

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ellaOne 30 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 30 mg octanu uliprystalu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna tabletki zawiera 237 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Złota tabletki w kształcie tarczy (średnica około 10,8 mm) z napisem „ella” wytłoczonym po obu stronach.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja w przypadkach nagłych do stosowania w ciągu 120 godzin (5 dni) od stosunku płciowego bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Należy przyjąć jak najszybciej 1 tabletkę doustnie, nie później niż 120 godzin (5 dni) po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła.

Tabletkę można przyjąć w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego.

Jeżeli w ciągu 3 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę.

W przypadku opóźnienia cyklu miesięczkowego lub w razie wystąpienia objawów ciąży przed zażyciem tabletki należy wykluczyć ciążę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak konieczności zmiany dawkowania.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na brak odpowiednich badań nie można ustalić alternatywnych dawek octanu uliprystalu.

##### *Ciężkie zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania octanu uliprystalu.

##### *Dzieci i młodzież*

Octanu uliprystalu nie stosuje się u dzieci przed okresem dojrzewania w przypadku nagłej antykoncepcji.

Osoby młode: octan uliprystalu w celu antykoncepcji doraźnej jest odpowiedni dla kobiet w wieku rozrodczym, w tym osób młodszych. Nie wykazano żadnych różnic w zakresie bezpieczeństwa lub skuteczności w porównaniu z kobietami dorosłymi w wieku co najmniej 18 lat (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę można przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Tabletki ellaOne są przeznaczone do stosowania w sporadycznych przypadkach. W żadnym razie nie powinny zastępować stałej metody antykoncepcyjnej. Należy zalecić kobiecie stosowanie stałej metody antykoncepcji.

Octan uliprystalu nie jest przeznaczony do stosowania w trakcie ciąży i nie powinien być przyjmowany przez kobiety podejrzewające u siebie ciążę lub świadome bycia w ciąży. Nie powoduje on jednak przerwania istniejącej ciąży (patrz punkt 4.6).

#### Tabletka ellaOne nie zawsze zapobiega ciąży

W przypadku opóźnienia miesiączki, odbiegającego od normy cyklu miesięcznego o ponad 7 dni, wystąpienia objawów ciąży bądź w razie wątpliwości należy wykonać test ciążowy. Jak w przypadku każdej ciąży, należy rozpatrzyć możliwość wystąpienia ciąży pozamaciczej. Ważna jest świadomość, że krwawienie maciczne nie wyklucza ciąży pozamaciczej. Kobiety, które zaszły w ciążę po przyjęciu octanu uliprystalu, powinny skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.6).

Octan uliprystalu hamuje lub opóźnia owulację (patrz punkt 5.1). W przypadku, gdy wystąpiła już owulacja, octan uliprystalu nie jest skuteczny. Nie ma możliwości przewidzenia dokładnego czasu owulacji i z tego względu tabletka powinna zostać przyjęta niezwłocznie po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia.

Brak dostępnych danych dotyczących skuteczności stosowania octanu uliprystalu przyjętego później niż 120 godzin (5 dni) po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia.

Ograniczone i niejednoznaczne dane sugerują, że skuteczność tabletki ellaOne może zostać zmniejszona w przypadku zwiększenia masy ciała lub wskaźnika masy ciała (BMI) (patrz punkt 5.1). U wszystkich kobiet, bez względu na masę ciała lub BMI, należy niezwłocznie zastosować antykoncepcję awaryjną w przypadku odbycia stosunku płciowego bez zabezpieczenia.

Po przyjęciu tabletki krwawienie miesięczne może wystąpić o kilka dni wcześniej lub później niż przewidywane. U około 7% kobiet krwawienie miesięczne występowało o ponad 7 dni wcześniej niż spodziewane. U około 18,5% kobiet doszło do opóźnienia krwawienia miesięcznego o ponad 7 dni, a u 4% kobiet opóźnienie wyniosło powyżej 20 dni.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania octanu uliprystalu i doraźnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (patrz punkt 4.5).

