

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eginilla, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 30 mg octanu uliprystalu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 240,0 mg laktozy (w postaci jednowodnej) i 1,35 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczonym „U30” po jednej stronie, o średnicy 9,0-9,2 mm.

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 produktu leczniczego Eginilla.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Eginilla.

Dzieci i młodzież:

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

Osoby młodociane: octan uliprystalu w celu antykoncepcji doraźnej jest odpowiedni dla kobiet w wieku rozrodczym, w tym osób młodocianych. 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

Octan uliprystalu jest przeznaczony do stosowania w sporadycznych przypadkach. W żadnym razie nie powinien 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, że są w ciąży lub świadome bycia w ciąży. Nie powoduje on jednak przerwania istniejącej ciąży (patrz punkt 4.6).

Octan uliprystalu nie zawsze zapobiega ciąży.

W przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki o ponad 7 dni, odbiegającego od normy cyklu miesięczkowego lub wystąpienia objawów ciąży, bądź w przypadku wątpliwości należy wykonać test ciążowy. Jak w przypadku każdej ciąży, należy rozpatrzyć możliwość wystąpienia ciąży pozamacicznej. Ważna jest świadomość, że krwawienie maciczne nie wyklucza ciąży pozamacicznej. 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, nie jest on skuteczny. Nie ma możliwości przewidzenia dokładnego czasu owulacji i z tego względu tabletkę powinna zostać przyjęta niezwłocznie po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia.

Brak jest 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 octanu uliprystalu może być zmniejszona w przypadku zwiększenia masy ciała lub wskaźnika masy ciała (BMI) (patrz punkt 5.1). U wszystkich kobiet w przypadku odbycia stosunku płciowego bez zabezpieczenia należy niezwłocznie zastosować antykoncepcję w przypadkach nagłych, bez względu na masę ciała kobiety lub BMI.

Po przyjęciu tabletki krwawienie miesięczkowe może wystąpić o kilka dni wcześniej lub później niż przewidywane. U około 7% kobiet krwawienie miesięczkowe występowało o ponad 7 dni wcześniej niż spodziewane. U około 18,5% kobiet doszło do opóźnienia krwawienia miesięczkowego 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 octanu uliprystalu

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, do czasu rozpoczęcia następnego cyklu miesięczkowego zaleca się zabezpieczenie za pomocą godnej zaufania metody mechanicznej.

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

Szczególne grupy pacjentów

Jednoczesne stosowanie octanu uliprystalu 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 u kobiet cierpiących na ciężką astmę, leczonych poprzez doustne przyjmowanie glikokortykosteroidu.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego leku.

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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, i zmniejsza okres półtrwania octanu uliprystalu 2,2-krotnie, co odpowiada do około 10-krotnemu zmniejszeniu ekspozycji na octan uliprystalu. Jednoczesne stosowanie produktu Eginilla z induktorami CYP3A4 (np. barbiturany (w tym prymidon i fenobarbital), fenytoina, fosfenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, ziołowe produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca - *Hypericum perforatum*, ryfampicyna, ryfabutyna, gryzeofulwina, efawirenz, newirapina) może skutkować zmniejszeniem stężenia octanu uliprystalu w osoczu, czego skutkiem może być zmniejszenie skuteczności produktu Eginilla. U kobiet, które w ciągu ostatnich 4 tygodni stosowały leki indukujące enzymy, produkt Eginilla nie jest zalecany (patrz punkt 4.4) i w tych przypadkach należy rozważyć niehormonalną koncepcję awaryjną (tj. wkładkę wewnątrzmaciczną zawierającą miedź, ang. *copper intrauterine device*, 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.

Inhibitor enzymu CYP3A4, rytonawir, może także powodować pobudzenie wydzielania

enzymu CYP3A4 w przypadku 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 okresie 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-gp (P-glikoproteiny)

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 ciężę i laktację

Ciąża

Produkt Eginilla 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 produktu Eginilla 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 uliprystalu nie sugeruje zagrożenia bezpieczeństwa. Ważne jest jednak, aby każdy przypadek ciąży u kobiety, która stosowała produkt Eginilla, został zgłoszony przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego (EGIS Polska). Ma to na celu zebranie informacji dotyczących bezpieczeństwa od kobiet, które stosowały produkt Eginilla w czasie ciąży lub zaszły w ciążę po przyjęciu produktu Eginilla. Wszystkie zebrane dane pacjentki pozostaną anonimowe.

