

1 LÄKEMEDLETS NAMN

ellaOne 30 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 30 mg ulipristalacetat.

Hjälpämnen: varje tablett innehåller 237 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit till benvit, rund, konvex tablett märkt med koden "ella" på båda sidorna.

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

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.

Tabletten kan tas med eller utan föda.

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

ellaOne kan användas när som helst under menstruationscykeln.

Graviditet ska uteslutas innan ellaOne ges.

Nedsatt njur- eller leverfunktion: Då specifika studier saknas kan inga specifika dosrekommendationer ges för ellaOne.

Svårt nedsatt leverfunktion: Då specifika studier saknas rekommenderas ellaOne inte.

Barn och tonåringar: Ett begränsat antal kvinnor under 18 år inkluderades i de kliniska studierna av ellaOne.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning med ett akutpreventivmedel som innehåller levonorgestrel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning hos kvinnor med svår astma som inte kontrolleras tillräckligt väl av orala glukokortikoider rekommenderas inte.

Akut antikonception med ellaOne är en tillfällig metod. Metoden ska aldrig användas som ersättning för en regelbunden antikonceptionsmetod. Kvinnor ska alltid rekommenderas att börja använda en regelbunden antikonceptionsmetod.

Användning av ellaOne är ingen kontraindikation mot fortsatt användning av regelbunden hormonellantikonception, men ellaOne kan försämra dess antikonceptiva effekt (se avsnitt 4.5). Efter användning av akutpreventivmedel rekommenderas därför en tillförlitlig barriärmetod vid efterföljande samlag fram till nästa menstruation.

Upprepad administrering av ellaOne under samma menstruationscykel rekommenderas inte eftersom ellaOnes säkerhet och effekt efter upprepado administrering under samma menstruationscykel inte har studerats.

Akut antikonception med ellaOne förhindrar inte alltid graviditet. Data saknas om ellaOnes effekt hos kvinnor som har haft oskyddat samlag mer än 120 timmar före intag av ellaOne. Vid osäkerhet, om nästa menstruation är mer än 7 dagar försenad, om onormal blödning förekommer vid den förväntade tidpunkten för menstruationen eller vid graviditetssymtom bör graviditetstest utföras för att utesluta graviditet.

I händelse av graviditet efter behandling med ellaOne bör, som alltid vid graviditet, risken för utomkvedshavandeskap beaktas. Utomkvedshavandeskap kan fortgå trots förekomst av uterin blödning.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ulipristalacetat metaboliseras av CYP3A4 *in vitro*. Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier *in vivo* har genomförts.

- Andra läkemedels potential att påverka ulipristalacetat:

CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, ritonavir, johannesört/*Hypericum perforatum*) kan minska plasmakoncentrationen av ulipristalacetat och minska dess effekt. Samtidig användning rekommenderas därför inte. Enzyminduktion klingar av långsamt och plasmakoncentrationen av ulipristalacetat kan påverkas även om en kvinna har slutat ta en enzyminducerare inom de senaste 2–3 veckorna.

Samtidig administrering av läkemedel som höjer pH-värdet i magsäcken (t.ex. protonpumpshämmare, antacida och H₂-receptorantagonister) kan minska plasmakoncentrationen av ulipristalacetat och minska dess effekt. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

Potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon) kan öka exponeringen för ulipristalacetat. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd.

- Ulipristalacetats potential att påverka andra läkemedel:

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

- Den antikonceptiva verkan av antikonceptiva hormonella kombinationspreparat och preparat med enbart progestogen kan minska.
- Samtidig användning av ulipristalacetat och akutpreventivmedel som innehåller levonorgestrel rekommenderas inte.

4.6 Gravitet och amning

ellaOne är kontraindicerat vid graviditet eller misstänkt graviditet (se avsnitt 4.3). Mycket begränsade data finns om fostrets/det nyfödda barnets hälsa vid exponering för ulipristalacetat under graviditeten. Även om ingen teratogen potential observerades är data från djurförsök med avseende på reproduktionstoxicitet otillräckliga. (se avsnitt 5.3).