## Antykoncepcja po przyjęciu tabletki ellaOne

Octan uliprystalu to metoda antykoncepcji w przypadkach nagłych, która zmniejsza ryzyko wystąpienia ciąży po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia, jednak nie zapewnia antykoncepcji w przypadku kolejnych stosunków płciowych. Dlatego też po zastosowaniu antykoncepcji w przypadkach nagłych zaleca się do czasu rozpoczęcia następnego cyklu miesięczkowego zabezpieczenie za pomocą godnej zaufania metody mechanicznej.

Chociaż przyjęcie octanu uliprystalu w celu antykoncepcji doraźnej nie stanowi przeciwwskazania do kontynuacji stałej antykoncepcji hormonalnej, produkt ten może zmniejszyć jej działanie antykoncepcyjne (patrz punkt 4.5). Dlatego jeżeli kobieta pragnie rozpocząć lub kontynuować antykoncepcję hormonalną, może to uczynić natychmiast po zastosowaniu produktu ellaOne, ale do kolejnego cyklu miesięczkowego powinna stosować godną zaufania metodę mechaniczną.

## Specjalne grupy pacjentów

Jednoczesne stosowanie produktu ellaOne z induktorami CYP3A4 nie jest zalecane ze względu na ryzyko interakcji (np. barbiturany (w tym prymidon i fenobarbital), fenytoina, fosfenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, ziołowe produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, ryfabutyna, gryzeofulwina, efawirenz, newirapina i długotrwałe stosowanie rytonawiru).

Nie zaleca się stosowania produktu ellaOne u kobiet z z ciężką astmą, leczonych glikokortykosteroidem przyjmowanym doustnie.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Możliwość wpływu innych leków na działanie octanu uliprystalu

W badaniach *in vitro* wykazano, że octan uliprystalu jest metabolizowany przez CYP3A4.

#### – *Leki pobudzające aktywność CYP3A4*

Wyniki badań *in vivo* pokazują, że podawanie octanu uliprystalu z silnym induktorem CYP3A4, takim jak ryfampicyna, wyraźnie zmniejsza wartości  $C_{max}$  i AUC dla octanu uliprystalu o 90% i więcej oraz zmniejsza okres półtrwania octanu uliprystalu 2,2-krotnie, co odpowiada nawet około 10-krotnemu zmniejszeniu ekspozycji na octan uliprystalu. Jednoczesne stosowanie produktu ellaOne z induktorami CYP3A4 (np. barbiturany (w tym prymidon i fenobarbital), fenytoina, fosfenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, leki ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, ryfabutyna, gryzeofulwina, efawirenz i newirapina) może skutkować zmniejszeniem stężenia octanu uliprystalu w osoczu, czego skutkiem może być zmniejszenie skuteczności produktu ellaOne. Kobietom, które w czasie ostatnich 4 tygodni stosowały leki indukujące enzymy, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ellaOne (patrz punkt 4.4); w takich przypadkach należy rozważyć niehormonalną antykoncepcję awaryjną (tj. wkładkę wewnątrzmaciczną zawierającą miedź (Cu-IUD)).

#### – *Inhibitory CYP3A4*

Wyniki badań *in vivo* wskazują, że podawanie octanu uliprystalu z silnym i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 zwiększało wartości  $C_{max}$  i AUC octanu uliprystalu odpowiednio 2- i 5,9-krotnie. Jest mało prawdopodobne, aby wpływ inhibitorów CYP3A4 miał jakiegokolwiek konsekwencje kliniczne.

Rytonawir, inhibitor enzymu CYP3A4, może także powodować pobudzenie wydzielania enzymu CYP3A4 podczas długotrwałego stosowania. W takim przypadku rytonawir może

powodować zmniejszenie stężenia octanu uliprystalu w osoczu. Jego jednoczesne stosowanie nie jest zatem zalecane (patrz punkt 4.4). Indukcja enzymu ustępuje powoli i wpływ na stężenie octanu uliprystalu w osoczu może wystąpić nawet, jeśli kobieta przestała przyjmować leki indukujące układ enzymów w czasie ostatnich 4 tygodni.

