

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Femiori 30 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg ulipristaaliasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 240 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Pyöreä, valkoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti (9,1 mm x 4,4 mm), jonka toiselle puolelle on painettu "U30".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jälkiehkäisy 120 tunnin (viiden päivän) kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisymenetelmän petettyä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito koostuu yhdestä tabletista, joka otetaan suun kautta mahdollisimman pian, mutta viimeistään 120 tunnin (viiden päivän) kuluessa suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen.

Tabletti voidaan ottaa missä tahansa vaiheessa kuukautiskiertoa.

Jos kolmen tunnin kuluessa tabletin ottamisesta ilmenee oksentelua, on otettava toinen tabletti.

Jos naisen kuukautiset ovat myöhässä tai jos ilmenee raskauden oireita, raskauden mahdollisuus tulee poissulkea ennen kuin tabletti annetaan.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä ulipristaaliasetaatista voida tehdä vaihtoehtoisia annossuosituksia.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä ulipristaaliasetaattia suositella.

Pediatriset potilaat

Ulipristaaliasetaatin käyttöaihe, jälkiehkäisy, ei ole relevantti esipuberteetti-ikäisille lapsille.

Nuoret

Jälkierkkäisyyn käytetty ulipristaaliasetaatti soveltuu hedelmällisessä iässä oleville naisille, mukaan lukien nuoret. Turvallisuudessa ja tehossa ei ole havaittu eroja verrattuna 18-vuotiaisiin tai sitä vanhempiin aikuisiin naisiin (katso kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta

Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Femiori on tarkoitettu vain satunnaiseen käyttöön. Sitä ei saa missään tapauksessa käyttää tavanomaisen ehkäisymenetelmän korvikkeena. Naisia on aina neuvottava käyttämään säännöllistä ehkäisymenetelmää.

Ulipristaaliasetaattia ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana eikä kenenkään naisen, jonka epäillään tai tiedetään olevan raskaana, tule ottaa sitä. Se ei kuitenkaan keskeytä jo alkanutta raskautta (katso kohta 4.6).

Femiori ei estä raskautta kaikissa tapauksissa

Jos seuraavat kuukautiset ovat yli seitsemän päivää myöhässä, jos kuukautiset ovat luonteeltaan epänormaalit tai jos ilmenee raskauteen liittyviä oireita tai tilanne on muutoin epäselvä, tulee tehdä raskaustesti. Kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, kuten kaikissa raskauksissa. On tärkeää tietää, että kohdun verenvuoto ei sulje pois kohdunulkoisen raskauden mahdollisuutta. Naisten, jotka tulevat raskaaksi ulipristaaliasetaatin ottamisen jälkeen, tulee ottaa yhteyttä lääkäriin (katso kohta 4.6).

Ulipristaaliasetaatti estää ovulaation tai viivästyttää sitä (katso kohta 5.1). Jos ovulaatio on jo tapahtunut, se ei enää tehoa. Ovulaation ajankohtaa ei voida ennustaa ja näin ollen tabletti tulisi ottaa mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen.

Tietoja ei ole käytettävissä ulipristaaliasetaatin tehosta, kun se on otettu yli 120 tuntia (viisi päivää) suojaamattoman yhdynnän jälkeen.

Rajalliset ja ei-yksiselitteiset tiedot viittaavat siihen, että Femiori-valmisteen teho saattaa olla vähentynyt potilaan painon tai painoindeksiin (BMI) kasvaessa (katso kohta 5.1). Kaikkien naisten tulee ottaa jälkierkkäisy mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen painosta tai BMI:stä riippumatta.

Tabletin ottamisen jälkeen kuukautiset saattavat toisinaan alkaa muutamaa päivää odotettua aikaisemmin tai myöhemmin. Noin seitsemällä prosentilla naisista kuukautiset alkoivat yli seitsemän päivää odotettua aiemmin. Noin 18,5 prosentilla naisista ilmeni yli seitsemän päivän viive, ja neljällä prosentilla viive oli yli 20 päivää.

Ulipristaaliasetaatin samanaikaista käyttöä levonorgestreeliä sisältävän jälkierkkäisyvalmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ehkäisy Femiori-tabletin ottamisen jälkeen

Ulipristaaliasetaatti on jälkierkkäisyvalmiste, joka pienentää raskauden riskiä suojaamattoman yhdynnän jälkeen, mutta ei anna ehkäisysuojaa myöhemmin tapahtuville yhdynnöille. Tämän vuoksi jälkierkkäisyn jälkeen naisten on suositeltavaa käyttää luotettavaa estemenetelmää, kunnes seuraavat kuukautiset alkavat.

Jälkiehkäisyyn käytetyn ulipristaaliasetaatin käyttö ei ole vasta-aiheinen tavanomaisen hormoniehkäisyvalmisteiden käytölle, mutta Femiori saattaa heikentää sen ehkäisytehoa (ks. kohta 4.5). Näin ollen, jos nainen haluaa aloittaa hormoniehkäisyvalmisteiden käytön tai jatkaa sitä, näin voidaan tehdä välittömästi Femiori-valmisteiden käytön jälkeen. Naista on kuitenkin neuvottava käyttämään luotettavaa estemenetelmää, kunnes seuraavat kuukautiset alkavat.

Erityisryhmät

Femiori-valmisteiden ja CYP3A4-induktorien (esim. barbituraattien (mukaan lukien primidoni ja fenobarbitaali), fenytoiiniin, fosfetynoiiniin, karbamatsapiiniin, okskarbatsepiiniin, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden, rifampisiiniin, rifabutiiniin, griseofulviiniin, efavirentsiin, nevirapiiniin tai pitkäaikaisesti käytettävän ritonaviiriin) samanaikaista käyttöä ei suositella niiden yhteisvaikutuksesta johtuen.

Käyttöä ei suositella naisille, joilla on vaikea astma, jota hoidetaan suun kautta otettavalla glukokortikoidilla.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisuus, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat ulipristaaliasetaattiin

Ulipristaaliasetaatti metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta *in vitro*.

– CYP3A4-induktorit

In vivo -tutkimusten tulokset osoittavat, että ulipristaaliasetaatin anto voimakkaan CYP3A4-induktorin, kuten rifampisiiniin, kanssa pienentää ulipristaaliasetaatin C_{max} - ja AUC-arvoja 90 % tai enemmän ja lyhentää ulipristaaliasetaatin puoliintumisaikaa 2,2-kertaisesti, mikä vastaa 10 kertaa pienempää altistumista ulipristaaliasetaatille. Tästä syystä Femiori-valmisteiden samanaikainen käyttö CYP3A4-induktorien (esim. barbituraattien (mukaan lukien primidoni ja fenobarbitaali), fenytoiiniin, fosfetynoiiniin, karbamatsapiiniin, okskarbatsepiiniin, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden, rifampisiiniin, rifabutiiniin, griseofulviiniin, efavirentsiin ja nevirapiiniin) kanssa vähentää ulipristaaliasetaatin pitoisuutta plasmassa ja voi heikentää Femiori-valmisteiden vaikutusta. Femiori-valmistetta ei suositella naisille, jotka ovat edeltävien 4 viikon aikana käyttäneet entsyymejä indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.4), ja tällaisissa tapauksissa on harkittava hormonitonta jälkiehkäisy menetelmää (kuparikierukkaa).

– CYP3A4-estäjät

In vivo -tutkimusten tulokset osoittavat, että ulipristaaliasetaatin anto voimakkaan tai kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän kanssa nosti ulipristaaliasetaatin C_{max} -arvot kaksinkertaisiksi ja AUC-arvot 5,9-kertaisiksi. On epätodennäköistä, että CYP3A4-estäjien vaikutuksilla olisi kliinisiä seurauksia.

Myös CYP3A4-estäjän ritonaviirillä voi olla indusoiva vaikutus CYP3A4:ään, kun ritonaviiriä käytetään pitkiä aikoja. Tällaisissa tapauksissa ritonaviiri saattaa pienentää ulipristaaliasetaatin pitoisuutta plasmassa. Samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4). Entsyymien induktio pienenee vähitellen, ja vaikutuksia ulipristaaliasetaatin pitoisuuteen plasmassa saattaa esiintyä silloinkin, kun nainen on lopettanut entsyymi-induktorin käytön edeltävien 4 viikon aikana.

Mahanesteen pH-tasoon vaikuttavat lääkeaineet

Ulipristaaliasetaatin anto (10 mg:n tabletti) yhdessä protonipumpun estäjän esomepratsolin kanssa (20 mg päivässä 6 päivän ajan) johti noin 65 % pienempään keskimääräiseen C_{max} -arvoon, viivästyneeseen T_{max} -arvoon (keskimääräisestä 0,75 tunnista 1,0 tuntiin) ja 13 % suurempaan keskimääräiseen AUC-

arvoon. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkittävyyttä ei tunneta, kun ulipristaaliasetaattia käytetään kerta-annoksena jälkielekäsitykseen.

Mahdollisuus, että ulipristaaliasetaatti vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ulipristaaliasetaatti sitoutuu progesteronireseptoriin suurella affiniteetilla. Siksi se saattaa häiritä progestiinia sisältävien lääkevalmisteiden vaikutusta:

- Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ja vain progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho saattaa heikentyä.
- Ulipristaaliasetaatin ja levonorgestreeliä sisältävän jälkielekäsitykseen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

In vitro -tutkimustiedot osoittavat, että kliinisesti relevantteina pitoisuuksina annettu ulipristaaliasetaatti ja sen aktiivinen metaboliitti eivät merkittävästi estä CYP1A2-, 2A6-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- ja 3A4 -entsyymejä. Ei ole todennäköistä, että yksittäinen annos ulipristaaliasetaattia tai sen aktiivista metaboliittia indusoisi CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymejä. Tästä syystä on epätodennäköistä, että ulipristaaliasetaatin anto vaikuttaisi näiden entsyymien metaboliittien lääkevalmisteisiin.

P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraattit

In vitro -tutkimustiedot osoittavat, että kliinisesti relevantit ulipristaaliasetaattipitoisuudet voivat estää P-glykoproteiinia (P-gp). P-gp:n substraatti feksofenadiinin *in vivo* -tutkimuksen tulokset eivät olleet yksiselitteisiä. On epätodennäköistä, että ulipristaaliasetaatin vaikutuksilla P-gp:n substraatteihin on kliinisiä seurauksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Femiori-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana, eikä kenenkään naisen, jonka epäillään tai tiedetään olevan raskaana, tule ottaa sitä (katso kohta 4.2).

Ulipristaaliasetaatti ei keskeytä jo alkanutta raskautta.

Raskaaksituleminen saattaa joskus tapahtua ulipristaaliasetaatin ottamisen jälkeen. Vaikka teratogeenisuuden potentiaalia ei ole havaittu, eläimistä saadut tiedot ovat riittämättömät reproduktiivisen toksisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot Femiori-valmisteelle raskauden aikana altistuneista naisista eivät viittaa turvallisuusriskiin. On kuitenkin tärkeää, että Femiori-valmistetta ottaneella naisella ilmenevä raskaus ilmoitetaan rekisteriin www.hra-pregnancy-registry.com. Tämän Internetissä olevan rekisterin tarkoituksena on kerätä turvallisuustietoja naisilta, jotka ovat ottaneet Femiori-valmistetta raskauden aikana tai jotka tulivat raskaaksi Femiori-valmisteeseen ottamisen jälkeen. Kaikki kerätyt potilastiedot säilytetään nimettöinä.

Imetys

Ulipristaaliasetaatti erittyy äidinmaitoon (ks. kohta 5.2). Vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetystä ei suositella viikkoon jälkielekäsitykseen käytetyn ulipristaaliasetaatin käytön jälkeen. Tänä aikana suositellaan maidon pumppaamista ja pumpatun maidon hävittämistä, jotta maidoneritystä kuitenkin stimuloidaan.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyys palautuu todennäköisesti nopeasti jälkielekäsitykseen käytetyn ulipristaaliasetaattihoidon jälkeen. Naisia on kuitenkin neuvottava käyttämään luotettavaa estemenetelmää kaikkien seuraavien yhdyntöjen aikana, kunnes seuraavat kuukautiset alkavat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ulipristaaliasetaatilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn: lievä tai kohtalainen heitehuimaus on yleistä Femiori-valmisteen ottamisen jälkeen, uneliaisuus ja sumentunut näkö ovat melko harvinaisia, tarkkaavuushäiriöitä on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa. Potilasta tulee kehottaa välttämään autolla ajoa tai koneiden käyttöä, jos hänellä esiintyy tällaisia oireita (katso kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu ja kivuliaat kuukautiset.