HRA Pharma håller ett graviditetsregister för att följa upp utfallen av graviditet hos kvinnor som exponeras för ellaOne. Patienter och vårdpersonal uppmantras att rapportera all exponering för ellaOne genom att kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning (se avsnitt 7).

Det är inte känt om ulipristalacetat utsöndras i bröstmjolk hos människor eller djur. Ulipristalacetat är en lipofil förening och kan teoretiskt utsöndras i bröstmjolk. Det kan inte uteslutas att en risk föreligger för barn som ammas. Efter intag av ellaOne rekommenderas inte amning på minst 36 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

ellaOne kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner: lindrig till måttlig yrsel är vanlig efter intag av ellaOne, dåsighet och dimsyn är mindre vanligt och i sällsynta fall har uppmärksamhetsstörningar rapporterats.

→

Viktig ändring

4.8 Biverkningar

De biverkningar som rapporterades hos mer än 10 procent av de personer som behandlades med ulipristal var huvudvärk, illamående och buksmärtor.

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

De biverkningar som rapporterades i fas III-programmet med 2 637 kvinnor listas i tabellen nedan. Den övervägande majoriteten av biverkningar var lindriga till måttliga och upphörde spontant.

Biverkningarna listas nedan efter frekvens och organsystem. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| MedDRA | Biverkningar (frekvens) | | | |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------------|--|---|
| | Mycket vanlig ≥ 1/10 | Vanliga ≥ 1/100, < 1/10 | Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100 | Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000 |
| Organsystem | | | | |
| Infektioner och infestationer | | | Vaginit Nasofaryngit Influensa Urinvägsinfektion | Infektiös konjunktivit Hordeolum Bäckeninflammation |
| Metabolism och nutrition | | | Aptitstörningar | Uttorkning |
| Psykiska störningar | | Humörstörningar | Emotionell störning Ångest Sömnstörningar Hyperaktivitetsstörning Libidoförändringar | Desorientering |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Huvudvärk Yrsel | Dåsighet Migrän | Tremor Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dålig sömnkvalitet Parosmi Synkope Onormala sensationer i ögonen |
| Ögon | | | Synstörning | Okulär hyperemi Fotofobi |
| Öron- och balansorgan | | | | Vertigo |
| Blodkärl | | | Blodvallning | Blödning |
| Andningsvägar, | | | | Svullnad i övre luftvägar |

| MedDRA | Biverkningar (frekvens) | | |
|--|---|---|---|
| bröstkorg ochmediastinum | | | Hosta Svalgtorrhet Epistaxis |
| | Illamående | | |
| | Buksmärta (ej närmare preciserad) | Nedre buksmärta | |
| Magtarmkanalen | Övre buksmärta | Diarré Muntorrhet Förstoppning | Gastroesofagalrefluxsjukd om Tandvärk |
| | Obehag i buken | Dyspepsi Gasbildning | |
| | Kräkningar | | |
| Hud och subkutanvävnad | | Acne Hudlesioner Klåda | Urtikaria Genital klåda |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Myalgi Ryggsmärta | | Smärta i extremiteterna Artralgi |
| | | | Urinvägssjukdom Kromaturi Njursten Njursmärta Blåssmärta |
| Njurar och urinvägar | | | |
| | | Menorragi Vaginal flytning Menstruations- rubbning | Genital klåda Dysfunktionell uterusblödning |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Dysmenorré Bäckensmärta | Metrorragi | Dyspareuni |
| | Ömhet i brösten | Vaginal blödnin g Blodvallning Premenstruellt syndrom | Ruptur av ovarialcysta Vulvovaginal smärta Obehag vid menstruation Hypomenorré |
| Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället | Trötthet | Smärta Irritabilitet Frossbrytningar Sjukdomskänsla Feber | Obehagskänsla i bröstet Inflammation Törst |

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

En minoritet (8,7 procent) av kvinnorna rapporterade mellanblödningar som varade i genomsnitt 2,4 dagar. I majoriteten av fallen (88,2 procent) rapporterades blödningen

som stänklöding. Av de kvinnor som fick ellaOne i fas III-studierna rapporterade endast 0,4 procent att de fick rikliga mellanblödingar.

