

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, jälkiekhäisy, ei ole relevantti esipuberteetti-ikäisille lapsille.

Nuoret: Jälkiekhäisyyn 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. 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 ulipristaaliasetaatin teho saattaa olla vähentynyt potilaan painon tai painoindeksin (BMI) kasvaessa (katso kohta 5.1). Kaikkien naisten tulee ottaa jälkiekhäisy 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 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 ehkäisy suojaa myöhemmin tapahtuville yhdynnöille. Tämän vuoksi jälkiekhäisyn jälkeen naisten on suositeltavaa käyttää luotettavaa estemenetelmää, kunnes seuraavat kuukautiset alkavat.

Jälkiekhäisyyn käytetyn ulipristaaliasetaatin käyttö ei ole vasta-aiheinen tavanomaisen hormoniehkäisyvalmisteen käytölle, mutta ulipristaaliasetaatti saattaa heikentää sen ehkäisytehoa (ks. kohta 4.5). Näin ollen, jos nainen haluaa aloittaa hormoniehkäisyvalmisteen käytön tai jatkaa sitä, näin voidaan tehdä 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, rifampisiin, 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 rifampisiin, 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, rifampisiin, 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 merkittävyyttä ei tunneta, kun ulipristaaliasetaattia käytetään kerta-annoksena jälkikiekkäisyyn.

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 jälkikiekkäisyvalmisteen 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 indusoi CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymejä. Tästä syystä on epätodennäköistä, että ulipristaaliasetaatin anto vaikuttaisi näiden entsyymien metaboloimisiin lääkevalmisteisiin.

P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatit

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

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.

Raskaaksi tuleminen 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 nimettöminä.

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, tarkkaavuushäiriötä 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 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 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)		
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		Influenssa	
Immuunijärjestelmän häiriöt			Yliherkkyysoireet kuten ihottuma, urtikaria, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriöt	
Psyykkiset häiriöt	Mielialahäiriöt	Emotionaaliset häiriöt Ahdistuneisuus Unettomuus Ylivilkkaushäiriö 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 kudos		Akne Ihotelesio Kutina	
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	Väsymys	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 ± 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 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-haittasapainon 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 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 pyysivät jälkiehkäisyyn 0–72 tuntia suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen. Kun molempien tutkimusten tietoja verrattiin meta-analysissä, raskausriski ulipristaaliasetaatilla oli merkittävästi pienempi levonorgestreeliin verrattuna ($p=0,046$).

Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	Raskausprosentti (%)		Raskausriskin kerroinsuhde [95 % CI], ulipristaaliasetaatti vs levonorgestreeli ²
	72 tunnin sisällä suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisyn pettämisestä 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-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 %
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} viivästy (keskimäärin 0,75 tunnista kolmeen tuntiin) ja keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ 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 $32,4 \pm 6,3$ tuntia. Suun kautta otetun ulipristaaliasetaatin puhdistuman keskiarvo (CL/F) on $76,8 \pm 64,0$ 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 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)
Hydroksiopropyyliseelluloosa (E463)
Steariinihappo (E570)
Talkki (E553b)
Titaanidioksiidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

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

22.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Femke 30 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 30 mg ulipristalacetat.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 240 mg laktos (som monohydrat) och 0,50 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 9,0–9,2 mm i diameter och märkt med "U30" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akutpreventivmedel för användning inom 120 timmar (5 dygn) efter oskyddat samlag eller efter misslyckad preventivmedelsanvändning

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen består av en tablett som ska tas oralt så snart som möjligt och inte senare än 120 timmar (5 dygn) efter oskyddat samlag eller efter misslyckad preventivmedelsanvändning.

Denna tablett kan användas när som helst under menstruationscykeln.

Vid kräkning inom tre timmar efter intaget av tablett bör en ny tablett tas.

Om en kvinnas menstruation är försenad, eller om det finns symtom på graviditet, skall graviditet uteslutas innan tablett ges.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Då specifika studier saknas kan inga andra dosrekommendationer ges för Femke.

Svårt nedsatt leverfunktion

Då specifika studier saknas rekommenderas Femke inte.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av ulipristalacetat för prepubertala barn för indikationen "behov av akutpreventivmedel".

