

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ellaOne 30 mg comprimido

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 30 mg de acetato de ulipristal.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 237 mg de lactosa (monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimido curvo redondo, de color blanco a crema marmóreo, de 9 mm de diámetro, con «ella» grabado en las dos caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción de urgencia dentro de las 120 horas (5 días) siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del anticonceptivo utilizado.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento consiste en la administración de un comprimido por vía oral lo antes posible, pero como máximo 120 horas (5 días) después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del anticonceptivo utilizado.

El comprimido se puede tomar en cualquier momento del ciclo menstrual.

Si se producen vómitos en las tres horas siguientes a la administración del comprimido, debe tomarse otro comprimido.

En caso de retraso del periodo menstrual o síntomas de embarazo, se debe descartar un posible embarazo de la mujer antes de administrar el comprimido.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos, por lo que no pueden hacerse recomendaciones sobre dosis alternativas de acetato de ulipristal.

Insuficiencia hepática grave:

No se han realizado estudios específicos, por lo que no se recomienda el acetato de ulipristal.

Población pediátrica:

No existe una recomendación de uso específica para el acetato de ulipristal en niñas de edad prepuberal para la indicación de anticoncepción de urgencia.

Adolescentes: El acetato de ulipristal como anticonceptivo de urgencia es apto para cualquier mujer en edad fértil, incluidas adolescentes. No se han visto diferencias en cuanto a seguridad o eficacia en comparación con mujeres adultas, de 18 años y mayores de 18 años (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

ellaOne es para uso ocasional únicamente. En ningún caso debe sustituir a un método anticonceptivo convencional. En cualquier caso, se debe aconsejar a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo convencional.

El acetato de ulipristal no está previsto para su uso durante el embarazo y no debe tomarlo ninguna mujer que se sospeche o se sepa que está embarazada. No obstante, no interrumpe un embarazo existente (ver sección 4.6).

ellaOne no evita el embarazo en todos los casos

Si el siguiente periodo se retrasa más de 7 días, la menstruación es anormal, hay síntomas que sugieren un posible embarazo o en caso de duda, se debe realizar una prueba de embarazo. Como en cualquier gestación, se debe tomar en consideración la posibilidad de un embarazo ectópico. Es importante saber que la presencia de hemorragia uterina no excluye un embarazo ectópico. Las mujeres que se queden embarazadas después de tomar acetato de ulipristal deben ponerse en contacto con su médico (ver sección 4.6).

El acetato de ulipristal inhibe o pospone la ovulación (ver sección 5.1). Si ya se ha producido la ovulación, ya no tiene efectividad. Puesto que no es posible predecir el momento de la ovulación, el comprimido se debe tomar lo antes posible después de haber mantenido una relación sexual sin protección.

No existen datos sobre la eficacia del acetato de ulipristal cuando se toma después de más de 120 horas (5 días) de mantener relaciones sexuales sin protección.

Datos limitados y no concluyentes sugieren que la eficacia de ellaOne puede verse reducida por el aumento de peso o del índice de masa corporal (IMC) (ver sección 5.1). Todas las mujeres deben tomar el anticonceptivo de urgencia lo antes posible después de haber mantenido una relación sexual sin protección, independientemente del peso corporal de la mujer o de su IMC.

Algunas veces los periodos menstruales se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista después de tomar el comprimido. En aproximadamente el 7% de las mujeres, los periodos menstruales se adelantaron más de 7 días con respecto a la fecha prevista. En aproximadamente el 18,5 % de las mujeres se produjo un retraso de más de 7 días y en el 4% el retraso superó los 20 días.

No se recomienda el uso concomitante de acetato de ulipristal con otro anticonceptivo de urgencia que contenga levonorgestrel (ver sección 4.5).

Anticoncepción después de tomar ellaOne

El acetato de ulipristal es un anticonceptivo de urgencia que reduce el riesgo de embarazo después de haber mantenido una relación sexual sin protección pero no confiere protección anticonceptiva para relaciones sexuales posteriores. Por ello, se debe aconsejar a las mujeres que tras recurrir a la anticoncepción de urgencia utilicen un método de barrera fiable hasta su próximo periodo menstrual.

Aunque el uso de acetato de ulipristal como anticonceptivo de urgencia no contraindica el uso continuado de un anticonceptivo hormonal convencional, ellaOne puede reducir su acción anticonceptiva (ver sección 4.5). Por ello, si una mujer desea empezar a utilizar o seguir utilizando anticonceptivos hormonales, puede hacerlo de inmediato tras utilizar ellaOne, pero debe utilizar un método de barrera fiable hasta el siguiente periodo menstrual.

Poblaciones concretas

No se recomienda el uso concomitante de ellaOne con inductores de CYP3A4, debido a las interacciones (por ejemplo, barbitúricos (incluyendo primidona y fenobarbital), fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum Perforatum* (Hierba de San Juan), rifampicina, rifabutina, griseofulvina, efavirenz, nevirapina y ritonavir usado durante un período de tiempo prolongado).

No se recomienda su uso en mujeres con asma grave tratado con glucocorticoides orales.

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten al acetato de ulipristal

El acetato de ulipristal es metabolizado por la enzima CYP3A4 *in vitro*.

- *Inductores de CYP3A4*

Los resultados *in vivo* muestran que la administración de acetato de ulipristal con un inductor fuerte de CYP3A4 como la rifampicina disminuye notablemente la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del acetato de ulipristal en un 90% o más y reduce la vida media del acetato de ulipristal 2,2 veces, lo que corresponde a una reducción de aproximadamente 10 veces de la exposición del acetato de ulipristal. Por tanto, el uso concomitante de ellaOne con inductores de CYP3A4 (por ejemplo, barbitúricos (incluyendo primidona y fenobarbital), fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, medicamentos a base de plantas que contienen *Hypericum Perforatum* (Hierba de San Juan), rifampicina, rifabutina, griseofulvina, efavirenz y nevirapina) reduce las concentraciones en plasma de acetato de ulipristal y puede tener como resultado una disminución de la eficacia de ellaOne. En mujeres que han utilizado fármacos inductores enzimáticos durante las últimas 4 semanas, no se recomienda ellaOne (ver sección 4.4) y debe considerarse el uso de la anticoncepción de emergencia no hormonal (es decir, un dispositivo intrauterino de cobre (DIU-Cu)).

- *Inhibidores de CYP3A4*

Los resultados *in vivo* muestran que la administración de acetato de ulipristal con un inhibidor potente y uno moderado de CYP3A4 aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del acetato de ulipristal a un máximo de 2 y 5,9 veces, respectivamente. No es probable que los efectos de los inhibidores de CYP3A4 tengan consecuencias clínicas.

El inhibidor de la CYP3A4 ritonavir también puede ejercer un efecto inductor sobre la CYP3A4 si se usa durante un período más prolongado. En tales casos, el ritonavir podría reducir las concentraciones plasmáticas de acetato de ulipristal. Por tanto, no se recomienda su uso concomitante (ver sección 4.4). La inducción enzimática desaparece lentamente, de manera que el efecto en las concentraciones plasmáticas de acetato de ulipristal puede persistir aunque la mujer haya dejado de tomar el inductor enzimático en las últimas 4 semanas.

Medicamentos que afectan al pH gástrico

La administración de acetato de ulipristal (comprimido de 10 mg) junto con el inhibidor de la bomba de protones esomeprazol (20 mg diarios durante 6 días) dio lugar a una $C_{\text{máx}}$ media aproximadamente un 65% inferior, un $T_{\text{máx}}$ diferido (de una mediana de 0,75 horas a 1,0 horas) y un AUC media un 13% mayor. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción en el caso de la administración de una sola dosis de acetato de ulipristal como anticonceptivo de urgencia.

Posibilidad de que el acetato de ulipristal afecte a otros medicamentos

Anticonceptivos hormonales

El acetato de ulipristal se une a los receptores de la progesterona con una gran afinidad, por lo que puede interferir en la acción de los medicamentos que contienen progestágenos:

- Se puede reducir la acción anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales combinados y de los anticonceptivos solo con progestágenos.
- No se recomienda el uso concomitante de acetato de ulipristal con un anticonceptivo de urgencia que contenga levonorgestrel (ver sección 4.4).

Los datos *in vitro* indican que el acetato de ulipristal y su metabolito activo no inhiben de modo significativo la actividad de CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Después de la administración de una dosis única, no es probable la inducción de CYP1A2 y CYP3A4 mediante acetato de ulipristal o su metabolito activo. Por tanto, no es probable que la administración de acetato de ulipristal altere la eliminación de medicamentos metabolizados por esas enzimas.

