

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELLA® 30mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Ulipristal asetat 30 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 237 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Altın renkli, kalkan şeklinde ve her iki yüzünde de "ella" ibaresi kazınmış film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Korunmasız cinsel ilişki ya da kontraseptif yöntem hatası sonrasında 120 saat (5 gün) içerisinde acil kontrasepsiyonda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Tedavi şekli, korunmasız cinsel ilişki ya da kontraseptif yöntem hatası sonrasında mümkün olan en kısa sürede, ancak 120 saati (5 gün) geçirmemek kaydıyla, oral yolla alınan bir adet tablettir.

Kullanıcı, ELLA® alımından sonra 3 saat içerisinde kusarsa başka bir tablet almalıdır.

Kadının adet dönemi gecikmişse veya gebelik belirtileri mevcutsa, ELLA® kullanılmadan önce gebelik olasılığı ekarte edilmelidir.

ELLA®, adet döngüsü sırasında herhangi bir zamanda alınabilir.

Uygulama şekli:

ELLA®, bir bardak su ile, aç ya da tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer Yetmezliği:

Spesifik çalışma bulunmamasından dolayı, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ELLA® için spesifik doz ayarlamaları yapılamaz.

Şiddetli Karaciğer Yetmezliği:

Spesifik çalışma bulunmamasından dolayı, şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Ergenlik öncesi çocuklarda acil kontraseptif yöntemler gerekmeyeceğinden ELLA® endikasyonu bulunmamaktadır.

Ergenler: ELLA®, ergenler dahil olmak üzere çocuk doğurma çağındaki her kadın için uygundur. 18 yaş ve üzerindeki yetişkin kadınlara kıyasla güvenlik ve etkililik açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (bakınız Bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına dair özel bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta ELLA® kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ELLA®'nın etkisi ovülasyon inhibisyonu veya geciktirmesidir (bakınız Bölüm 5.1). Ovülasyon gerçekleşmişse, ELLA® etki göstermez. Ovülasyon zamanı tahmin edilemez ve bu nedenle ELLA® korunmasız cinsel ilişkiyi takiben en kısa sürede alınmalıdır.

Levonorgestrel içeren bir acil kontraseptifle eşzamanlı kullanılması önerilmemektedir (Bölüm 4.5'e bakınız).

ELLA® ile acil kontrasepsiyon, nadiren uygulanması gereken bir yöntemdir. Hiçbir şekilde normal bir kontraseptif yöntemin yerini alamaz. Böyle bir durumda kadınlara düzenli bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir.

Korunmasız cinsel ilişkiden 120 saat (5 gün) sonra alınan ELLA® etkililiği hakkında veri bulunmamaktadır.

Kapsayıcı olmayan kısıtlı verilere göre, vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça ELLA® etkililiği azalabilir (bakınız Bölüm 5.1). Tüm kadınlarda, kadının VKİ veya vücut ağırlığına bakılmaksızın korunmasız cinsel ilişkiyi takiben mümkün olan en kısa sürede acil kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

ELLA® her durumda gebeliği önlemez.

Şüphe duyuluyorsa, bir sonraki menstrüel periyot 7 günden fazla bir süre gecikmişse, tahmini adet tarihinde herhangi bir anormallik gözlenirse veya gebelik semptomları görülürse, bir gebelik testi yapılmalıdır. ELLA® ile tedaviden sonra gebe kalırsa, tüm gebelik durumları için de geçerli olduğu gibi, bir dış gebelik olasılığı değerlendirilmelidir. Dış gebelik, rahim kanamasına rağmen devam edebilir. ELLA® alırken gebe kalan kadınlar doktorlarına başvurmalıdır (bakınız Bölüm 4.6).

ELLA® alımından sonra, bazen, menstrüel periyotlara beklenenden birkaç gün erken veya geç girilebilir. Kadınların yaklaşık %7'sinde, menstrüel periyotlara beklenen zamandan 7 gün ve hatta daha erken girilmiştir. Kadınların yaklaşık %18,5'inde 7 günden daha fazla süren bir gecikme ortaya çıkmıştır; %4'ünde ise bu gecikme 20 günden daha uzun sürmüştür.

ELLA® gebelik döneminde kullanıma uygun değildir ve gebe olduğu bilinen veya böyle bir durumdan şüphelenilen kadınlar tarafından kullanılmamalıdır. Bununla beraber, ELLA® mevcut gebeliği sonlandırmaz (bakınız Bölüm 4.6).