Ungdomar: Ulipristalacetat som akutpreventivmedel är lämpligt för alla kvinnor i fertil ålder, inklusive ungdomar. Inga skillnader i säkerhet eller effekt har visats jämfört med vuxna kvinnor, 18 år gamla och äldre (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ulipristalacetat är endast avsett för tillfälligt bruk. Metoden ska aldrig användas som ersättning för en regelbunden antikonceptionsmetod. Kvinnor ska alltid rekommenderas att börja använda en regelbunden antikonceptionsmetod.

Ulipristalacetat är inte avsett för användning under graviditet och ska inte användas om man misstänker eller vet att kvinnan är gravid. Det avbryter inte en pågående graviditet (se avsnitt 4.6).

Ulipristalacetat förhindrar inte alltid graviditet.

Om nästa menstruation är mer än 7 dagar försenad, om menstruationen är onormal, vid graviditetssymtom eller i händelse av osäkerhet ska ett graviditetstest utföras. Som vid alla graviditeter bör risken för en ektopisk graviditet beaktas. Det är viktigt att känna till att en uterusblödning inte utesluter ektopisk graviditet. Kvinnor som blir gravida efter att ha tagit ulipristalacetat bör kontakta sin läkare (se avsnitt 4.6).

Ulipristalacetat verkar genom att förhindra eller skjuta upp ovulationen (se avsnitt 5.1). Om ovulation redan har inträffat har Femke ingen effekt. Tidpunkten för ovulation kan inte förutsägas och därför ska tabletten tas så fort som möjligt efter ett oskyddat samlag.

Inga data föreligger om effekten av ulipristalacetat när det tas mer än 120 timmar (5 dagar) efter ett oskyddat samlag.

Begränsade och ofullständiga data antyder att det kan föreligga en minskad effekt av ulipristalacetat vid ökad kroppsvikt eller högre Body Mass Index (BMI) (se avsnitt 5.1). Hos alla kvinnor bör akut antikonception sättas in så snart som möjligt efter oskyddat samlag oberoende av kvinnans kroppsvikt eller BMI.

Efter intag av tabletten kan menstruationen ibland komma några dagar tidigare eller senare än förväntat. Hos cirka 7 % av kvinnorna inträffade menstruationen mer än 7 dagar tidigare än förväntat. Hos ca 18,5 % av kvinnorna var menstruationen mer än 7 dagar försenad och hos 4 % var förseningen över 20 dagar.

Samtidig användning av ulipristalacetat och ett akutpreventivmedel som innehåller levonorgestrel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Antikonception efter intag av ulipristalacetat

Ulipristalacetat är ett akutpreventivmedel som minskar risken för graviditet efter ett oskyddat samlag men som inte ger antikonceptionellt skydd vid efterföljande samlag. Efter användning av akutpreventivmedel rekommenderas därför en tillförlitlig barriärmetod fram till nästa menstruation.

Användning av ulipristalacetat som akutpreventivmedel kontraindicerar inte fortsatt användning av regelbunden hormonell antikonception, men ulipristalacetat kan försämra dess antikonceptiva effekt (se avsnitt 4.5). Om en kvinna vill fortsätta eller börja använda hormonella preventivmedel, kan hon göra det efter att ha använt ulipristalacetat, men en pålitlig barriärmetod måste användas fram till nästa menstruation.

Speciella populationer

Samtidig användning av ulipristalacetat och CYP3A4-inducerare rekommenderas inte på grund av interaktion (t.ex. barbiturater (inklusive primidon och fenobarbital), fenytoin, fosfenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört), rifampicin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz, nevirapin och långvarig användning av ritonavir).

Användning hos kvinnor med svår astma behandlade med orala glukokortikoider rekommenderas inte.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka ulipristalacetat

Ulipristalacetat metaboliseras av CYP3A4 *in vitro*.

- *CYP3A4-inducerare*
In vivo-resultat visar att administrering av ulipristalacetat tillsammans med en stark CYP3A4-inducerare, t.ex. rifampicin, markant minskar C_{max} och AUC för ulipristalacetat med 90 % eller mer och sänker halveringstiden för ulipristalacetat 2,2-faldigt, vilket motsvarar en cirka tiofaldig sänkning av exponeringen för ulipristalacetat. Om Femke används samtidigt med CYP3A4-inducerare (t.ex. barbiturater (inklusive primidon och fenobarbital), fenytoin, fosfenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört), rifampicin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz och nevirapin) minskar därför plasmakoncentrationerna av ulipristalacetat och kan leda till en minskad effekt av Femke.
För kvinnor som har använt enzyminducerande läkemedel under de senaste 4 veckorna rekommenderas inte Femke (se avsnitt 4.4), och ett icke-hormonellt akut preventivmedel, d.v.s. kopparspiral, bör övervägas.
- *CYP3A4-hämmare*
In vivo-resultat visar att administrering av ulipristalacetat med en potent och en måttlig CYP3A4-hämmare ökade C_{max} och AUC för ulipristalacetat högst 2- respektive 5,9-faldigt. Det är osannolikt att effekterna av CYP3A4-hämmarna får några kliniska följder.

CYP3A4-hämmaren ritonavir kan även ha en inducerande effekt på CYP3A4, när ritonavir används under en längre tid. I sådana fall kan ritonavir reducera plasmakoncentrationen av ulipristalacetat. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).
Enzyminduktion klingar av långsamt, och plasmakoncentrationen av ulipristalacetat kan påverkas, även om en kvinna inte har tagit någon enzyminducerare under de senaste 4 veckorna.

Läkemedel som påverkar gastriskt pH

Administrering av ulipristalacetat (10 mg-tablett) tillsammans med protonpumpshämmaren esomeprazol (20 mg dagligen i 6 dagar) ledde till cirka 65 % lägre C_{max} , en fördröjd T_{max} (från en median på 0,76 timmar till 1,0 timmar) och 13 % högre medel-AUC. Den kliniska relevansen av denna interaktion för engångsadministrering av ulipristalacetat som akutpreventivmedel är okänd.

Ulipristalacetats potential att påverka andra läkemedel

Hormonella preventivmedel

Eftersom ulipristalacetat binder till progesteronreceptorn med hög affinitet kan substansen störa verkan av progesteroninnehållande läkemedel:

- Den antikonceptiva effekten av antikonceptiva hormonella kombinationspreparat och preparat med enbart progesteron kan minska.
- Samtidig användning av ulipristalacetat och akutpreventivmedel som innehåller levonorgestrel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

In vitro-data indikerar att ulipristalacetat och dess aktiva metabolit inte signifikant hämmar CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Efter administrering av en engångsdos är induktion av CYP1A2 och CYP3A4 genom ulipristalacetat eller dess aktiva metabolit inte sannolikt. Det är därför osannolikt att administrering av ulipristalacetat förändrar clearance av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

P-glykoprotein(P-gp)-substrat

In vitro-data indikerar att ulipristalacetat kan vara en hämmare av P-gp vid kliniskt relevanta koncentrationer. Resultat *in vivo* med P-gp-substratet fexofenadin var inte avgörande. Det är osannolikt att effekterna av ulipristalacetat på P-gp-substraten får några kliniska följder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Femke är inte avsett för användning under graviditet och ska inte tas vid misstanke om eller vid bekräftad graviditet (se avsnitt 4.2).

Ulupristalacetat avbryter inte en pågående graviditet.

Graviditet kan ibland utvecklas efter intag av Femke. Även om ingen teratogen potential observerades är data från djurförsök med avseende på reproduktionstoxicitet otillräckliga (se avsnitt 5.3). Begränsade data från människa avseende exponering för ulipristalacetat under graviditet tyder inte på några säkerhetsproblem. Icke desto mindre är det viktigt att alla graviditeter hos kvinnor som tagit Femke rapporteras till Mylans rapporteringsystem: www.ulipristal-pregnancy-registry.com. Syftet med detta nätbaserade register är att samla in säkerhetsinformation från kvinnor som har tagit Femke under graviditet eller blivit gravida efter intag av Femke. Alla insamlade patientdata kommer att förbli anonyma.

Amning

Ulupristalacetat utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Effekten på nyfödda/spädbarn har inte studerats. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Efter intag av ulipristalacetat som akutpreventivmedel rekommenderas att man avstår från amning under en vecka. Under denna tid rekommenderas att man pumpar ut och kastar bröstmjölken för att stimulera laktation.

Fertilitet

Det är sannolikt att fertiliteten återkommer snabbt efter behandling med Femke som akutpreventivmedel.

Kvinnor ska därför uppmanas att använda en pålitlig barriärmetod vid alla efterföljande samlag fram till nästa menstruation.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ulipristalacetat kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner: lindrig till måttlig yrsel är vanlig efter intag av Femke, dåsighet och dimsyn är mindre vanligt och i sällsynta fall har uppmärksamhetsstörningar rapporterats. Patienten bör informeras om att hon inte bör framföra fordon eller använda maskiner om hon upplever sådana symtom (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest rapporterade biverkningarna var huvudvärk, illamående, buksmärtor och dysmenorré.

Ulipristalacetats säkerhet har utvärderats hos 4 718 kvinnor under det kliniska utvecklingsprogrammet.

Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterades i fas III-programmet med 2 637 kvinnor listas i tabellen nedan.

Biverkningarna som listas härnedan är klassificerade efter frekvens och organsystem enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ej kända (kan inte bedömas utifrån tillgängliga data).

MedDRA	Biverkningar (frekvens)		
Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Influensa	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner inkluderande utslag, urtikaria, angioödem
Metabolism och nutrition		Aptitstörningar	
Psyksiska störningar	Humörstörningar	Emotionell störning Ångest Sömnstörningar Hyperaktivitetsstörning Libidoförändringar	Desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Dåsighet Migrän	Tremor Uppmärksamhetsstörning Dysgueusi Synkope
Ögon		Synstörning	Onormala sensationer i ögonen Okulär hyperemi Fotofobi
Öron och balansorgan			Vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Svalgtorrhet
Magtarmkanalen	Illamående* Buksmärta* Obehag i buken Kräkningar*	Diarré Muntorrhet Dyspepsi Gasbildning	

MedDRA	Biverkningar (frekvens)		
Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad		Acne Hudlesioner Klåda	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Ryggsmärta		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Dysmenorré Bäckensmärta Ömhet i bröstet	Menorragi Vaginal flytning Menstruationsrubbning Metrorragi Vaginit Blodvallning Premenstruellt syndrom	Genital klåda Dyspareuni Ruptur av ovarialcysta Vulvovaginal smärta Hypomenorré*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Frossbrytningar Sjukdomskänsla Feber	Törst

*Symtom som också kan vara relaterade till en odiagnostiserad graviditet (eller relaterade komplikationer).

Ungdomar: Den säkerhetsprofil som i studier och efter marknadsintroduktionen observerats hos kvinnor under 18 års ålder liknar säkerhetsprofilen för vuxna under fas III-programmet (se avsnitt 4.2).

Erfarenheter efter att produkten lanserats på marknaden: De biverkningar som rapporterats spontant i samband med erfarenheter efter att produkten lanserats var av samma karaktär och frekvens som i den säkerhetsprofil som beskrevs under fas III-programmet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Majoriteten av kvinnorna (74,6 %) i fas III-studierna fick sin nästa menstruation vid förväntad tidpunkt eller inom ± 7 dagar medan 6,8 % fick den mer än 7 dagar tidigare än förväntat och 18,5 % fick den mer än 7 dagar efter den förväntade första menstruationsdagen. Förseningen var mer än 20 dagar hos 4 % av kvinnorna.

En minoritet (8,7 %) av kvinnorna rapporterade mellanblödningar som varade i genomsnitt 2,4 dagar. I majoriteten av fallen (88,2 %) rapporterades blödningen som stänklödning. Av de kvinnor som fick ulipristalacetat i fas III-studierna rapporterade endast 0,4 % att de fick rikliga mellanblödningar.

I fas III-studierna påbörjade 82 kvinnor en studie mer än en gång och fick därför mer än en dos ulipristalacetat (73 kvinnor rekryterades två gånger och 9 rekryterades tre gånger). Det fanns inga säkerhetsskillnader för dessa försökspersoner när det gällde biverkningarnas incidens och svårighetsgrad, förändringen av menstruationens duration eller volym eller incidensen av mellanblödningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering av ulipristalacetat är begränsad. Enskilda doser på upp till 200 mg har använts av kvinnor utan säkerhetsproblem. Så höga doser tolererades väl men dessa kvinnor hade en kortare menstruationscykel (uterin blödning inträffade 2–3 dagar tidigare än förväntat) och för vissa kvinnor varade blödningen längre än normalt även om den inte var riklig (stänklödning). Det finns ingen antidot och vidare behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, akuta preventivmedel. ATC-kod: G03AD02.

Ulipristalacetat är en oralt aktiv syntetisk selektiv modulator för progesteronreceptorn som verkar via högaffinitetsbindning till den humana progesteronreceptorn. Vid användning som akutpreventivmedel är verkningsmekanismen hämning eller fördröjning av ägglossningen via hämning av ökningen av luteiniserande hormon (LH). Farmakodynamiska data visar att till och med när ulipristalacetat tas omedelbart före beräknad ägglossning (när LH redan börjat öka) kan det senarelägga follikelrupturen hos vissa kvinnor i minst 5 dagar hos 78,6 % av fallen ($p < 0,005$ jämfört med levonorgestrel och jämfört med placebo) (se tabell).

Förhindrande av ägglossning ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristalacetat n=34
Behandling före LH-ökning	n=16 0,0 %	n=12 25,0 %	n=8 100 % $p < 0,005^*$
Behandling efter LH-ökning men före LH-maximum	n=10 10,0 %	n=14 14,3 % NS†	n=14 78,6 % $p < 0,005^*$
Behandling efter LH-maximum	n=24 4,2 %	n=22 9,1 % NS†	n=12 8,3 % NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: definierad som förekomst av ej rupturerad, dominerande follikel fem dagar efter behandling i sen follikelfas

*: jämfört med levonorgestrel

NS: ej statistiskt signifikant

†: jämfört med placebo

Ulipristalacetat har också hög affinitet för glukokortikoidreceptorn och *in vivo* har antiglukokortikoida effekter observerats hos djur. Hos människa har dock ingen sådan effekt observerats ens efter upprepad administrering av en daglig dos på 10 mg. Ulipristalacetat har minimal affinitet till androgenreceptorn och ingen affinitet för humana östrogen- eller mineralkortikoidreceptorer.

Resultaten från två oberoende randomiserade kontrollerade studier (se tabellen) visade att effekten hos ulipristalacetat inte var underlägsen den hos levonorgestrel hos kvinnor som sökte för akut antikonception mellan 0 och 72 timmar efter oskyddat samlag eller efter misslyckad preventivmedelsanvändning. När data från de båda studierna kombinerades genom en metaanalys var risken för graviditet med ulipristalacetat signifikant reducerad jämfört med levonorgestrel ($p = 0,046$).

Randomiserad kontrollerad studie	Graviditetsfrekvens (%) inom 72 h efter oskyddat samlag eller misslyckad preventiv-metod ²		Oddsquot [95 % CI] för graviditetsrisk, ulipristalacetat vs levonorgestrel ²
	Ulipristal acetat	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]
Metaanalys	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33–0,99]

2: Glasier et al, Lancet 2010

Två studier tillhandahåller effektdata för ulipristalacetat använt upp till 120 timmar efter oskyddat samlag. I en öppen klinisk prövning med rekrytering av kvinnor som sökte för akut antikonception och behandlades med ulipristalacetat mellan 48 och 120 timmar efter oskyddat samlag observerades en graviditetsfrekvens på 2,1 procent (26/1241). Dessutom innehåller den andra jämförande studien som beskrivs ovan också data för 100 kvinnor som behandlades med ulipristalacetat 72–120 timmar efter oskyddat samlag och för vilka inga graviditeter observerades.