Sustratos de la glucoproteína P (P-gp)

Los datos *in vitro* indican que el acetato de ulipristal puede ser un inhibidor de P-gp en concentraciones clínicamente relevantes. Los resultados *in vivo* con el sustrato de P-gp fexofenadina no fueron concluyentes. No es probable que los efectos sobre los sustratos de P-gp tengan consecuencias clínicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

ellaOne no está previsto para su uso durante el embarazo y no debe tomarlo ninguna mujer que se sospeche o se sepa que está embarazada (ver sección 4.2).

El acetato de ulipristal no interrumpe un embarazo existente.

En ocasiones, se puede producir un embarazo después de tomar acetato de ulipristal. Aunque no se han observado efectos teratógenos, los datos obtenidos en animales fueron insuficientes para decidir sobre la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los datos limitados existentes en relación con la exposición a ellaOne durante el embarazo en seres humanos no sugieren ningún problema de seguridad. No obstante, es importante notificar cualquier caso de embarazo de una mujer que haya tomado ellaOne a www.hra-pregnancy-registry.com. El propósito de ese registro en línea es recabar información de seguridad de mujeres que han tomado ellaOne durante el embarazo o se han quedado embarazadas después de tomar ellaOne. Todos los datos de pacientes recabados se mantendrán anónimos.

Lactancia

El acetato de ulipristal se excreta en la leche materna (ver sección 5.2). No se ha estudiado el efecto sobre los recién nacidos/infantes. No puede descartarse un cierto riesgo para los lactantes. Se recomienda interrumpir la lactancia por lo menos durante una semana después de la administración de acetato de ulipristal como anticonceptivo de urgencia. Durante dicha semana, se recomienda extraer y desechar la leche materna, a fin de estimular la lactancia.

Fertilidad

Tras el tratamiento con acetato de ulipristal como anticonceptivo de urgencia, es probable que la mujer vuelva rápidamente al estado de fertilidad. Se debe aconsejar a las mujeres que utilicen un método de barrera fiable en todas las relaciones sexuales posteriores hasta el siguiente periodo menstrual.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del acetato de ulipristal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Después de tomar ellaOne es habitual sentir mareo leve o moderado. Otros efectos poco frecuentes son somnolencia y visión borrosa. En raras ocasiones se han notificado trastornos de la atención. Se debe informar a la paciente de que no debe conducir ni utilizar máquinas si está experimentando dichos síntomas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen de las características de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de manera más frecuente fueron cefalea, náuseas, dolor abdominal y dismenorrea.

La seguridad del acetato de ulipristal se ha evaluado en 4.718 mujeres durante el programa de desarrollo clínico.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas notificadas en un ensayo en el programa de la fase III de 2.637 mujeres.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y el Sistema de clasificación de órganos utilizando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

MedDRA	Reacciones adversas (frecuencia)		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Gripe	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastornos del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del estado de ánimo	Desorden emocional Ansiedad Insomnio Desórdenes de hiperactividad Cambios en la libido	Desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Somnolencia Migrañas	Temblores Trastornos de la atención Disgeusia Síncope
Trastornos oculares		Trastornos visuales	Sensación anormal en los ojos Hiperemia ocular Fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sequedad de garganta
Trastornos gastrointestinales	Náuseas* Dolor abdominal* Molestias abdominales Vómitos*	Diarrea Sequedad de boca Dispepsia Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Lesiones cutáneas Prurito	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Dolor de espalda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dismenorrea Dolor pélvico Sensibilidad en los senos	Menorragia Flujo vaginal Desórdenes menstruales Metrorragia Vaginitis Sofocos Síndrome premenstrual	Prurito genital Dispareunia Rotura de quiste ovárico Dolor vulvovaginal Hipomenorrea*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio	Escalofríos Malestar Pirexia	Sed

*Síntoma que también podría estar relacionado con un embarazo no diagnosticado (o complicaciones relacionadas)

Adolescentes: el perfil de seguridad observado en mujeres menores de 18 años en estudios y poscomercialización es similar al perfil de seguridad en mujeres adultas durante el programa de fase III (ver sección 4.2).

Experiencia poscomercialización: las reacciones adversas notificadas espontáneamente en la experiencia poscomercialización fueron de naturaleza y frecuencia similares a las del perfil de seguridad descrito durante el programa de fase III.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La mayoría de las mujeres (74,6 %) que participaron en los estudios de la fase III tuvieron su siguiente periodo menstrual en la fecha prevista o con un margen de ± 7 días, mientras que el 6,8% tuvo la menstruación más de 7 días antes de lo previsto y el 18,5 % tuvo un retraso de más de 7 días sobre la fecha prevista para el inicio de la menstruación. El retraso superó los 20 días en el 4 % de las mujeres.

Una minoría (8,7%) de mujeres presentó sangrado intermenstrual con una duración media de 2,4 días. En la mayoría de los casos (88,2%), esas pérdidas se describieron como manchado. Solo el 0,4 % de todas las mujeres que recibieron ellaOne en los estudios de la fase III declararon un sangrado intermenstrual copioso.

En los estudios de la fase III, 82 mujeres participaron más de una vez en el estudio y, por tanto, recibieron más de una dosis de ellaOne (73 mujeres participaron dos veces y 9, tres veces). En estas mujeres no se observaron diferencias de seguridad en cuanto a la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas, el cambio en la duración o el volumen de la menstruación o la incidencia de sangrado intermenstrual.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se tiene muy poca experiencia con sobredosis por acetato de ulipristal. Se han usado, sin problemas de seguridad, dosis únicas de hasta 200 mg en mujeres. Esas dosis, que son altas, fueron bien toleradas; no obstante, en esas mujeres el ciclo menstrual se acortó (las hemorragias uterinas aparecieron 2 - 3 días antes de lo esperado) y en algunas de ellas la duración de las hemorragias se prolongó, aunque no fueron de una cantidad excesiva (“manchado”). No existen antídotos y todo tratamiento adicional debe centrarse en los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, anticonceptivos de urgencia. Código ATC: G03AD02.

El acetato de ulipristal es un modulador sintético selectivo y activo por vía oral de los receptores de la progesterona, que actúa uniéndose con gran afinidad a los receptores de la progesterona humana. Cuando se utiliza como anticoncepción de urgencia, su mecanismo de acción es la inhibición o el retraso de la ovulación mediante la supresión de la liberación masiva de hormona luteinizante (LH). Los datos farmacodinámicos demuestran que incluso cuando se administra inmediatamente antes del momento previsto de la ovulación (cuando los niveles de LH ya han comenzado a subir), el acetato de

ulipristal es capaz de posponer la ruptura folicular durante al menos 5 días en el 78,6% de los casos ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel y vs. placebo) (ver tabla).

Bloqueo de la ovulación ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Acetato de ulipristal n=34
Tratamiento antes de la liberación masiva de LH	n=16 0,0%	n=12 25,0%	n=8 100% $p < 0,005^*$
Tratamiento después de la liberación masiva de LH pero antes del pico de LH	n=10 10,0%	n=14 14,3% NS†	n=14 78,6% $p < 0,005^*$
Tratamiento después del pico de LH	n=24 4,2%	n=22 9,1% NS†	n=12 8,3% NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: definido como la presencia de un folículo dominante intacto cinco días después del tratamiento en fase folicular tardía

*: en comparación con levonorgestrel

NS: no estadísticamente significativo

†: en comparación con placebo

El acetato de ulipristal tiene una elevada afinidad por los receptores de los glucocorticoides y, en vivo, se han observado efectos antiglucocorticoides en animales. Sin embargo, no se ha observado ese mismo efecto en el ser humano ni siquiera tras repetir la administración de la dosis diaria de 10 mg. Presenta una afinidad mínima por los receptores androgénicos y carece de afinidad por los receptores humanos de estrógenos o mineralocorticoides.

Los resultados de dos ensayos controlados independientes y aleatorios (véase la Tabla) demostraron que la eficacia del acetato de ulipristal no es inferior a la del levonorgestrel en mujeres que solicitaron anticoncepción de urgencia entre 0 y 72 horas después de mantener relaciones sexuales sin protección o de producirse un fallo del anticonceptivo utilizado. Cuando se combinaron los datos de ambos ensayos mediante meta-análisis, el riesgo de embarazo con el acetato de ulipristal se reducía significativamente en comparación con el correspondiente al levonorgestrel ($p = 0,046$).

Ensayo controlado aleatorio	Tasa de embarazo (%) en un plazo de 72 h tras relaciones sexuales sin protección o fallo del anticonceptivo ²		Razón de probabilidad [95% CI] del riesgo de embarazo, del acetato de ulipristal vs levonorgestrel ²
	Acetato 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-análisis	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2 – Glasier et al, Lancet 2010

Existen dos ensayos que proporcionan datos sobre la eficacia de ellaOne empleado hasta 120 horas tras mantener relaciones sexuales sin protección. En un ensayo clínico abierto, realizado con mujeres que solicitaron anticoncepción de urgencia y fueron tratadas con acetato de ulipristal entre 48 y 120 horas después de mantener relaciones sexuales sin protección, se observó una tasa de embarazo del 2,1% (26/1241). Por otra parte, el segundo ensayo comparativo descrito arriba también proporciona datos sobre 100 mujeres tratadas con acetato de ulipristal de 72 a 120 horas tras las relaciones sexuales sin protección en las que no se registraron embarazos.

Datos limitados y no concluyentes derivados de ensayos clínicos sugieren una posible tendencia hacia una menor eficacia anticonceptiva del acetato de ulipristal para pesos corporales o IMC altos (ver sección 4.4). Del meta-análisis de los cuatro estudios clínicos realizados con acetato de ulipristal que

se presenta a continuación se excluyeron las mujeres que mantuvieron relaciones sexuales adicionales sin protección.

IMC (kg/m ²)	Bajo Peso 0 – 18,5	Normopeso 18,5-25	Sobrepeso 25-30	Obesidad 30-
N total	128	1866	699	467
N embarazos	0	23	9	12
Tasa de embarazos	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Intervalo de confianza	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Un estudio observacional de poscomercialización en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de ellaOne en adolescentes (de 17 años de edad o menos) no mostró diferencias en cuanto a su perfil de seguridad y eficacia en comparación con mujeres adultas (de 18 años de edad o más).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 30 mg, el acetato de ulipristal se absorbe rápidamente, alcanzando una concentración plasmática máxima de 176 ± 89 ng/ml aproximadamente 1 hora (0,5-2,0 h) después de la ingestión, y con un $AUC_{0-\infty}$ de 556 ± 260 ng.h/ml.

La administración de acetato de ulipristal con un desayuno rico en grasas dio lugar a una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ media de casi un 45%, una $T_{m\acute{a}x}$ diferida (de una mediana de 0,75 horas a 3 horas) y una $AUC_{0-\infty}$ media un 25% mayor que cuando se administró en ayunas. Los resultados obtenidos para el metabolito activo monodesmetilado fueron similares.

Distribución

El acetato de ulipristal se une en un alto porcentaje (>98%) a las proteínas plasmáticas como la albúmina, la glucoproteína ácida alfa-1 y las lipoproteínas de alta densidad.

El acetato de ulipristal es un compuesto lipófilo que se distribuye en la leche materna; su excreción diaria media es de 13,35 μ g [0-24 horas], 2,16 μ g [24-48 horas], 1,06 μ g [48-72 horas], 0,58 μ g [72-96 horas] y 0,31 μ g [96-120 horas].

Los datos *in vitro* indican que el acetato de ulipristal puede ser un inhibidor del transportador BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama) a nivel intestinal. No es probable que los efectos del acetato de ulipristal sobre la BCRP tengan consecuencias clínicas.

El acetato de ulipristal no es sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Biotransformación/eliminación

El acetato de ulipristal es metabolizado en su mayor parte a derivados monodesmetilados, didesmetilados e hidroxilados. El metabolito monodesmetilado es farmacológicamente activo. Los datos *in vitro* indican que su metabolización está mediada principalmente por la CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP1A2 y la CYP2A6. Se estima que la semivida terminal del acetato de ulipristal en el plasma tras la administración de una dosis única de 30 mg es de $32,4 \pm 6,3$ horas, con un aclaramiento medio (CL/F) de $76,8 \pm 64,0$ l/h tras la administración oral.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos con acetato de ulipristal en mujeres con insuficiencia renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. La mayoría de los resultados obtenidos en los estudios de toxicidad general estuvieron relacionados con su mecanismo de acción como modulador de la progesterona y de los receptores de los glucocorticoides, observándose actividad antiprogesterona con exposiciones similares a las concentraciones terapéuticas.

La información obtenida de estudios de toxicidad para la reproducción es limitada debido a la ausencia de medidas de la exposición en esos estudios. El acetato de ulipristal tiene efectos embriofetales en ratas, en conejos (en dosis repetidas superiores a 1 mg/kg) y en monos. Se desconoce la seguridad para el embrión humano a esas dosis repetidas. No se han observado efectos teratógenos con dosis suficientemente bajas como para mantener la gestación en las especies animales.

Los estudios de carcinogénesis llevados a cabo (en ratas y ratones), mostraron que el acetato de ulipristal no es un carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Polividona
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-PE-PVDC-aluminio con 1 comprimido.
Blister de PVC-PVDC-aluminio con 1 comprimido.

Cada caja contiene un blister.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Paris
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/522/001
EU/1/09/522/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de mayo de 2009
Fecha de la última renovación: 21 de marzo de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

22/02/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.