Octan uliprystalu przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Nie badano wpływu na

noworodki/niemowlęta. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Po przyjęciu produktu Eginilla 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 produktu Eginilla 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 może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu: po przyjęciu tabletki Eginilla 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 ani nie obsługiwała maszyn, 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 4 718 kobiet w trakcie badań klinicznych.

Tabelaryzowana lista działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w programie fazy III z udziałem 2 637 kobiet.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$) i rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$).

Klasyfikacja MedDRA	Działania niepożądane (częstość występowania)		
	Często	Niezbyt często	Rzadko
Klasyfikacja układów i narządów			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zaburzenia apetytu	
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Zaburzenia emocjonalne Niepokój Bezsennałość 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 łąicznej	Bóle mięśniowe Bóle pleców		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Bolesne miesiączkowanie Bóle miednicy Wrażliwość piersi	Nadmiernie nasilone krwawienie miesiączkowe Upławy Zaburzenia miesiączkowania Krwawienie międzymiesiączko- we Zapalenie pochwy Uderzenia gorąca Zespół napięcia przedmiesiączkowego	Świąd narządów płciowych Dyspareunia Pęknięcie torbieli jajnika Bóle 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 miesiączkowe wystąpiło

w przewidywanym czasie lub w ciągu ± 7 dni, u 6,8 % kobiet - o ponad 7 dni wcześniej niż przewidywane, a 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 octan uliprystalu w badaniu fazy III, tylko 0,4% zgłosiło obfite krwawienie międzymiesiączkowe.

W badaniach fazy III 82 kobiet włączono do badania po raz kolejny, w związku z czym przyjęły one więcej niż jedną dawkę octanu uliprystalu (73 kobiet włączono dwukrotnie i 9 trzykrotnie). U tych uczestniczek nie stwierdzono różnic w wynikach dotyczących bezpieczeństwa pod względem częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych, zmian w czasie trwania i nasilenia krwawień miesięczkowych 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 opóźnianiu owulacji poprzez wstrzymanie wyrzutu hormonu lutinizującego (LH). Dane farmakodynamiczne pokazują, że zażyty nawet bezpośrednio przed spodziewaną owulacją (w momencie gdy poziom LH już zaczyna 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 ^{1,§}			
	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-analazy, ryzyko zajścia w ciążę po zażyciu octanu uliprystalu uległo znacznemu zmniejszeniu w porównaniu do lewonorgestrelu (p=0,046).

Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	Częstość ciąży (%) zażycie leku w ciągu 72 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła ²		Iloraz szans [95% CI] ryzyka zajścia w ciążę, octan uliprystalu versus lewonorgestrel ²
	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 octanu uliprystalu 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 nierozstrzygające 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 ²)	Niedowaga 0-18,5	Waga normalna 18,5-25	Nadwaga 25-30	Otyłość 30-
Łączna ilość	128	1866	699	467
Liczba cięż	0	23	9	12
Współczynnik zajścia w ciężę	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Przedział ufności	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Badanie obserwacyjne po wprowadzeniu produktu do obrotu oceniające skuteczność i bezpieczeństwo octanu uliprystalu u osób młodocianych w wieku poniżej 17 lat nie wykazało 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 octanu uliprystalu jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 176 ± 89 ng/ml po około 1 godz. (0,5 do 2 godz.) po połknięciu, przy $AUC_{0-\infty}$ 556 ± 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 wiąże się (>98%) 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 dobowym 13,35 μ g [0–24 godzin], 2,16 μ g [24–48 godzin], 1,06 μ g [48–72 godzin], 0,58 μ g [72–96 godzin] oraz 0,31 μ g [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 ATP1B3.

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 uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania 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 mc.) 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

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Kwas stearynowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 tabletki w blistrze z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko tekturowe zawiera jeden przezroczysty blister.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi

przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO