brug af ulipristalacetat

Ulipristalacetat er nødprævention, som mindsker risikoen for at blive gravid efter ubeskyttet samleje, men kan ikke erstatte prævention ved efterfølgende samlejer. Derfor tilrådes det, at kvinder benytter en pålidelig barriereprævention indtil næste menstruation, efter at de har taget nødprævention.

Selvom brug af ulipristalacetat som nødprævention ikke kontraindicerer fortsat brug af almindelig hormonel prævention, kan ulipristalacetat reducere præventionens svangerskabsforebyggende virkning (se pkt. 4.5). Derfor kan kvinder, som ønsker at påbegynde eller fortsætte brug af hormonel prævention, gøre dette, efter at de har taget ulipristalacetat, men de skal rådes til at benytte pålidelig barriereprævention indtil næste menstruation.

Specifikke populationer

Samtidig brug af ulipristalacetat og CYP3A4-induktorer (f.eks. barbiturater (inklusive primidon og phenobarbital), phenytoin, fosphenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), rifampicin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz, nevirapin samt langvarig brug af ritonavir) frarådes på grund af interaktion.

Anvendelse hos kvinder med svær astma, der behandles med orale glukokortikoider, anbefales ikke.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (total Lactase deficiency) eller glucose-galactose-malabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet hvilket vil sige, at det stort set er 'natrium-frit'.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Potentiel risiko for, at andre lægemidler kan påvirke ulipristalacetat

Ulipristalacetat metaboliseres vha. CYP3A4 *in vitro*.

* *CYP3A4-induktorer*

*In vivo*-resultater indikerer, at administration af ulipristalacetat sammen med en potent CYP3A4-induktor, som f.eks. rifampicin, markant sænker Cmax og AUC for ulipristalacetat med 90 % eller mere og nedsætter ulipristalacetats halveringstid 2,2 gange, svarende til et fald i eksponeringen for ulipristalacetat på ca. 10 gange. Samtidig brug af Ulipristal acetate "Stada" og CYP3A4-induktorer (f.eks. barbiturater (inklusive primidon og phenobarbital), phenytoin, fosphenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), rifampicin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz og nevirapin) nedsætter derfor plasmakoncentrationen af ulipristalacetat og kan medføre en nedsat virkning af Ulipristal acetate "Stada".

Kvinder, som har taget enzym-inducerende lægemidler inden for de sidste 4 uger, bør ikke anvende Ulipristal acetate "Stada" (se pkt. 4.4), og de rådes til at anvende ikke-hormonel nødprævention (dvs. kobberspiral).

* *CYP3A4-inhibitorer*

*In vivo*-resultater viste, at administration af ulipristalacetat sammen med en potent eller moderat CYP3A4-inhibitor øgede Cmax og AUC for ulipristalacetat maksimalt hhv. 2 og 5,9 gange. Påvirkningen fra CYP3A4-inhibitorer vil sandsynligvis ikke have kliniske konsekvenser.

CYP3A4-inhibitoren ritonavir kan desuden have en inducerende virkning på CYP3A4, når ritonavir anvendes i længere tid. I sådanne tilfælde kan ritonavir eventuelt reducere plasmakoncentrationen af ulipristalacetat. Samtidig brug kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4). Enzyminduktion aftager langsomt, og der kan muligvis forekomme virkninger på plasmakoncentrationen af ulipristalacetat, selvom en kvinde er ophørt med at tage en enzyminducer inden for de sidste 4 uger.

*Lægemidler, der påvirker pH i ventriklen*

Administration af ulipristalacetat (10 mg tablet) sammen med protonpumpehæmmeren esomeprazol (20 mg dagligt i 6 dage) medførte en ca. 65 % lavere gennemsnitlig Cmax, en forsinket Tmax (fra en median på 0,75 t til 1,0 t) og en 13 % højere gennemsnitlig AUC. Den kliniske relevans af denne interaktion ved indgivelse af en enkelt dosis ulipristalacetat som akut svangerskabsforebyggelse kendes ikke.

Potentiel risiko for, at ulipristalacetat kan påvirke andre lægemidler

*Hormonale kontraceptiva*

Da ulipristalacetat binder til progesteron-receptoren med høj affinitet, kan det påvirke virkningen af progestogenholdige lægemidler:

* Den kontraceptive virkning af kombinerede hormonelle kontraceptiva og af rene progestogenholdige kontraceptiva kan være reduceret.
* Samtidig brug af ulipristalacetat og nødprævention indeholdende levonorgestrel frarådes (se pkt. 4.4).

*In vitro*-data indikerer, at ulipristalacetat og dets aktive metabolit ikke i væsentlig grad hæmmer CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 i klinisk relevante koncentrationer. Efter enkeltdosisadministration er induktion af CYP1A2 og CYP3A4 forårsaget af ulipristalacetat eller dets aktive metabolit ikke sandsynlig. Det er derfor usandsynligt, at administration af ulipristalacetat vil ændre clearance af lægemidler, som metaboliseres vha. disse enzymer.

*P-glykoprotein (P-gp)-substrater*

*In vitro*-data indikerer, at ulipristalacetat kan hæmme P-gp ved klinisk relevante koncentrationer. *In vivo*-resultater med P-gp-substratet fexofenadin var inkonklusive. Virkningen på P-gp-substrater har sandsynligvis ingen kliniske konsekvenser.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ulipristal acetate "Stada" er ikke beregnet til brug under graviditet og bør ikke anvendes ved eksisterende eller formodet graviditet (se pkt. 4.2).

Ulipristalacetat afbryder ikke en eksisterende graviditet.

Graviditet kan i nogle tilfælde forekomme trods indtagelse af Ulipristal acetate "Stada". Selvom der ikke blev observeret noget teratogent potentiale, er data fra dyrestudier utilstrækkelige for så vidt angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Begrænsede humane data vedrørende eksponering for ulipristalacetat antyder ingen sikkerhedsproblemer. Ikke desto mindre er det vigtigt, at enhver graviditet hos kvinder, der har taget Ulipristal acetate "Stada", indberettes til [www.ulipristal-pregnancy-registry.com](http://www.ulipristal-pregnancy-registry.com).

Formålet med dette webbaserede register er at indsamle sikkerhedsoplysninger fra kvinder, som har taget Ulipristal acetate "Stada" under graviditet, eller som bliver gravide efter indtagelse af Ulipristal acetate "Stada". Alle patientdata, som indsamles, vil forblive anonyme.

Amning

Ulipristalacetat udskilles i human mælk (se pkt. 5.2). Virkningen på nyfødte/spædbørn er ikke undersøgt. En risiko for ammede børn kan derfor ikke udelukkes. Efter indtagelse af Ulipristal acetate "Stada" frarådes det at amme i én uge. I denne periode anbefales det at malke mælken ud og kassere den for at stimulere mælkesekretionen.

Fertilitet

Fertiliteten genoprettes sandsynligvis hurtigt efter behandling med Ulipristal acetate "Stada" som nødprævention. Kvinder skal rådes til at benytte pålidelig barriereprævention ved alle efterfølgende samlejer indtil næste menstruation.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ulipristalacetat kan i mindre eller moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner: Let til moderat svimmelhed er almindeligt forekommende efter indtagelse af Ulipristal acetate "Stada", mens døsighed og sløret syn ikke er almindeligt forekommende, og der er rapporter om sjældne tilfælde af opmærksomhedsforstyrrelse. Patienten skal informeres om ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis hun har disse symptomer (se pkt.4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De almindeligst rapporterede bivirkninger var hovedpine, kvalme, abdominalsmerter og dysmenoré.

Sikkerheden ved ulipristalacetat er blevet vurderet hos 4.718 kvinder i det kliniske udviklingsprogram.

Skematisk oversigt over bivirkninger

De rapporterede bivirkninger i fase III-programmet med 2.637 kvinder er anført i tabellen nedenfor.

De nedenfor anførte bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse ved anvendelse af følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| MedDRA | Bivirkninger (hyppighed) | | |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Influenza |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, nældefeber, angioødem |
| Metabolisme og ernæring |  | Appetitforstyrrelser |  |
| Psykiske forstyrrelser | Humørforstyrrelser | Følelsesmæssig forstyrrelse  Angst  Søvnløshed  Hyperaktivitet  Forandring af libido | Desorientering |
| Nervesystemet | Hovedpine  Svimmelhed | Søvnighed  Migræne | Rysten  Opmærksomhedsforstyrrelse  Dysgeusi  Synkope |
| Øjne |  | Synsforstyrrelse | Unormal følelse i øje  Hyperæmi i øje  Fotofobi |
| Øre og labyrint |  |  | Svimmelhed |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Tør hals |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme\*  Mavesmerter\*  Maveproblemer  Opkastning\* | Diarré  Mundtørhed  Dyspepsi  Luft i maven |  |
| Hud og subkutane væv |  | Akne  Hudlæsion  Kløe |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi  Rygsmerter |  |  |
| Det reproduktive system og mammae | Dysmenoré  Bækkensmerter  Ømhed i brysterne | Menoragi  Vaginalt udflåd  Menstruationsforstyrrelser  Metroragi  Vaginitis  Hedetur  Præmenstruelt  syndrom | Kløe i kønsdelene  Dyspareuni  Bristet cyste i æggestok  Vulvovaginale smerter  Hypomenoré\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Udmattelse | Kulderystninger  Utilpashed  Pyreksi | Tørst |

\*Symptom, der også kan være relateret til en udiagnosticeret graviditet (eller til relaterede komplikationer)

Unge: Sikkerhedsprofilen observeret hos kvinder under 18 år i studier og efter markedsføring svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne i fase III-programmet (se pkt. 4.2).

Erfaringer efter markedsføring: De spontant indberettede bivirkninger efter markedsføring svarede i art og hyppighed til den sikkerhedsprofil, der blev beskrevet i fase III-programmet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I fase III-studierne fik flertallet af kvinderne (74,6 %) deres næste menstruation på det forventede tidspunkt eller inden for ± 7 dage, mens 6,8 % fik menstruation mere end 7 dage tidligere end forventet, og 18,5 % oplevede en forsinkelse på mere end 7 dage i forhold til det forventede tidspunkt for menstruationsstart. Forsinkelsen varede i længere tid end 20 dage hos 4 % af kvinderne.

En mindre del af kvinderne (8,7 %) rapporterede intermenstruel blødning, der varede i 2,4 dage i gennemsnit. I størstedelen af tilfældene (88,2 %) blev blødningen rapporteret som pletblødning. Blandt de kvinder, der fik unipristalacetat i fase III-studierne, rapporterede kun 0,4 % om en kraftig intermenstruel blødning.

I fase III-studiet deltog 82 kvinder i studiet mere end én gang, og de fik derfor mere end én dosis unipristalacetat (73 rekrutteredes to gange, og 9 rekrutteredes tre gange). Der var ingen sikkerhedsmæssig forskel hos disse forsøgspersoner med hensyn til incidens og sværhedsgrad af uønskede hændelser, ændring i varighed eller volumen af menstruationen eller incidens af intermenstruel blødning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med overdosering med ulipristalacetat. Enkeltdoser på op til 200 mg er blevet anvendt til kvinder uden sikkerhedsovervejelser. Sådanne høje doser var veltolererede. Disse kvinder havde dog en kortere menstruationscyklus (uterin blødning skete 2-3 dage tidligere end forventet), og hos nogle kvinder varede blødningen længere, men var ikke kraftig (pletblødning). Der er ingen modgifte, og yderligere behandling skal være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormonale antikonceptiva til systemisk brug, nødprævention, ATC-kode: G 03 AD 02.

Ulipristalacetat er en oralt aktiv syntetisk selektiv progesteron-receptormodulator, der virker gennem højaffinitetsbinding til den humane progesteron-receptor. Når det anvendes som nødprævention er virkningsmekanismen hæmning eller forsinkelse af ægløsning via suppression af luteiniserende hormon (LH)-bølgen. Farmakodynamiske data viser, at ulipristalacetat, selvom det tages umiddelbart før ægløsning (når LH er begyndt at stige), kan udsætte follikelruptur i mindst 5 dage i 78,6 % af tilfældene (p<0,005 *vs.* levonorgestrel og *vs.* placebo) (se tabellen).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Forebyggelse af ægløsning1,§ | | | |
|  | **Placebo**  n=50 | **Levonorgestrel**  n=48 | **Ulipristalacetat**  n=34 |
| **Behandling før** | n=16  0.0% | n=12  25.0% | n=8  100%  p<0.005\* |
| **Behandling efter LHbølge, men før LH-top** | n=10  10.0% | n=14  14.3%  NS† | n=14  78.6%  p<0.005\* |
| **Behandling efter LH-top** | n=24  4.2% | n=22  9.1%  NS† | n=12  8.3%  NS\* |

1: Brache et al, Contraception 2013

§: Defineret som tilstedeværelse af ikke-rumperet dominerende follikel fem dage efter behandling i sen follikulær fase.

\*: Sammenlignet med levonorgestrel

NS: Ikke statistisk signifikant

†: Sammenlignet med placebo

Ulipristalacetat har også høj affinitet til glukokortikoid-receptoren, og der er observeret antiglukokortikoid-virkning hos dyr *in vivo*. Der er imidlertid ikke set en lignende virkning hos mennesker, selv efter gentagen administration af en daglig dosis på 10 mg. Stoffet har minimal affinitet til androgen-receptoren og ingen affinitet til de humane østrogen- eller mineralkortikoid-receptorer.

Resultater fra to uafhængige randomiserede kontrollerede studier (se tabel) viste, at virkningen af ulipristalacetat ikke var ringere end levonorgestrel hos kvinder, der henvendte sig med henblik på at blive behandlet med nødprævention mellem 0 og 72 timer efter ubeskyttet samleje eller svigt af svangerskabsforebyggelse. Når dataene fra de to studier blev kombineret via metaanalyse, var risikoen for graviditet med ulipristalacetat signifikant mindre end med levonorgestrel (p=0,046).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Randomiseret  kontrolleret  studie | Graviditetsrate (%)  mellem 0 og 72 timer efter ubeskyttet samleje eller  præventionssvigt2 | | Odds ratio [95 % CI] for  graviditetsrisiko,  ulipristalacetat kontra levonorgestrel2 |
| Ulipristalacetat | 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] |
| Metaanalyse | 1.36  (22/1617) | 2.15  (35/1625) | 0.58 [0.33-0.99] |

2: Glasier et al, Lancet 2010

To studier giver effektdata for ulipristalacetat anvendt i op til 120 timer efter ubeskyttet samleje. I et *open label* klinisk studie, som rekrutterede kvinder, der henvendte sig for at få behandling med nødprævention og blev behandlet med ulipristalacetat mellem 48 og 120 timer efter ubeskyttet samleje, var den observerede graviditetsrate 2,1 % (26/1241). Den anden sammenlignende undersøgelse, som er beskrevet ovenfor, giver desuden data for 100 kvinder, som blev behandlet med ulipristalacetat mellem 72 og 120 timer efter ubeskyttet samleje, og hos hvem der ikke blev observeret graviditeter.

Der er begrænsede og inkonklusive data fra kliniske studier, der tyder på en mulig tendens til, at ulipristalacetat kan have en reduceret præventiv virkning ved høj legemsvægt eller BMI (se pkt. 4.4). Meta-analysen af fire kliniske studier udført med ulipristalacetat, der præsenteres herunder, udelukkede kvinder, som havde yderligere ubeskyttede samlejer.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **BMI (kg/m2)** | **Undervægtig**  **0 – 18,5** | **Normalvægtig**  **18,5-25** | **Overvægtig**  **25-30** | **Adipøs**  **30-** |
| **N total** | 128 | 1866 | 699 | 467 |
| **N graviditeter** | 0 | 23 | 9 | 12 |
| **Graviditetshyppighed** | 0.00% | 1.23% | 1.29% | 2.57% |
| **Konfidensinterval** | 0.00 – 2.84 | 0.78 – 1.84 | 0.59 – 2.43 | 1.34 – 4.45 |

Et post marketing-overvågningsstudie, der evaluerede ulipristalacetats virkning og sikkerhed hos unge på 17 år eller yngre, viste ingen forskelle i sikkerheds- og virkningsprofilen sammenlignet med voksne kvinder i alderen 18 år og derover.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgift af en enkelt 30 mg-dosis absorberes ulipristalacetat hurtigt med en maksimal plasmakoncentration på 176 ± 89 ng/ml cirka 1 time (0,5-2,0 t) efter indtagelse og med en AUC0-∞ på 556 ± 260 ng.t/ml.

Administration af ulipristalacetat sammen med morgenmad med højt fedtindhold medførte en cirka 45 % mindre gennemsnitlig Cmax, en forsinket Tmax (fra en median på 0,75 t til 3 t) og en 25 % højere gennemsnitlig AUC0-∞ sammenlignet med administration i fastende tilstand. Lignende resultater blev opnået for den aktive mono-demethylerede metabolit.

Fordeling

Ulipristalacetat binder i høj grad (> 98 %) til plasmaproteiner, herunder albumin, alpha-1-syre-glykoprotein og højdensitetslipoprotein.

Ulipristalacetat er en lipofil forbindelse og udskilles i brystmælk med en gennemsnitlig daglig udskillelse på 13,35 μg [0-24 timer], 2,16 μg [24-48 timer], 1,06 μg [48-72 timer], 0,58 μg [72- 96 timer] og 0,31 μg [96-120 timer].

*In vitro*-data tyder på, at ulipristalacetat kan hæmme brystcancerresistensprotein (BCRP)- transportører i tarmsystemet. Det er ikke sandsynligt, at ulipristalacetats virkning på BCRP har nogen kliniske konsekvenser.

Ulipristalacetat er ikke substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

Biotransformation/elimination

Ulipristalacetat metaboliseres i vid udstrækning til mono-demethylerede, di-demethylerede og hydroxylerede metabolitter. Den mono-demethylerede metabolit er farmakologisk aktiv. *In vitro*-data indikerer, at dette hovedsageligt medieres af CYP3A4 og i mindre grad af CYP1A2 og CYP2A6. Ulipristalacetats terminale halveringstid i plasma efter en enkelt 30 mg-dosis skønnes at være 32,4 ± 6,3 timer med en gennemsnitlig oral clearance (CL/F) på 76,8 ± 64,0 l/t.

Særlige populationer

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier af ulipristalacetat hos kvinder med nedsat nyre- eller leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. I generelle toksicitetsstudier var de fleste fund relateret til stoffets virkningsmekanisme som modulator af progesteron- og glukokortikoid-receptorer, og der sås antiprogesteron-aktivitet ved eksponeringer svarende til terapeutiske niveauer.

Data fra studier af reproduktionstoksicitet er begrænsede, da eksponeringen ikke blev målt i disse studier. Ulipristalacetat har en embryoletal virkning hos rotter, kaniner (ved gentagne doser over 1 mg/kg) og aber. Sikkerheden for et menneskeligt embryo ved disse gentagne doser kendes ikke. Der blev ikke observeret nogen teratogen virkning ved doser, der var lave nok til at fastholde drægtighed hos dyr.

Karcinogenicitetsstudier (hos rotter og mus) viste, at ulipristalacetat ikke er karcinogent.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrate

Pregelatineret stivelse (majs)

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Stearinsyre (E570)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-PVDC-Aluminium blisterkort.

Pakningsstørrelse: 1 tablet.

Hvert karton indeholder ét blisterkort.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60228

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. marts 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2023