

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ulipristal acetate Stada 30 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg ulipristaaliasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 240,0 mg laktoosia (monohydraattina) ja 1,35 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 9,0-9,2 mm ja jonka toisella puolella on kohomerkinä "U30".

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Jälkikiehäisy 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.

Tämä 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 Ulipristal acetate Stada -valmisteele voida tehdä vaihtoehtoisia annossuosituksia.

#### *Vaikea maksan vajaatoiminta*

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä Ulipristal acetate Stada -valmistetta suositella.

#### *Pediatriset potilaat*

Ulipristal acetate Stada -valmisteen käyttöaihe, jälkiefektiivisyys, ei ole relevantti esipuberteetti-ikäisille lapsille.

Nuoret: Jälkiefektiivisyyden 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.

Ulipristaaliasetaatti 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 jälkiefektiivisyys mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen painosta tai BMI:stä riippumatta.

Tabletin ottamisen jälkeen kuukautiset saattavat toisinaan alkaa muutamaa päivää odotettua aikaisemmin tai myöhemmin. Noin 7 % :lla naisista kuukautiset alkoivat yli seitsemän päivää odotettua aiemmin. Noin 18,5 % :lla naisista ilmeni yli seitsemän päivän viive, ja 4 % :lla viive oli yli 20 päivää.

Ulipristaaliasetaatin samanaikaista käyttöä levonorgestreeliä sisältävän jälkiekhäisyvalmisteen 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 yhdynnöille. Tämän vuoksi jälkiekhäisyn jälkeen naisten on suositeltavaa käyttää luotettavaa estemenetelmää, kunnes seuraavat kuukautiset alkavat.

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

### Erityisryhmät

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 laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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 Ulipristal acetate Stada -valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A4-induktorien (esim. barbituraattien (mukaan lukien primidoni ja fenobarbitaali), fenytoiinin, fosfetynoiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden, rifampisiinin, rifabutiinin,

griseofulviinin, efavirentsin ja nevirapiinin) kanssa vähentää ulipristaaliasetaatin pitoisuutta plasmassa ja voi heikentää Ulipristal acetate Stada -valmisteen vaikutusta.

Ulipristal acetate Stada -valmistetta ei suositella naisille, jotka ovat edeltävien 4 viikon aikana käyttäneet entsyymejä indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.4), ja tällaisissa tapauksissa on harkittava hormonitonta jälkiesitysmenetelmää (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-estäjä 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 jälkiesitykseen.

#### 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 jälkiesitysmenetelmän 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 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

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

Ulipristaaliasetaatti ei keskeytä jo alkanutta raskautta.

Raskaaksituleminen saattaa joskus tapahtua Ulipristal acetate Stada -valmisteen ottamisen jälkeen. Vaikka teratogeenisuuden potentiaalia ei ole havaittu, eläimistä saadut tiedot ovat riittämättömät reproduktiivisen toksisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot Ulipristal acetate Stada -valmisteele raskauden aikana altistuneista naisista eivät viittaa turvallisuusriskiin. On kuitenkin tärkeää, että Ulipristal acetate Stada -valmistetta ottaneella naisella ilmenevä raskaus ilmoitetaan myyntiluvanhaltijan raportointijärjestelmään. Tämän internetissä olevan rekisterin tarkoituksena on kerätä turvallisuustietoja naisilta, jotka ovat ottaneet Ulipristal acetate Stada -valmistetta raskauden aikana tai jotka tulivat raskaaksi Ulipristal acetate Stada -valmisteen ottamisen jälkeen. Kaikki kerätyt potilastiedot säilytetään nimettöminä.

### 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 Ulipristal acetate Stada -valmisteen käytön jälkeen. Tänä aikana suositellaan maidon pumppaamista ja pumpatun maidon hävittämistä, jotta maidoneritystä kuitenkin stimuloidaan.

### Hedelmällisyys

Hedelmällisyys palautuu todennäköisesti nopeasti jälkiehkäisyyn käytetyn Ulipristal acetate Stada -hoidon jälkeen.

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ulipristaaliasetaatilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn: lievä tai kohtalainen heitehuimaus on yleistä Ulipristal acetate Stada -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 (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmoin raportoitu 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 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 arviointiin).