Ulipristaaliasetaatin turvallisuutta on arvioitu 4718 naisella klinisen kehitysohjelman aikana.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on luettelo vaiheen III ohjelmassa 2 637 naisella ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Alla luetellut haittavaikutukset on luokitettu yleisyyden ja elinluokitusjärjestelmän mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA	Haittavaikutukset (yleisyys)		
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Einluokka			
Infektiot ja infestaatiot		Influenssa	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriöt	
Psykkiset häiriöt	Mielialahäiriöt	Emotionaaliset häiriöt Ahdistuneisuus Unettomuus Ylivilkkauhäiriö Libidon muutokset	Desorientaatio
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Uneliaisuus Migreeni	Vapina Tarkkaavuushäiriö Makuhäiriöt Pyörtyminen
Silmät		Näköhäiriöt	Epätavallinen tunne silmässä Silmien verekyys Valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin			Huimaus
Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina			Kurkun kuivuminen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi* Vatsakipu* Epämukava olo vatsassa Oksentelu*	Ripuli Suun kuivuminen Dyspepsia Ilmavaivat	

Iho ja ihonalainen kudokset		Akne Iholeesio Kutina	Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu Selkäkipu		
Sukupuolielimet ja rinnat	Dysmenorrea Lantiokipu Rintojen arkuus	Menorragia Emätinvuoto Kuukautishäiriö Metrorragia Emätintulehdus Kuumat aallot Premenstruaalisyndrooma	Sukupuolielinten kutina Yhdyntäkivut Puhjennut munasarjakysta Hävyn ja emättimen kipu Hypomenorrea*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	Vilunväristykset Huonovointisuus Kuume	Jano

*Oire, joka saattaa myös liittyä diagnosoimattomaan raskauteen (tai siihen liittyviin komplikaatioihin)

Nuoret: Alle 18-vuotiailla naisilla havaittu turvallisuusprofiili tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on samanlainen kuin turvallisuusprofiili aikuisilla vaiheen III tutkimuksen aikana (katso kohta 4.2).

Markkinoille tulon jälkeiset kokemukset: Markkinoille tulon jälkeisissä kokemuksissa spontaanisti raportoidut hättävähaitat olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samanlaisia kuin turvallisuusprofiilissa, joka on kuvailtu vaiheen III ohjelman aikana.

Valikoitujen hättävähaittojen kuvaus

Suurimmalla osalla (74,6 %) vaiheen III tutkimuksiin osallistuneista naisista seuraavat kuukautiset alkoivat odotettuun aikaan tai ± 7 päivän kuluessa, 6,8 prosentilla naisista kuukautiset alkoivat yli seitsemän päivää odotettua aikaisemmin ja 18,5 prosentilla kuukautiset alkoivat yli seitsemän päivää odotettua myöhemmin. Viive kuukautisten alkamisessa oli yli 20 päivää 4 prosentilla naisista.

Vähemmistö (8,7 %) naisista ilmoitti kuukautisten välillä ilmenneestä verenvuodosta, joka kesti keskimäärin 2,4 päivää. Suurimmassa osassa tapauksia (88,2 %) tämän verenvuodon ilmoitettiin olevan tiputtelua. Niistä naisista, jotka saivat Femiori-valmistetta vaiheen III tutkimuksessa, vain 0,4 % ilmoitti runsaasta kuukautisvuodosta.

Vaiheen III tutkimuksessa 82 naista osallistui tutkimukseen useammin kuin kerran ja sai siksi useamman kuin yhden Femiori-annoksen (73 naista osallistui kaksi kertaa ja yhdeksän näistä osallistui kolme kertaa). Näillä koehenkilöillä hättävähaittojen yleisyydessä ja vakavuudessa, kuukautisten kestossa, kuukautisvuodon määrässä tai kuukautisten välillä ilmenneen vuodon yleisyydessä ei havaittu turvallisuuteen vaikuttavia eroja.

Epäillyistä hättävähaittojen ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähaittojen ilmoittamisesta. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähaittojen ilmoittamisesta seuraavalle taholle :

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Hättävähaittojen rekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemukset ulipristaaliasetaatin yliannostuksesta ovat rajalliset. Yksittäisiä jopa 200 milligramman annoksia on annettu naisille ilman turvallisuusongelmia. Tällaiset suuret annokset olivat hyvin siedettyjä. Näillä naisilla esiintyi kuitenkin kuukautiskierron lyhentymistä (kohtuverenvuotoa esiintyi 2–3 päivää ennen odotettua ajankohtaa) ja joillakin naisilla vuodon kesto-aika oli pidentynyt, tosin määrä ei kuitenkaan ollut liiallinen (tiputtelua). Vastalääkettä ei ole, joten yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolielimistön sukupuolihormonit ja modulaattorit, jälkiekhäisyvalmisteet. ATC-koodi: G03AD02.

Ulipristaaliasetaatti on tehokas suun kautta annettava synteettinen, selektiivinen progesteronireseptorin modulaattori, joka vaikuttaa suurella affiniteetilla tapahtuvan ihmisen progesteronireseptoriin sitoutumisen kautta. Jälkiekhäisyyn käytettäessä sen ensisijainen vaikutusmekanismi on ovulaation estäminen tai viivyttäminen luteinisoivan hormonin (LH:n) nousemisen estämisen kautta. Farmakodynaamiset tiedot osoittavat, että silloinkin, kun ulipristaaliasetaatti otetaan välittömästi ennen ovulaation laskettua tapahtumisaikaa (kun LH on jo alkanut nousta), se pystyy siirtämään munarakkulan puhkeamisen myöhäisemmäksi vähintään viiden päivän ajan 78,6 %:lla tapauksista ($p < 0,005$ vrt. levonorgestreeliin ja vrt. plaseboon) (katso taulukko).

Ovulaation estäminen ^{1,§}			
	Plasebo n = 50	Levonorgestreeli n = 48	Ulipristaaliasetaatti n = 34
Hoito ennen LH:n nousua	n=16 0,0 %	n=12 25,0 %	n=8 100 % p<0,005*
Hoito LH:n nousun jälkeen, mutta ennen LH-huippua	n=10 10,0 %	n=14 14,3 % NS†	n=14 78,6 % p<0,005*
Hoito LH-huipun jälkeen	n=24 4,2 %	n=22 9,1 % NS†	n=12 8,3 % NS*

1: Brache ym., Contraception 2013

§: määritetty puhkeamattoman dominantin munarakkulan läsnäoloksi viisi päivää myöhäisen rakkulavaiheen hoidon jälkeen

*: verrattuna levonorgestreeliin

NS: ei tilastollisesti merkitsevä

†: verrattuna plaseboon

Ulipristaaliasetaatilla on myös suuri affiniteetti glukokortikoidireseptoreihin, ja eläimillä on havaittu antiglukokortikoidivaikutuksia *in vivo*. Ihmisillä tällaisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole havaittu edes toistetulla päivittäisellä 10 milligramman annoksella. Sillä on hyvin vähäinen affiniteetti androgeenireseptoreihin eikä lainkaan affiniteettiä ihmisen estrogeeni- tai mineralokortikoidireseptoreihin.

Tulokset kahdesta riippumattomasta satunnaistetusta, kontrolloidusta tutkimuksesta (ks. taulukkoa) osoittivat, että ulipristaaliasetaatin teho oli yhdenvertainen levonorgestreeliin nähden naisilla, jotka pysyivät jälkiekhäisyyn 0–72 tuntia suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisy menetelmän pettämisen

jälkeen. Kun molempien tutkimusten tietoja verrattiin meta-analysissä, raskausriski ulipristaaliasetaatilla oli merkittävästi pienempi levonorgestreeliin verrattuna ($p=0,046$).

Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	Raskausprosentti (%) 72 tunnin sisällä suojaamattomasta yhdyntästä tai ei		Raskausriskin kerroinsuhde [95 % CI], ulipristaaliasetaatti vs levonorgestreeli
	Ulipristaaliasetaatti	Levonorgestreeli	
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-analyysi	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2: Glasier ym., Lancet 2010

Kahdesta tutkimuksesta on saatavissa tietoja Femiori-valmisteiden tehosta, kun sitä käytetään jopa 120 tuntia suojaamattoman yhdyntän jälkeen. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui naisia, jotka pyysivät jälkiehkäisyä ja joille annettiin ulipristaaliasetaattia 48–120 tuntia suojaamattoman yhdyntän jälkeen, raskauksien osuudeksi todettiin 2,1 prosenttia (26/1241). Toinen yllä mainituista vertailututkimuksista antaa myös tietoja sadasta naisesta, joita hoidettiin ulipristaaliasetaatilla 72–120 tuntia suojaamattoman yhdyntän jälkeen ja joilla ei todettu raskautta.

Kliinisten tutkimusten rajalliset ja ei-yksiselitteiset tiedot viittaavat ulipristaaliasetaatin vähentyneeseen ehkäisytehon taipumukseen korkean painon tai BMI:n myötä (katso kohta 4.4). Alla esitetyssä neljän ulipristaaliasetaattia koskevan kliinisen tutkimuksen meta-analysissä ei ole mukana naisia, joilla oli lisäksi muita suojaamattomia yhdyntäkertoja.