#### *Produkty lecznicze wpływające na pH w żołądku*

Podawanie octanu uliprystalu (tabletki 10 mg) wraz z esomeprazolem, będącym inhibitorem pompy protonowej (20 mg codziennie przez 6 dni), powodowało obniżenie  $C_{max}$  o około 65%, wydłużenie czasu  $T_{max}$  (wzrost z mediany 0,75 godziny do 1,0 godziny) oraz zwiększenie średniej wartości AUC o 13%. Nie jest znane kliniczne znaczenie tej interakcji w przypadku podania pojedynczej dawki octanu uliprystalu jako doraźnego środka antykoncepcyjnego.

#### Możliwość wpływu octanu uliprystalu na działanie innych leków

##### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Ponieważ octan uliprystalu ma wysokie powinowactwo do receptora progesteronowego, może on zakłócać działanie produktów leczniczych zawierających progestagen:

- może nastąpić osłabienie działania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych złożonych, a także zawierających wyłącznie progestagen,
- nie zaleca się jednoczesnego stosowania octanu uliprystalu i doraźnych leków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu i jego czynny metabolit nieznacznie hamują enzymy CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4 na poziomie istotnych klinicznie stężeń. Indukcja enzymu CYP1A2 i CYP3A4 przez octan uliprystalu lub jego czynny metabolit po podaniu pojedynczej dawki są mało prawdopodobne. Dlatego też podawanie octanu uliprystalu prawdopodobnie nie wpływa na klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

##### *Substraty P-glikoproteiny (P-gp)*

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu może być inhibitorem P-gp w stężeniach istotnych klinicznie. Wyniki badań *in vivo* z użyciem feksofenadyny jako substratu P-gp były nierozstrzygujące. Jest małe prawdopodobieństwo, że działanie substratów P-gp będzie miało konsekwencje kliniczne.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Produkt ellaOne nie jest wskazany do stosowania w ciąży i nie powinien być przyjmowany przez kobiety w przypadku podejrzenia ciąży lub bycia w ciąży (patrz punkt 4.2).

Octan uliprystalu nie powoduje przerwania istniejącej ciąży.

Po przyjęciu octanu uliprystalu może sporadycznie dojść do zajścia w ciążę. Pomimo że nie stwierdzono wpływu teratogennego, wyniki badań na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ograniczona ilość danych dotyczących ryzyka narażenia kobiety w ciąży na zastosowanie ellaOne nie sugeruje zagrożenia bezpieczeństwa. Niemniej jednak ważne jest zgłaszanie przypadków ciąży u kobiet, które zażyły ellaOne za pośrednictwem strony [www.hra-pregnancy-registry.com](http://www.hra-pregnancy-registry.com). Celem tego rejestru internetowego jest gromadzenie informacji dotyczących bezpieczeństwa od kobiet, które zastosowały ellaOne w trakcie ciąży lub które zaszły w ciążę po zastosowaniu ellaOne. Wszelkie gromadzone dane dotyczące pacjentów pozostaną anonimowe.

### Karmienie piersią

Octan uliprystalu jest wydzielany do mleka kobiecego (patrz punkt 5.2). Nie badano wpływu na noworodki/niemowlęta. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Po przyjęciu octanu uliprystalu w celu antykoncepcji doraźnej karmienie piersią nie jest zalecane przez jeden tydzień. W tym czasie zaleca się odsysanie i odrzucanie mleka w celu stymulacji laktacji.

### Płodność

Szybki powrót płodności jest prawdopodobny po zastosowaniu octanu uliprystalu w celu doraźnej antykoncepcji. Należy informować kobiety o konieczności stosowania godnej zaufania mechanicznej metody zapobiegania ciąży w przypadku wszystkich kolejnych stosunków płciowych do czasu wystąpienia następnego cyklu miesięczkowego.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Octan uliprystalu wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu: po przyjęciu tabletki ellaOne często występują zawroty głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, niezbyt często – senność i nieostre widzenie; rzadko zgłaszano zaburzenia uwagi. Pacjentkę należy poinformować, aby nie prowadziła pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwała urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli wystąpią te objawy (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych należały bóle głowy, mdłości, bóle brzucha i bolesne miesiączkowanie.

Bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu oceniono u 4718 kobiet w trakcie badań klinicznych.

#### Tabelaryzowana lista działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w programie fazy III z udziałem 2637 kobiet.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstotliwością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane (częstotliwość)</b>		
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		grypa	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zaburzenia apetytu	
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia nastroju	zaburzenia emocjonalne niepokój bezsenna nadmierna ruchliwość zmiany libido	dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy zawroty głowy	senność migrena	drżenie zaburzenia uwagi zaburzenia smaku omdlenia
Zaburzenia oka		zaburzenia wzrokowe	nietypowe uczucie w oku przekrwienie oczu światłowstręt
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			suchość w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności* ból brzucha* uczucie dyskomfortu w brzuchu wymioty*	biegunka suchość w ustach niestrawność wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik zmiany skórne świąd	pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowe ból pleców		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki ból w obrębie miednicy tkliwość piersi	nasilone krwawienie miesiączkowe upławy zaburzenia miesiączkowania krwawienie międzymiesiączkowe zapalenie pochwy uderzenia gorąca zespół napięcia przedmiesiączkowego	świąd narządów płciowych dyspareunia pęknięcie torbieli jajnika ból pochwy i sromu skąpa i krótkotrwała miesiączka*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	dreszcze złe samopoczucie gorączka	pragnienie
---------------------------------------------	-----------	------------------------------------------	------------

\* Objaw, który może być związany z niezdiagnozowaną ciążą (lub związany z powikłaniami).

Osoby młodociane: profil bezpieczeństwa obserwowany u kobiet w wieku poniżej 18 lat w badaniach i doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu jest podobny do profilu bezpieczeństwa u osób dorosłych podczas programu fazy III (patrz punkt 4.2).

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu: działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu miały podobny charakter i częstotliwość jak w profilu bezpieczeństwa opisanym podczas programu fazy III.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U większości kobiet (74,6%) w badaniach fazy III następne krwawienie miesięczne wystąpiło w przewidywanym czasie lub w ciągu  $\pm 7$  dni, u 6,8% kobiet – o ponad 7 dni wcześniej niż przewidywane, a u 18,5% kobiet krwawienie to się opóźniło o ponad 7 dni. U 4% kobiet opóźnienie było większe niż 20 dni.

Mniejszość (8,7%) kobiet zgłosiła krwawienia międzymiesiączkowe trwające średnio 2,4 dnia. W większości przypadków (88,2 %) krwawienia te były określane jako skąpe. Wśród kobiet, które przyjęły tabletkę ellaOne w badaniu fazy III, tylko 0,4% zgłosiło obfite krwawienie międzymiesiączkowe.

W badaniu fazy III 82 kobiety włączono do badania po raz kolejny, w związku z czym przyjęły one więcej niż jedną dawkę ellaOne (73 kobiety włączono dwukrotnie i 9 trzykrotnie). U tych uczestniczek nie stwierdzono różnic w wynikach dotyczących bezpieczeństwa pod względem częstości występowania i nasilenia reakcji niepożądanych, zmian w czasie trwania i nasilenia krwawień miesięcznych i występowania krwawień międzymiesiączkowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania - Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - Al. Jerozolimskie 181C - PL-02 222 Warszawa - Tel.: + 48 22 49 21 301 - Faks: + 48 22 49 21 309 - e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenia dotyczące przedawkowania octanu uliprystalu są ograniczone. Pojedyncze dawki do 200 mg były stosowane u kobiet i nie wiązały się z nimi żadne kwestie bezpieczeństwa. Tak wysokie dawki były dobrze tolerowane; jednak te kobiety miały skrócony cykl menstruacyjny (krwawienie z macicy występowało 2–3 dni wcześniej niż oczekiwane), a u niektórych kobiet czas trwania krwawienia był wydłużony, choć ilość krwi nie uległa zwiększeniu (plamienie). Nie ma antidotum i dalsze leczenie powinno być objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, doraźne środki antykoncepcyjne, kod ATC: G03AD02.

Octan uliprystalu jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego o wysokim powinowactwie wiązania do tego receptora u ludzi. W przypadku stosowania jako antykoncepcja w sytuacji nagłej mechanizm działania polega na hamowaniu lub opóźnieniu owulacji poprzez wstrzymanie wyrzutu hormonu lutenizującego (LH). Dane farmakodynamiczne pokazują, że zażyty nawet bezpośrednio przed spodziewaną owulacją (w momencie gdy poziom LH już zacznie wzrastać) octan uliprystalu jest w stanie opóźnić pęknięcie pęcherzyków przez co najmniej 5 dni w 78,6% przypadków ( $p < 0,005$  w porównaniu z lewonorgestrellem i placebo) (patrz tabela).

Zapobieganie owulacji <sup>1,§</sup>			
	Placebo n=50	Lewonorgestrel n=48	Octan uliprystalu n=34
Leczenie przed wyrzutem LH	n=16 0,0%	n=12 25,0%	n=8 100% $p < 0,005^*$
Leczenie po wyrzucie LH lecz przed osiągnięciem najwyższego stężenia LH	n=10 10,0%	n=14 14,3% NS†	n=14 78,6% $p < 0,005^*$
Leczenie po osiągnięciu najwyższego stężenia LH	n=24 4,2%	n=22 9,1% NS†	n=12 8,3% NS*

1: Brache i inni, Contraception 2013

§: definiowane jako obecność nieuszkodzonego dominującego pęcherzyka pięć dni po opóźnionym leczeniu w fazie folikularnej

\*: w porównaniu z lewonorgestrellem

NS: brak znaczenia statystycznego

†: w porównaniu z placebo

Octan uliprystalu ma także wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego i w badaniach *in vivo*, u zwierząt obserwowano blokowanie receptorów glikokortykosteroidowych. Jednakże u ludzi po wielokrotnym podaniu dawki 10 mg na dobę nie obserwowano takiego wpływu. Lek ma minimalne powinowactwo do receptora androgenowego i nie wykazuje powinowactwa do receptora estrogenowego i mineralokortykosteroidowego u ludzi.

Wyniki dwóch niezależnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (patrz tabela) wskazują, że skuteczność octanu uliprystalu jest równoważna ze skutecznością lewonorgestrelu u kobiet, które przyjęły produkt antykoncepcyjny stosowany w przypadkach nagłych w czasie od 0 do 72 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. Po zestawieniu danych z obu badań klinicznych za pomocą meta-analizy ryzyko zajścia w ciążę po zażyciu octanu uliprystalu uległo znacznemu zmniejszeniu w porównaniu do lewonorgestrelu ( $p = 0,046$ ).

Randomizowane i kontrolowane badanie kliniczne	Częstość ciąży (%)		Iloraz szans [95% CI] ryzyka zajścia w ciążę, octan uliprystalu kontra lewonorgestrel <sup>2</sup>
	zażycie leku w ciągu 72 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła <sup>2</sup>		
	Octan uliprystalu	Lewonorgestrel	
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-analiza	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2: Glasier i inni, Lancet 2010

Dwa badania kliniczne potwierdzają skuteczność produktu ellaOne zażytego do 120 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem kobiet, które zastosowały antykoncepcję w przypadkach nagłych i zażyły octan uliprystalu w czasie od 48 do 120 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, częstość ciąży wyniosła 2,1% (26/1241). Ponadto,

opisane powyżej drugie porównawcze badanie kliniczne także dostarcza danych dotyczących 100 kobiet, które zażyły octan uliprystalu od 72 do 120 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, które nie zaszły w ciążę.

Ograniczone i nieprzekonujące dane z badań klinicznych sugerują możliwy trend zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej octanu uliprystalu w przypadku wysokiej masy ciała lub BMI (patrz punkt 4.4). Przedstawiona poniżej meta-analiza czterech badań klinicznych przeprowadzonych przy użyciu octanu uliprystalu nie obejmuje kobiet, które odbyły kolejne stosunki płciowe bez zabezpieczenia.

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Niedowaga 0-18,5	Waga normalna 18,5-25	Nadwaga 25-30	Otyłość 30-
<b>Łączna ilość</b>	128	1866	699	467
<b>Liczba ciąż</b>	0	23	9	12
<b>Współczynnik zajścia w ciążę</b>	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
<b>Przedział ufności</b>	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

Badania obserwacyjne po wprowadzeniu produktu do obrotu oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu ellaOne u osób młodocianych w wieku poniżej 17 lat nie wykazały różnicy w profilu bezpieczeństwa i skuteczności w porównaniu do kobiet dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 30 mg octan uliprystalu jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu wynoszące  $176 \pm 89$  ng/ml po około 1 godz. (0,5 do 2 godz.) po połknięciu, przy  $AUC_{0-\infty}$   $556 \pm 260$  ng godz./ml.

Przyjęcie octanu uliprystalu z wysokotłuszczowym śniadaniem doprowadziło do około 45% obniżenia  $C_{max}$ , wydłużenia czasu  $T_{max}$  (ze średnio 0,75 godz. do 3 godz.) i do 25% podwyższenia średniego  $AUC_{0-\infty}$  w porównaniu z podaniem na czczo. Podobne wyniki uzyskano dla aktywnego metabolitu mono-odmetylowanego.

### Dystrybucja

Octan uliprystalu w wysokim stopniu (>98%) wiąże się z białkami osocza, takimi jak albuminy, alfa-1 kwaśne glikoproteiny i lipoproteiny o dużej gęstości.

Octan uliprystalu jest związkiem lipofilowym i ulega dystrybucji w mleku kobiecym ze średnim wydzielaniem dziennym 13,35 µg [0–24 godzin], 2,16 µg [24–48 godzin], 1,06 µg [48–72 godzin], 0,58 µg [72–96 godzin] oraz 0,31 µg [96–120 godzin].

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu może być inhibitorem transporterów BCRP (białko odporności raka piersi) w stężeniach istotnych klinicznie. Jest małe prawdopodobieństwo, że działanie octanu uliprystalu na BCRP będzie miało konsekwencje kliniczne.

Octan uliprystalu nie jest substratem OATP1B1 ani OATP1B3.

### Metabolizm/eliminacja

Octan uliprystalu ulega intensywnemu metabolizmowi do metabolitów: mono-odmetylowanego, di-odmetylowanego i hydroksylowanego. Metabolit mono-odmetylowany jest substancją farmakologicznie czynną. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że te procesy zachodzą głównie za pośrednictwem układu enzymatycznego CYP3A4 i w małym stopniu CYP1A2 i CYP2A6. Okres

półtrwania octanu uliprystalu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 30 mg wynosi  $32,4 \pm 6,3$  godz., ze średnim klirensem po podaniu doustnym (CL/F) wynoszącym  $76,8 \pm 64,0$  l/godz.

### Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych octanu uliprystalu z udziałem kobiet z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Większość wyników badań toksyczności miała związek z mechanizmem działania leku jako modulatora receptorów progesteronowego i glikokortykoidowego o aktywności antyprogesteronowej obserwowanej podczas narażenia na dawki zbliżone do dawek terapeutycznych.

Informacje pochodzące z badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję są ograniczone z powodu braku pomiarów narażenia w ramach tych badań. Z powodu mechanizmu działania octan uliprystalu ma wpływ embrioletalny u szczurów, królików (w powtarzanych dawkach powyżej 1 mg/kg) i małp. W przypadku takich powtarzanych dawek bezpieczeństwo dla zarodków ludzkich jest nieznane. Podczas stosowania dawek wystarczająco małych, aby utrzymać ciążę u zwierząt, nie obserwowano wpływu teratogennego.

Badania dotyczące działania rakotwórczego (u szczurów i myszy) wykazały, że octan uliprystalu nie ma działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

#### Warstwa powlekająca:

Poli(alkohol winylowy) (E1203)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Dwutlenek tytanu (E171)

Polisorbat 80 (E433)

Żółty tlenek żelaza (E172)

Krzemian potasowo-glinowy (E555)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

PVC-PVDC (z filtrem UV) / blister aluminiowy zawierający 1 tabletkę.

Opakowanie kartonowe zawierające 1 blister.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

LABORATOIRE HRA PHARMA  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francja

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/522/003

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maja 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2014 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.