Begränsade och ofullständiga data från kliniska prövningar antyder en möjlig tendens till minskad antikonceptiv effekt av ulipristalacetat vid hög kroppsvikt eller högt BMI (se avsnitt 4.4). I den meta-analys av de fyra kliniska studier som gjorts med ulipristalacetat och som presenteras nedan uteslöts kvinnor med flera oskyddade samlag.

BMI (kg/m ²)	Undervikt 0–18,5	Normalvikt 18,5–25	Övervikt 25–30	Fetma 30–
N total	128	1866	699	467
N graviditeter	0	23	9	12
Graviditets- frekvens	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Konfidsens- intervall	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

En observationsstudie efter marknads lanseringen för utvärdering av effekt och säkerhet för ulipristalacetat hos ungdomar, 17 år och yngre, visade ingen skillnad i säkerhets- och effektprofil jämfört med vuxna kvinnor, 18 år och äldre.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av en enskild dos på 30 mg absorberas ulipristalacetat snabbt, med en maximal koncentration i plasma på 176 ± 89 ng/ml ca 1 timme (0,5–2,0 timmar) efter intag och med ett $AUC_{0-\infty}$ -värde på 556 ± 260 ng x timme/ml.

Administrering av ulipristalacetat tillsammans med en frukost med högt fetthinnehåll gav ett ca 45 % lägre C_{max} , ett fördröjt T_{max} (från en median på 0,75 timmar till 3 timmar) och 25 % högre medelvärde för $AUC_{0-\infty}$ jämfört med vid administrering i fastande tillstånd. Liknande resultat erhöles för den aktiva mono-demetylerade metaboliten.

Distribution

Ulipristalacetat uppvisar en hög bindning (> 98 %) till plasmaproteiner, inklusive albumin, surt alfa-1-glykoprotein och högdensitetslipoprotein.

Ulipristalacetat är en lipofil förening och distribueras i bröstmjolk, med en genomsnittlig daglig utsöndring på 13,35 µg [0–24 timmar], 2,16 µg [24–48 timmar], 1,06 µg [48–72 timmar], 0,58 µg [72–96 timmar] och 0,31 µg [96–120 timmar].

In vitro-data tyder på att ulipristalacetat kanske kan hämma BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)-transportörer på tarmnivå. Det är osannolikt att effekterna av ulipristalacetat på BCRP får några kliniska följder.

Ulipristalacetat är inte något substrat för vare sig OATP1B1 eller OATP1B3.

Metabolism/eliminering

Ulipristalacetat metaboliseras extensivt till mono-demetylerade, di-demetylerade och hydroxylerade metaboliter. Den mono-demetylerade metaboliten är farmakologiskt aktiv. *In vitro*-data tyder på att denna metabolisering huvudsakligen medieras av CYP3A4 och i liten utsträckning av CYP1A2 och CYP2A6. Den terminala halveringstiden för ulipristalacetat i plasma efter en enskild dos på 30 mg beräknas vara $32,4 \pm 6,3$ timmar med ett genomsnittligt oralt clearance (CL/F) på $76,8 \pm 64,0$ l/timme.

Speciella populationer

Inga farmakokinetiska studier av ulipristalacetat har utförts på kvinnor med nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. I allmäntoxikologiska studier hade de flesta fynden samband med ulipristalacetats verkningsmekanism som modulator för progesteron- och glukokortikoidreceptorer, och antiprogesteronaktivitet observerades vid exponeringar motsvarande terapeutiska halter. Information från studier av reproduktionstoxicitet är begränsad på grund av avsaknad av exponeringsmått i dessa studier. Ulipristalacetat har en embryoletal effekt på råttor, kanin (vid upprepade doser över 1 mg/kg) och apa. Vid dessa upprepade doser är säkerheten för mänskliga foster inte känd. Vid doser som var tillräckligt låga för att upprätthålla gestationen hos djurarterna observerades inga teratogena effekter.

Karcinogenicitetsstudier (på råttor och mus) visade att ulipristalacetat inte är cancerframkallande.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Stearinsyra (E570)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-blister med 1 tablett.

Kartongen innehåller ett transparent blister.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
10435 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35598

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 juli 2019

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.2.2022