I fas III-studierna påbörjade 82 kvinnor en studie mer än en gång och fick därför mer än en dos ellaOne (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 mellanblödingar.

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering av ulipristalacetat är begränsad. Enskilda doser på upp till 200 mg administrerades till ett begränsat antal försökspersoner och inga allvarliga eller svåra biverkningar rapporterades.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

→ Viktig ändring

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga könshormoner och modulatorer. ATC-kod: Ännu ej tilldelad.

Ulipristalacetat är en oralt aktiv syntetisk selektiv modulator för progesteronreceptorn som verkar via högaffinitetsbindning till den humana progesteronreceptorn. Den primära verkningsmekanismen är hämning eller fördröjning av ägglossningen. Farmakodynamiska data visar att till och med när ulipristalacetat tas omedelbart före beräknad ägglossning kan det senarelägga follikelrupturen hos vissa kvinnor.

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 minimalaffinitet till androgenreceptorn och ingen affinitet för humana östrogen- eller mineralokortikoidreceptorer.

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 ($p=0,046$).

| Randomiseradkontrollerad studie | Graviditetsfrekvens (%) inom 72 h efter oskyddat samlag eller misslyckad preventivmedelsanvändning ¹ | | Oddsquot [95 % CI] för graviditetsrisk, ulipristalacetat vs levonorgestrel ¹ |
|---------------------------------|---|------------------|---|
| | Ulipristalacetat | Levonorgestrel | |
| HRA2914-507 | 0,91 (7/773) | 1,68 (13/773) | 0,50 [0,18–1,24] |

| Randomiseradkontrollerad studie | Graviditetsfrekvens (%) inom 72 h efter oskyddat samlag eller misslyckad preventivmedelsanvändning ¹ | | Oddsquot [95 % CI] för graviditetsrisk, ulipristalacetat vs levonorgestrel ¹ |
|--|---|-------------------|---|
| 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] |

1 — Glasier et al, Lancet 2010

Två studier tillhandahåller effektdata för ellaOne använt upp till 120 timmar efter oskyddat samlag. I en öppen klinisk prövning med rekrytering av kvinnor som sökte för akutantikonception och behandlades med ulipristalacetat mellan 48 och 120 timmar efter oskyddat samlag observerades en graviditetsfrekvens på 2,1 procent (26/1241). Dessutom tillhandahåller 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.

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

Absorptionen av ulipristalacetat är pH-beroende och kan minska i situationer med förhöjt pH-värde i magsäcken, oavsett höjningens orsak.

Distribution

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

Metabolism/eliminering

Ulipristalacetat metaboliseras extensivt till mono-demetylerade, di-demetylerade och hydroxylerademetaboliter. 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 CYP2D6. Den terminalahalveringstiden för ulipristalacetat i plasma efter en enskild dos på 30 mg beräknas vara $32,4 \pm 6,3$ timmar med en genomsnittlig oral clearance (CL/F) på $76,8 \pm 64,0$ l/timme.

Speciella populationer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse 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.

Data för reproduktionstoxicitet är otillräckliga på grund av avsaknad av farmakokinetiska data för människor och djur. På grund av sin verkningsmekanism har ulipristalacetat embryoletal effekt på råttor, kanin (vid upprepade doser över 1 mg/kg) och apa. Säkerheten för mänskliga foster är inte känd. Vid doser som var tillräckligt låga för att upprätthålla gestationen hos djurarterna observerades ingen teratogen potential.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med ulipristalacetat.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Povidon K30

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blistret i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/aluminium-blister med 1 tablett.

Kartongen innehåller ett blister med en tablett.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire HRA Pharma

15, rue Béranger

F-75003 Paris

Frankrike

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/522/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 15/05/2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2010-07-02