BMI (kg/m ²)	Alipainoinen 0-18,5	Normaali 18,5-25	Ylipainoinen 25-30	Liikalihava 30-
N yhteensä	128	1866	699	467
N raskauksia	0	23	9	12
Raskausprosentti	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Luottamus väli	0,00-2,84	0,78-1,84	0,59-2,43	1,34-4,45

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä tarkkailututkimuksessa, jossa arvioitiin Femiori-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta 17-vuotiailla ja sitä nuoremmilla nuorilla, ei havaittu eroa turvallisuus- ja tehoprofiilissa verrattuna 18-vuotiaisiin ja sitä vanhempiin aikuisiin naisiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun yksi 30 milligramman annos on annettu suun kautta, ulipristaaliasetaatti imeytyy nopeasti. Suurin pitoisuus plasmassa 176 ± 89 ng/ml saavutetaan noin tunnin (0,5–2,0 tunnin) kuluttua antamisen jälkeen, jolloin $AUC_{0-\infty}$ on 556 ± 260 ng.h/ml.

Kun ulipristaaliasetaatti annettiin paljon rasvaa sisältävän aamiaisen kanssa, keskimääräinen C_{max} oli noin 45 prosenttia alhaisempi, T_{max} viivästyi (keskimäärin 0,75 tunnista kolmeen tuntiin) ja keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ oli 25 prosenttia korkeampi kuin tyhjän mahaan annettuna. Vastaavia tuloksia saatiin aktiivisen mono-demetyloituneen metaboliitin osalta.

Jakautuminen

Ulipristaaliasetaatti sitoutuu tehokkaasti (> 98 %) plasmaproteiineihin, myös albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, sekä HD-lipoproteiineihin (high density lipoprotein).

Ulipristaaliasetaatti on lipofiilinen yhdiste, joka erittyy äidinmaitoon keskimäärin seuraavasti: 13,35 µg [0–24 tuntia], 2,16 µg [24–48 tuntia], 1,06 µg [48–72 tuntia], 0,58 µg [72–96 tuntia] ja 0,31 µg [96–120 tuntia].

In vitro -tutkimustiedot osoittavat, että ulipristaaliasetaatti saattaa olla BCRP-kuljettajaproteiinien (rintasyövän resistenssiproteiini) estäjä suolistotasolla. On epätodennäköistä, että ulipristaaliasetaatin vaikutuksilla BCRP:hen on kliinisiä seurauksia.

Ulipristaaliasetaatti ei ole OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti.

Biotransformaatio/eliminaatio

Ulipristaaliasetaatti metaboloituu laajasti mono-demetyloituneiksi, di-demetyloituneiksi ja hydroksyloituneiksi aineenvaihduntatuotteiksi. Mono-demetyloitu aineenvaihduntatuote on farmakologisesti vaikuttava. *In vitro* -tiedot osoittavat, että tämän metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4:n kautta sekä vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2A6:n kautta. Ulipristaaliasetaatin loppuvaiheen puoliintumisaika plasmassa yhden 30 milligramman annoksen jälkeen on arviolta $32,4 \pm 6,3$ tuntia. Suun kautta otetun ulipristaaliasetaatin puhdistuman keskiarvo (CL/F) on $76,8 \pm 64,0$ l/h.

Eriyispotilasryhmät

Ulipristaaliasetaatista ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia naisilla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Useimmat yleisten toksisuustutkimusten löydökset liittyivät lääkevalmisteeseen toimintamekanismiin progesteroni- ja glukokortikoidireseptoreiden modulaattorina. Antiprogesteronivaikutus havaittiin hoitotasoa vastaavilla altistuksilla.

Lisääntymistä koskevien toksisuustutkimusten tiedot ovat rajallisia altistusmittauksen puuttumisen vuoksi näissä tutkimuksissa. Ulipristaaliasetaatilla on vaikutusmekanisminsa vuoksi alkiokuolemia aiheuttava vaikutus rotilla, kaneilla (yli 1 mg/kg:n toistuvilla annoksilla) ja apinoilla. Turvallisuutta ihmisalkioille ei tunneta näillä toistuvilla annoksilla. Annoksilla, jotka olivat riittävän pieniä tiineyden säilymiseksi eläinlajeilla, ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Rotilla ja hiirillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset osoittivat, ettei ulipristaaliasetaatti ole karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Tärkkelys, esigelatinoitu
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Hydroksiipropyylise lluloosa
Talkki
Steariinihappo
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yhden tabletin PVC-PVDC-alumiiniläpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35799

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {DD.MM.YYYY}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2018