

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Femke 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) ja 0,50 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 9 - 9,2 mm ja jossa toisella puolella kaiverrus ”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.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Erytisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä Femke-valmisteesta voida tehdä vaihtoehtoisia annossuosituksia.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Erytisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä Femke-valmisteen käyttöä suositella.

Pediatriset potilaat

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

Nuoret: Jälkiehkäisyyn 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

Ulipristaaliasetaatti 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).

Ulipristaaliasetaatti 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. Kohdunulkaisen raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, kuten kaikissa raskauksissa. On tärkeää tietää, että kohdun verenvuoto ei sulje pois kohdunulkaisen 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 ulipristaaliasetaatin teho saattaa olla vähentynyt potilaan painon tai painoindeksin (BMI) kasvaessa (katso kohta 5.1). Kaikkien naisten tulee ottaa jälkiehkäisy 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 jälkiehkäisyvalmisteiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ehkäisy ulipristaaliasetaatin ottamisen jälkeen

Ulipristaaliasetaatti on jälkiekhäisyvalmiste, joka pienentää raskauden riskiä suojaamattoman yhdynnän jälkeen, mutta ei anna ehkäisyuojaa myöhemmin tapahtuville yhdynöille. Tämän vuoksi jälkiekhäisyn jälkeen naisten on suositeltavaa käyttää luotettavaa estemenetelmää, kunnes seuraavat kuukautiset alkavat.

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

Erytisyryhmät

Ulipristaaliasetaatin ja CYP3A4-induktorien (esim. barbituraattien (mukaan lukien primidoni ja fenobarbitaali), fenytoiinin, fosfetynoiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden, rifampisiinin, rifabutiinin, griseofulviinin, efavirensin, nevirapiinin tai pitkäaikaisesti käytettävän ritonaviirin) samanaikaista käyttöä ei suositella niiden yhteisvaikutuksesta johtuen.

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 rifampisiinin, 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 Femke-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A4-induktorien (esim. barbituraattien (mukaan lukien primidoni ja fenobarbitaali), fenytoiinin, fosfetynoiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden, rifampisiinin, rifabutiinin, griseofulviinin, efavirensin ja nevirapiinin) kanssa vähentää ulipristaaliasetaatin pitoisuutta plasmassa ja voi heikentää Femke-valmisteen vaikutusta. Femke-valmistetta ei suositella naisille, jotka ovat edeltävien 4 viikon aikana käyttäneet entsyymejä indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.4), ja tällaisissa tapauksissa on harkittava hormonitonta jälkiekhäisymenetelmää (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 merkitysvyyttä ei tunneta, kun ulipristaaliasetaattia käytetään kerta-annoksena jälkiehkäisyyn.

Mahdollisuus, että ulipristaaliasetaatti vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

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

- Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ja vain progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho saattaa heikentyä.
- Ulipristaaliasetaatin ja levonorgestreeliä sisältävän jälkiehkäisyvalmisteen 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 metaboloimisiin 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 feksofenadiiniin *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

Femke-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 Femke-valmisteen ottamisen jälkeen. Vaikka teratogeenisuuden potentiaalia ei ole havaittu, eläimistä saadut tiedot ovat riittämättömät lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot ulipristaaliasetaatille raskauden aikana altistuneista naisista eivät viittaa turvallisuusriskiin. On kuitenkin tärkeää, että Femke-valmistetta ottaneiden naisten raskaus ilmoitetaan Mylan-yhtiön raportointijärjestelmään www.ulipristal-pregnancy-registry.com. Tämän verkkopohjaisen rekisterin tarkoituksena on kerätä turvallisuustietoja naisilta, jotka ovat ottaneet Femke-valmistetta raskauden aikana tai jotka tulevat raskaaksi Femke-valmisteen saannin jälkeen. Kaikki kerätyt potilastiedot pysyvät nimettöinä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Hedelmällisyys palautuu todennäköisesti nopeasti jälkiehkäisyyn käytetyn ulipristaaliasetaattihoidon jälkeen.