ELLA® sonrası doğum kontrolü

ELLA® acil kontraseptif olup korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik riskini azaltır ancak sonraki cinsel ilişkiler için doğum kontrolü koruması sağlamaz. Bu nedenle, acil kontrasepsiyon uygulamasından sonra, bir sonraki menstrüel periyot başlayana kadar gerçekleştirilen cinsel ilişkilerde emniyetli bir bariyer yöntemiyle korunma sağlanmalıdır.

Düzenli kullanılan normal bir hormonal kontrasepsiyonla eşzamanlı kullanımı kontrendikasyon teşkil etmese de ELLA® ilgili ajanın kontraseptif etkisini azaltabilir (bakınız Bölüm 4.5). Dolayısıyla, bir doğum kontrol yöntemine başlanmak veya devam etmek isteniyorsa, bu ELLA® kullanımından sonra yapılabilir, ancak bir sonraki menstrüel periyot başlayana kadar güvenilir bir bariyer yöntemiyle korunma sağlanması önerilmelidir.

Özel Popülasyonlar

Etkileşim olasılığından dolayı, ELLA®'nın CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı kullanılması tavsiye edilmemektedir (örneğin barbitüratlar (primidon, fenobarbital) fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, *Hypericum perforatum* (St. John's wort-sarı kantaron) içeren bitkisel ürünler, rifampisin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz, nevirapin, uzun süreli ritonavir kullanımı).

Oral glukokortikosteroid ile tedavi edilen şiddetli astım rahatsızlığı bulunan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

ELLA® laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Başka tıbbi ürünlerin ulipristal asetatı etkileme potansiyeli:

Ulipristal asetat, *in vitro* ortamda CYP3A4 aracılığıyla metabolize olur.

- CYP3A4 inhibitörleri:

In vivo deneylerden alınan sonuçlar, ulipristal asetatın kuvvetli ve orta kuvvetli birer CYP3A4 inhibitörüyle birlikte uygulanması sonucunda ulipristal asetat C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla maksimum 2 ve 5,9 kat arttığını göstermektedir. CYP3A4 inhibitörlerinin klinik sonuçlara yol açabilecek bir etki sergilemelerinin muhtemel olmadığı görülmektedir.

Daha uzun bir süre boyunca uygulandığında CYP3A4 inhibitörü ritonavir de CYP3A4 üzerinde indükleyici bir etki sergileyebilir. Bu gibi durumlarda, ritonavir, ulipristal asetatın plazma

konsantrasyonlarını düşürebilir. Dolayısıyla eşzamanlı kullanılmaları önerilmemektedir (bkz: bölüm 4.4). Enzim indüksiyonunun etkisi yavaş yavaş kaybolur ve bir kadın enzim indükleyicisi geçen 4 hafta içerisinde bırakmış olsa dahi ulipristal asetatin plazma konsantrasyonları üzerinde etki görülebilir.

- *CYP3A4 indükleyicileri:*

In vivo deneylerden alınan sonuçlar, ulipristal asetatin rifampisin gibi kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisiyle birlikte uygulanması sonucunda ulipristal asetat C_{maks} ve EAA değerlerinin %90 veya daha yüksek bir oranda, belirgin düzeyde azaldığını ve ulipristal asetat yarı-ömründe ulipristal asetat maruziyetindeki yaklaşık 10 katlık azalmaya tekabül eden 2,2 katlık bir azalma olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, ELLA®'nın CYP3A4 indükleyicileriyle (örneğin barbitüratlar (primidon ve fenobarbital içeren), fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, *Hypericum perforatum* (St. John's wort-sarı kantaron) içeren bitkisel ürünler, rifampisin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz ve nevirapin) eşzamanlı uygulanması ulipristal asetat plazma konsantrasyonlarını düşürür ve ELLA® etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Geçen 4 hafta içinde enzim indükleyici ilaç kullanan kadınlar için ELLA® önerilmemektedir (bkz: bölüm 4.4) ve hormonal olmayan acil kontrasepsiyon (örneğin bakırlı rahim içi araçlar) düşünülmelidir.

Gastrik pH'ı etkileyen tıbbi ürünler:

Ulipristal asetatin (10 mg film kaplı tablet) proton pompası inhibitörü esomeprazolle (6 gün boyunca günde 20 mg) birlikte uygulanması sonucunda, yaklaşık %65 oranında daha düşük bir ortalama C_{maks} , gecikmiş bir t_{maks} (0,75 saat olan medyan 1,0 saat olmuştur) ve %13 daha yüksek bir ortalama EAA değeri kaydedilmiştir. Acil kontrasepsiyon olarak tatbik edilen tek-doz ulipristal asetat uygulaması için bu etkileşimin klinik anlamı bilinmemektedir.

Ulipristal asetat'ın başka tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli:

In vitro veriler, ulipristal asetat ve onun aktif metabolitinin klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'ü istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde inhibe etmediğini göstermektedir. Tek-doz uygulamasından sonra ulipristal asetat veya onun aktif metabolitinin CYP1A2 ve CYP3A4'ü indüklemesi muhtemel değildir. Dolayısıyla, ulipristal asetat uygulamasının bu enzimlerce metabolize olan tıbbi ürünlerin klerensini değiştirmesi beklenmemektedir.

P-glikoprotein (P-gp) substratları:

In vitro veriler, ulipristal asetatin klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda bir P-gp inhibitörü olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. P-gp substratı feksofenadinle elde edilen *in vivo* bulgular kesin ve net bir kanaate varmak için yeterli değildir. P-gp substratlarının klinik herhangi bir sonuca yol açmaları pek muhtemel değildir.

Hormonal kontraseptifler:

Ulipristal asetat, progesteron reseptörüne yüksek afiniteyle bağlandığı için, progesteron-içeren tıbbi ürünlerin işlev göstermelerini engelleyebilir:

- Kombine hormonal kontraseptifler ve sadece progesteron içeren kontrasepsiyonun kontraseptif etkisi azalabilir.
- Ulipristal asetatin levonorgestrel içeren acil kontrasepsiyonla eşzamanlı kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz: bölüm 4.4)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda herhangi bir özel ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda herhangi bir özel ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ELLA®'nın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılması ile ilgili herhangi bir sakınca yoktur.

Düzenli kullanılan normal bir hormonal kontrasepsiyonla eşzamanlı kullanımı kontrendikasyon teşkil etmese de, ELLA® ilgili ajanın kontraseptif etkisini azaltabilir (bakınız Bölüm 4.5). Dolayısıyla, bir doğum kontrol yöntemine başlanmak veya devam etmek isteniyorsa, bu ELLA® kullanımından sonra yapılabilir, ancak bir sonraki menstrüel periyot başlayana kadar güvenilir bir bariyer yöntemiyle korunma sağlanması önerilmelidir.

Gebelik dönemi

ELLA® gebelik sırasında kullanım için tasarlanmamıştır, gebelik şüphesi veya mevcut bir gebelik durumu olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

ELLA®, mevcut gebeliği sonlandırmaz.

ELLA® alımından sonra bazen gebelik görülebilir. Hiçbir teratojenik potansiyel gözlemlenmemiş olmasına rağmen, hayvanlardan elde edilen veriler, üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bölüm 5.3'e bakınız). Gebelik döneminde ELLA® maruziyeti ile ilgili kısıtlı insan verileri herhangi bir güvenlik sorunu ortaya çıkarmamıştır.

Laktasyon dönemi

Ulipristal asetat anne sütünden atılmaktadır (bkz bölüm 5.2) Yenidoğanlar ve infantlardaki etkisi çalışılmamıştır. Emzirilen çocuklardaki risk göz ardı edilemez. ELLA® alımından sonraki en az 1 hafta boyunca emzirme işleminin gerçekleştirilmemesi önerilmektedir. Bu süre boyunca laktasyonun stimüle edilmesi açısından sütün sağılıp atılması tavsiye edilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Acil kontrasepsiyon için ulipristal asetat tedavisini takiben doğurganlığın hızlı bir şekilde geri dönmesi muhtemeldir. Kadınlara bir sonraki adet dönemine kadar sonraki tüm cinsel ilişki eylemleri için güvenilir bir bariyer yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

ELLA®, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde az veya orta düzeyde etki gösterebilir.