| MedDRA  | Haittavaikutukset (yleisyys)  |   |  |
|---|---|---|--|
| Elinluokka                                    | Yleinen   | Melko harvinainen   | Harvinainen  |
| Infektiot ja infestaatiot                     |   | Influenssa  |  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                 |   | Syömishäiriöt   |  |
| Psyykkiset häiriöt                            | Mielialahäiriöt   | Emotionaaliset häiriöt<br>Ahdistuneisuus<br>Unettomuus<br>Ylivilkaushäiriö<br>Libidon muutokset                           | Desorientaatio   |
| Hermosto                                      | Päänsärky<br>Heitehuimaus   | Uneliaisuus<br>Migreeni   | Vapina<br>Tarkkaavuushäiriö<br>Makuhäiriöt<br>Pyörtäminen  |
| Silmät  |   | Näköhäiriöt   | Epätavallinen tunne silmässä<br>Silmien verekyys<br>Valonarkuus  |
| Kuulo ja tasapainoelin                        |   |   | Huimaus  |
| Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina        |   |   | Kurkun kuivuminen  |
| Ruoansulatuselimistö                          | Pahoinvointi*<br>Vatsakipu*<br>Epämukava olo vatsassa<br>Oksentelu* | Ripuli<br>Suun kuivuminen<br>Dyspepsia<br>Ilmavaivat  |  |
| Iho ja ihonalainen kudosis                    |   | Akne<br>Iholeesio<br>Kutina   | Urtikaria  |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis               | Lihaskipu<br>Selkäkipu  |   |  |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | Dysmenorrea<br>Lantiokipu<br>Rintojen arkuus                        | Menorragia<br>Emätinvuoto<br>Kuukautishäiriö<br>Metrorragia<br>Emätintulehdus<br>Kuumat aallot<br>Premenstruaalisyndrooma | Sukupuolielinten kutina<br>Yhdyntäkivut<br>Puhjennut munasarjakystasta<br>Hävyn ja emättimen kipu<br>Hypomenorrea* |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsytys   | Vilunväristykset<br>Huonovointisuus<br>Kuume  | Väsytys  |

\*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 (ks. 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 hättävähäikutusten kuvaus

Suurimmalla osalla (74,6 %) vaiheen III tutkimukseen 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 ulipristaaliasetaattia vaiheen III tutkimuksessa, vain 0,4 % ilmoitti runsaasta vuodosta kuukautisten välillä.

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

### Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häittä-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista liitteessä seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävähäikutusrekisteri

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 oirenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Ulipristaaliasetaatti on tehokas suun kautta annettava synteettinen, selektiivinen progesteronireseptorin modulaattori, joka vaikuttaa suurella affiniteetilla tapahtuvan ihmisen progesteronireseptoriin sitoutumisen kautta. Jälkikiekkäisyyn 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) (ks. taulukko).

| Ovulaation estäminen <sup>1,§</sup>                      |                 |                          |                               |
|--|-----------------|--------------------------|-------------------------------|
|  | Plasebo<br>n=50 | Levonorgestreeli<br>n=48 | Ulipristaaliasetaatti<br>n=34 |
| <b>Hoito ennen LH:n nousua</b>                           | n=16<br>0.0%    | n=12<br>25.0%            | n=8<br>100%<br>p<0.005*       |
| <b>Hoito LH:n nousun jälkeen, mutta ennen LH-huippua</b> | n=10<br>10.0%   | n=14<br>14.3%<br>NS†     | n=14<br>78.6%<br>p<0.005*     |
| <b>Hoito LH-huipun jälkeen</b>                           | n=24<br>4.2%    | n=22<br>9.1%<br>NS†      | n=12<br>8.3%<br>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 affiniteettia ihmisen estrogeeni- tai mineralokortikoidireseptoreihin.

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

| Satunnaistettu<br>u kontrolloitu<br>tutkimus | Raskausprosentti (%)<br>72 tunnin sisällä suojaamattomasta yhdynnästä tai<br>ehkäisyn pettämisestä <sup>2</sup> |                   | Raskausriskin kerroinsuhde<br>[95 % CI], ulipristaaliasetaatti vs<br>levonorgestreeli <sup>2</sup> |
|--|---|-------------------|--|
|  | Ulipristaaliasetaatti   | Levonorgestreeli  |  |
| HRA2914-507                                  | 0,91<br>(7/773)   | 1,68<br>(13/773)  | 0,50 [0,18–1,24]   |
| HRA2914-513                                  | 1,78<br>(15/844)  | 2,59<br>(22/852)  | 0,68 [0,35–1,31]   |
| Meta-<br>analyysi                            | 1,36<br>(22/1617)   | 2,15<br>(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 jälkikieksyä 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 (ks. 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 <sup>2</sup> ) | Alipainoinen<br>0–18,5 | Normaali<br>18,5–25 | Ylipainoinen<br>25–30 | Liikalihava<br>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<sub>0-∞</sub> on 556±260 ng.h/ml.

Kun ulipristaaliasetaatti annettiin paljon rasvaa sisältävän aamiaisen kanssa, keskimääräinen C<sub>max</sub> oli noin 45 prosenttia alhaisempi, T<sub>max</sub> viivästyi (keskimäärin 0,75 tunnista kolmeen tuntiin) ja keskimääräinen AUC<sub>0-∞</sub> oli 25 prosenttia korkeampi kuin tyhjän mahaan annettuna. Vastavia 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.

## Erityispotilasryhmät

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 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 tiheyden 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

Esigelatoinoitu maissitärkkelys

Natriumitärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Hydroksiopropyyliselluloosa (E463)

Steariinihappo (E570)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Yhden tabletin PCV-PVDC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkaus sisältää yhden läpinäkyvän läpipainopakkauksen.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

35599

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2019