Naisia on kuitenkin neuvottava käyttämään luotettavaa estemenetelmää kaikkien seuraavien yhdyntöjen aikana, kunnes seuraavat kuukautiset alkavat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ulipristaaliasetaatilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn: lievä tai kohtalainen heitehuimaus on yleistä Femke-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

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

Ulipristaaliasetaatin turvallisuutta on arvioitu 4 718 naisella kliinisen 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 käyttäen seuraavaa luokitusta: 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
Infektiot		Influenssa	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriöt	
Psyykkiset häiriöt	Mielialahäiriöt	Emotionaaliset häiriöt Ahdistuneisuus Unettomuus Ylivilkkäushäiriö 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 kudosis		Akne Iholeesio Kutina	Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu Selkäkipu		
Sukupuolielimet ja rinnat	Dysmenorrea Lantiokipu Rintojen arkuus	Menorragia Emätinvuoto Kuukautishäiriö Metrorragia Emätintulehdus Kuumat aallot Premenstruaali-syndrooma	Sukupuolielinten kutina Yhdyntäkiput 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 haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samanlaisia kuin turvallisuusprofiilissa, joka on kuvailtu vaiheen III ohjelman aikana.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suurimmalla osalla (74,6 %) vaiheen III tutkimuksiin osallistuneista naisista seuraavat kuukautiset alkoivat odotettuun aikaan tai \pm 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 ulipristaaliaseattia 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 ulipristaaliannoksen (73 naista osallistui kaksi kertaa ja yhdeksän näistä osallistui kolme kertaa). Näillä koehenkilöillä haittavaikutusten yleisyydessä ja vakavuudessa, kuukautisten kestossa, kuukautisvuodon määrässä tai kuukautisten välillä ilmenneen vuodon yleisyydessä ei havaittu turvallisuuteen vaikuttavia eroja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

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, jälkikiehkäisyvalmisteet. ATC-koodi: G03AD02.

Ulipristaaliasetaatti on suun kautta annettava synteettinen, selektiivinen progesteronireseptorin modulaattori, joka vaikuttaa suurella affiniteetilla tapahtuvan ihmisen progesteronireseptoriin sitoutumisen kautta. Jälkikiehkäisyyn käytettäessä sen 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 läsnäoloaksi 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 affiniteettia ihmisen estrogeeni- tai mineralokortikoidireseptoreihin.

Tulokset kahdesta riippumattomasta satunnaistetusta, kontrolloidusta tutkimuksesta (ks. taulukkoa) osoittivat, että ulipristaaliasetaatin teho oli yhdenvertainen levonorgestreeliin nähden naisilla, jotka pyysivät jälkiehkäisyä 0–72 tuntia suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen. Kun molempien tutkimusten tietoja verrattiin meta-analyyssissä, raskausriski ulipristaaliasetaatilla oli merkittävästi pienempi levonorgestreeliin verrattuna ($p=0,046$).

Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	Raskausprosentti (%) 72 tunnin sisällä suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisyn pettämisestä ²		Raskausriskin kerroinsuhde [95 % CI], ulipristaaliasetaatti vs levonorgestreeli ²
	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 ulipristaaliasetaatin tehosta, kun sitä käytetään jopa 120 tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui naisia, jotka pyysivät jälkiehkäisyä ja joille annettiin ulipristaaliasetaattia 48–120 tuntia suojaamattoman yhdynnän 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 yhdynnän 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-analyyssissä 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 %
Luottamusväli	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä tarkkailututkimuksessa, jossa arvioitiin ulipristaaliasetaatin 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-∞} oli 25 prosenttia korkeampi kuin tyhjään 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-demetyloitunut 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 ± 6,3 tuntia. Suun kautta otetun ulipristaaliasetaatin puhdistuman keskiarvo (CL/F) on 76,8 ± 64,0 l/h.

Erytispotilasryhmät

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 genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Useimmat yleisten toksisuustutkimusten löydökset liittyivät lääkevalmisteen 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

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Steariinihappo (E570)

Talkki (E553b)

Titaanidioksiidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yhden tabletin PVC-PVDC-alumiiniläpipainopakkaus.

Kukin pakkaus sisältää yhden läpinäkyvän läpipainopakkauksen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 34 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35598

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 heinäkuuta 2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2020