ELLA® alımından sonra hafif ila orta şiddette baş dönmesi yaygın görülür; somnolans ve bulanık görme olgularıyla yaygın olmayan bir sıklıkta karşılaşılır; dikkat bozukluğu nadiren rapor edilmiştir. Hasta bu tür belirtiler yaşadığı takdirde araç ve makine kullanmaması konusunda bilgilendirilmelidir. (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı ve dismenore olmuştur. Ulipristal asetatin güvenliliği klinik gelişim programında 4718 kadında incelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: İnfluenza

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Döküntü, ürtiker, anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları**

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah bozuklukları

Psikiyatrik Hastalıkları

Yaygın: Duygu durumu bozuklukları

Yaygın olmayan: Duygusal bozukluklar, anksiyete, insomnia, hiperaktivite bozukluğu, libido değişimleri

Seyrek: Oryantasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans, migren

Seyrek: Tremor, dikkat bozukluğu, tat almada bozukluk, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Seyrek: Gözlerde anormal hisler, oküler hiperemi, fotofobi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Boğaz kuruluğu

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Mide bulantısı*, karın ağrısı*, karında rahatsızlık hissi, kusma*

Yaygın olmayan: İshal, ağz kuruluğu, dispepsi, flatulans

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Akne, cilt lezyonu, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, sırt ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Dismenore, pelvik ağrı, meme hassasiyeti

Yaygın olmayan: Menoraji, vajinal akıntı, menstrüel bozukluk, metroraji, vajinit, ateş basması, premenstrüel sendrom
Seyrek: Genital kaşıntı, over kist rüptürü, vulvovajinal ağrı, az miktarda ve kısa süreli adet kanaması*, disparoni

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Keyifsizlik, ateş, üşüme

Seyrek: Susuzluk hissi

*Teşhis edilmemiş gebelik (veya ilgili komplikasyonlar) alakalı bir belirti olabilir

**Spontan raporlamadan kaynaklanan advers reaksiyon

Ergenler: Çalışmalarda ve ruhsat sonrası çalışmalarda 18 yaş altındaki kadınlarda gözlenen güvenlik profili faz III programındaki yetişkinlerin güvenlik profiline benzerdir (Bölüm 4.2).

Pazarlama sonrası deneyim: Pazarlama sonrası deneyim sırasında spontan olarak bildirilen advers reaksiyonların sıklığı ve tabiatı faz III programı sırasında anlatılan güvenlik profiline benzerdir.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Faz III çalışmasında yer alan kadınların çoğunluğu (%74,6), bir sonraki menstrüel periyotlarına beklenen zamanda veya ± 7 gün içerisinde girerken; kadınların %6,8'i menstrüel periyotlarına beklenen zamanın 7 gün öncesinden daha erken girmiştir; kadınların %18,5'i ise, beklenen adet kanaması başlangıcının 7 gün sonrasında daha geç bir zamanda menstrüel periyotlarına girmiştir. Bu gecikme, kadınların %4'ünde 20 günden daha uzun bir süreye tekabül etmiştir.

Kadınların küçük bir kısmı (%8,7), yaklaşık 2,4 gün süren bir intermenstrüel kanama rapor etmiştir. Vakaların çoğunda (%88,2), bu kanama, lekelenme olarak görülmüştür. Faz III çalışmasında ELLA® verilen kadınların sadece %0,4'ünde ağır intermenstrüel kanama rapor edilmiştir.

Faz III çalışmalarında, 82 kadın çalışmaya bir kereden daha fazla katıldı ve dolayısıyla bir adet ELLA® dozundan daha fazlasını aldı (73 kadın iki kere, 9 kadın ise üç kere katıldı). Advers olayların insidansı ve şiddeti, regl süresi veya hacminde değişim veya intermenstrüel kanama insidansı açısından bu deneklerde hiçbir güvenlik farklılığı görülmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ulipristal asetat'ın doz aşımına ilişkin deneyim sınırlıdır. 200 mg'a kadar olan tek dozlar, sınırlı sayıda deneğe uygulanmış ve herhangi bir güvenlik endişesine yol açmamıştır. Bu tür yüksek dozlar iyi tolere edilmiştir, ancak bu kadınlarda adet döngüsü kısalmıştır (uterin kanama beklenenden 2-3 gün önce başlamıştır) ve bazı kadınlarda, kanama süresi uzamakla beraber miktarı fazla değildir (leke tarzında). Antidodu bulunmamakta, semptomatik tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Seks Hormonları ve Genital Sistem Modülatörleri, Acil Kontraseptifler
ATC Kodu: G03AD02

Ulipristal asetat, insan progesteron reseptörüne yüksek-afiniteli bağlanma yoluyla işlev gösteren, oral olarak aktif, sentetik bir progesteron reseptörü modülatörüdür.

Acil kontrasepsiyon için kullanıldığında etki mekanizması, LH artışını baskılayarak, ovülasyonun inhibisyonu veya geciktirilmesini sağlamaktır. Farmakodinamik verilere göre, ovülasyonun olması beklenen tarihten (LH yükselmek üzereyken) biraz önce alınsa dahi, ulipristal asetat vakaların yüzde 78.6 kadarında foliküler ruptürü en az 5 gün kadar geciktirebilir ($p<0.005$, levonorgestrel ve plaseboya karşı) (bakınız Tablo).

Ovülasyonun önlenmesi ^{1,§}			
	Plasebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristal asetat n=34
LH artışı öncesi tedavi	n=16 %10,0	n=12 %25,0	n=8 %100 $p<0,005^*$
LH artışı sonrasında ama LH pikinden önce tedavi	n=10 %10,0	n=14 %14,3 AD†	n=14 %78,6 $p<0,005^*$
LH piki sonrası tedavi	n=24 %4,2	n=22 %9,1 AD†	n=12 %8,3 AD*

1: Brache ve ark, Contraception 2013

§: geç foliküler faz tedavisinden 5 gün sonra ruptüre olmayan baskın folikülün varlığı

*: levonorgestrele kıyasla

AD: istatistiksel anlamı yok

†: plaseboya kıyasla

Ulipristal asetatın glukokortikoid reseptörüne yönelik afinitesi de yüksektir ve *in vivo* ortamda, hayvanlarda, antiglukokortikoid etkiler gözlemlenmiştir. Ancak, insanlarda, 10 mg günlük dozda tekrarlanan uygulamadan sonra dahi bu gibi etkiler gözlemlenmemiştir. Androjen reseptörüne afinitesi minimum düzeydedir ve insan östrojen veya mineralokortikoid reseptörleri için afinite göstermez.

Korunmasız cinsel ilişkiyi veya kontraseptif yöntem hatasını takip eden 0 ile 72 saat arasında acil kontrasepsiyon uygulanan kadınlarda gerçekleştirilen bağımsız, randomize, kontrollü iki adet çalışmadan alınan sonuçlar (bkz: Tablo), ulipristal asetatın acil kontrasepsiyondaki etkililiğinin, levonorgestrelin etkililiğinden daha düşük nitelikte olmadığını göstermiştir. İki çalışmadan elde edilen veriler meta-analiz yoluyla birleştirildiğinde, levonorgestrele kıyasla ulipristal asetat kullanımı neticesinde oluşan gebelik riskinin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0,046$).

Randomize kontrollü deney	Korunmasız cinsel ilişkiyi veya kontraseptif yöntem hatasını takip eden 72 saat içerisinde görülen gebelik oranı (%) ¹		Levonorgestrele kıyasla ulipristal asetat için gebelik riski tehlike oranı [%95 GA]
	Ulipristal asetat	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]
Meta-analiz	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

1.Glasier et al., Lancet 2010

Yapılan bu iki çalışma, korunmasız cinsel ilişkiyi takip eden 120 saat içerisinde ELLA® ile elde edilen etkililik verilerini sunmaktadır. Korunmasız cinsel ilişkiyi takip eden 48 ile 120 saat arasında acil kontrasepsiyon için başvuran ve ulipristal asetat verilen kadınların katıldığı bir açık-etiketli klinik çalışmada, %2,1 oranında bir gebelik oranı (26/1241) gözlemlenmiştir. Öte yandan, yine yukarıda anlatılan ikinci karşılaştırma çalışması, korunmasız cinsel ilişkiyi takip eden 72 ile 120 saat arasında ulipristal asetat verilen ve hiçbirisinde gebelik gözlemlenmeyen 100 kadınla ilgili verileri göstermektedir.

Klinik çalışmalardan elde edilen kapsayıcı olmayan kısıtlı verilere göre, vücut ağırlığı veya VKİ arttıkça ulipristal asetatın kontraseptif etkisi azalabilir. (bakınız Bölüm 4.4). Ulipristal asetatla yapılan aşağıdaki dört klinik çalışmanın meta analizinde daha sonra korunmasız cinsel ilişki yaşayan kadınlar dahil edilmemiştir.

VKİ(kg/m ²)	Az kilolu 0 - 18.5	Normal 18.5-25	Fazla kilolu 25-30	Obez 30-
N total	128	1866	699	467
N gebelik	0	23	9	12
Gebelik oranı	%0.00	%1.23	%1.29	%2.57
Güven aralığı	0.00 – 2.84	0.78 – 1.84	0.59 – 2.43	1.34 - 4.45

17 yaş ve altındaki ergenlerde ELLA® etkililik ve güvenliliğini değerlendiren ruhsat sonrası gözlemsel çalışmada 18 yaş ve üzerindeki yetişkin kadınların etkililik ve güvenlilik profiline kıyasla herhangi bir farklılık görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri:

Genel Özellikler

Emilim:

30 mg'lık tek dozun oral yolla uygulanmasından sonra, ulipristal asetat hızla emilir ve ilaç alımından yaklaşık 1 saat (0,5 ilâ 2,0 saat) sonra 176 ± 89 ng/mL'lik bir pik plazma konsantrasyonu ortaya çıkar ve $EAA_{0-\infty}$ değeri, 556 ± 260 ng.saat/mL'ye karşılık gelir.

Ulipristal asetat'ın aç halde uygulanmasına kıyasla, çok yağlı bir kahvaltıyla beraber uygulanması, ortalama C_{maks} 'ın yaklaşık %45 daha düşük olmasına, geç bir T_{maks} 'a (0,75 saat ilâ 3 saat'lık bir medyandan) ve ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerinin %25 daha fazla olmasına yol açmıştır. Aktif monodemitle metaboliti için de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Dağılım:

Ulipristal asetat, albümin, alfa-l-asit glikoproteini ve yüksek yoğunluklu lipoprotein de dahil olduğu plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanır (> %98).

Ulipristal asetat, lipofilik bileşendir ve günlük ortalama 13,35 mcg (0-24 saat), 2,16 mcg (24-48 saat), 1,06 mcg (48-72 saat), 0,58 mcg (72-96 saat) ve 0,31 mcg (96-120 saat) kadar atılım sergileyerek, anne sütüne dağılır.

In vitro verilere göre, ulipristal asetat intestinal seviyede BCRP (Meme Kanseri Direnç Proteini) taşıyıcılarının inhibitörü olabilir. Ulipristal asetatın BCRP üzerindeki etkilerinin herhangi bir klinik sonuç vermesi beklenmemektedir.

Ulipristal asetat, OATP1B1 veya OATP1B3'ün substratı değildir.

Biyotransformasyon:

Ulipristal asetat, mono-demetile, di-demetile ve hidroksile metabolitlere yaygın metabolize olur. Mono-demetile metaboliti farmakolojik açıdan aktiftir. *In vitro* ortamda elde edilen veriler, bu metabolizasyona esas olarak CYP3A4'ün, daha düşük oranlarda ise CYP1A2 ve CYP2A6'nın aracılık ettiğini göstermektedir.

Eliminasyon:

30 mg'lık tek dozdan sonra ulipristal asetat'ın plazmadaki terminal yarı-ömrünün $32,4 \pm 6,3$ saat olduğu ve ortalama oral klerensinin (CL/F) $76,8 \pm 64,0$ L/saat olduğu tahmin edilmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyonları bozuk olan kadınlarda ulipristal asetatla hiçbir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel farmakoloji, tekrarlanan-doz toksisitesi ve genotoksosite çalışmaları temelinde elde edilen klinik-dışı veriler, insanlara yönelik hiçbir özel tehlikenin bulunmadığını göstermektedir. Genel toksisite çalışmalarında görülen bir çok bulgu, progesteronun ve glukokortikoid reseptörlerinin bir modülatörü olarak sahip olduğu etki mekanizmasıyla ilişkiliydi ve bu bulgulara göre, antiprogesteron etkinliği, terapötik seviyelere yakın maruziyet düzeylerinde gözlemlendi.

İnsan ve hayvan farmakokinetik verilerindeki yetersizlikten dolayı, üreme toksisitesine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Ulipristal asetat, etki mekanizmasına bağlı olarak ratlarda, tavşanlarda (1 mg/kg'dan fazla olan tekrarlanan dozlarda) ve maymunlarda bir embriyöletal etki gösterir.

İnsan embriyosuna yönelik emniyeti bilinmemektedir. Hayvan türlerinde gestasyonu sürdürmeye yetecek düşüklükteki dozlarda, hiçbir teratojenik potansiyel gözlemlenmemiştir.

Ulipristal asetatla (sıçan ve farelerde) yapılan karsinogenesis çalışmaları göre karsinogenik etkisi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü)

Povidon K30
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Opadry yellow fx

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit
- Makrogol 3350 (polietilen glikol)
- Talk
- Polisorbat 80
- Sarı demir oksit
- Mika-bazlı sedef pigment (potasyum alüminyum silikat/titanyum dioksit)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, PVC-PVDC-Alüminyum blister ambalajda, 1 tablet

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467
Maslak /Sarıyer/ İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

137/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 31/12/2013
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