

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELLA® 30mg Tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Ulipristal asetat 30 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 237 mg

Kroskarmeloz sodyum 15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Her iki yüzünde de "ELLA" kodu kazınmış bulunan, beyaz renkte, yuvarlak, tablet.

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.

ELLA®, adet döngüsü sırasında herhangi bir zamanda alınabilir.

Hamilelik durumunda ELLA® kullanılmamalıdır.

ELLA® için önerilen doz aşılmamalıdır.

Uygulama şekli :

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/ Karaciğer Yetmezliği:

Popülasyona yönelik spesifik çalışmalar bulunmamasından dolayı, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ELLA® için spesifik doz ayarlamaları yapılamaz.

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

ELLA® kullanımına dair klinik çalışmalara sınırlı sayıda 18 yaş altı kadın katılmıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına dair özel bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Oral glukokortikosteroid ile yetersiz düzeyde kontrol edilen şiddetli astım rahatsızlığı bulunan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

ELLA® ile acil kontrasepsiyon, nadiren uygulanması gereken bir yöntemdir. Hiçbir şekilde normal bir kontraseptif yöntemin yerini alamaz. Kadınların bu yöntemi normal bir kontrasepsiyon yöntemi olarak kabul etmeleri hiçbir durumda tavsiye edilmemelidir.

Sürekli ve düzenli kullanılan normal bir hormonal kontrasepsiyonla eşzamanlı kullanımı kontrendikasyon teşkil etmese dahi ELLA®, ilgili ajanın kontraseptif etkisini azaltabilir (bölüm 4.5'e bakınız). Dolayısıyla, acil kontrasepsiyon uygulamasından sonra, bir sonraki menstrüel periyot başlayana kadar gerçekleştirilen cinsel ilişkilerde emniyetli bir bariyer yöntemiyle korunma sağlanmalıdır.

Aynı adet döngüsü içerisinde tekrarlanan uygulamadan sonraki ELLA®'nin güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiş olduğu için, ELLA® kullanımının aynı menstrüel döngü içerisinde tekrarlanması tavsiye edilmemektedir.

ELLA® ile acil kontrasepsiyon her durumda hamileliği önlemez. ELLA® alımından 120 saat öncesinde korunmasız cinsel ilişkiye girmiş kadınlara yönelik ELLA® etkinliği hakkında veri bulunmamaktadır. Şüphe duyuluyorsa, bir sonraki menstrüel periyot 7 günden fazla bir süre gecikmişse, tahmini adet tarihinde anormal bir kanama gerçekleşirse veya hamilelik semptomları görülürse, bir hamilelik testi kullanılarak hamilelik olasılığı dışlanmalıdır.

ELLA® ile tedaviden sonra hamile kalınırsa, tüm hamilelik durumları için de geçerli olduğu gibi, bir dış gebelik olasılığı değerlendirilmelidir. Dış gebelik, rahim kanamasına rağmen devam edebilir.

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® laktöz monohidrat içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir görülen herediter problemleri bulunan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Etkileşim olasılığından dolayı, ELLA®'nın CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı kullanılması tavsiye edilmemektedir (örneğin rifampisin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, efavirenz, fosfenitoin, nevirapin, okskarbazepin, primidon, rifabutin, sarı kantaron, uzun süreli ritonavir kullanımı). Ulipristal asetatın levonorgestrel içeren bir acil kontrasepsiyon ürünüyle birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz: bölüm 4.5).

Çocuklarda kullanım:

ELLA® kullanımına dair klinik çalışmalara sınırlı sayıda 18 yaş altı kadın katılmıştır.

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_{max} 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 almayı son 2-3 hafta içerisinde bırakmış olsa dahi ulipristal asetatın plazma konsantrasyonları üzerinde etki görülebilir.

- CYP3A4 indükleyicileri:

In vivo deneylerden alınan sonuçlar, ulipristal asetatın rifampisin gibi kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisiyle birlikte uygulanması sonucunda ulipristal asetat C_{max} ve EAA değerlerinin %90 veya daha yüksek bir oranda, belirgin düzeyde azaldığını ve ulipristal asetat yarı-ömüründe ulipristal asetat maruziyetindeki yaklaşık 10 katlık azalmaya tekabül eden 2,2 katlık bir azalma olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, ELLA®'nın CYP3A4 indükleyicileriyle (örneğin rifampisin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, efavirenz, fosfenitoin, nevirapin, okskarbazepin, primidon, rifabutin, sarı kantaron) eşzamanlı uygulanması ulipristal asetat plazma konsantrasyonlarını düşürür ve ELLA® etkinliğinde bir azalmaya yol açabilir. Bu nedenle yukarıda sayılan ilaçlarla eşzamanlı uygulama yapılması önerilmemektedir (bkz: bölüm 4.4).

Gastrik pH'ı etkileyen tıbbi ürünler:

Ulipristal asetatın (10 mg tablet) proton pompası inhibitörü esomeprazole (6 gün boyunca günde 20 mg) birlikte uygulanması sonucunda, yaklaşık %65 oranında daha düşük bir ortalama C_{max} , gecikmiş bir t_{max} (0,75 saat olan medyan 1,0 saat olmuştur) ve %13 daha yüksek bir ortalama EAA değeri kaydedilmiştir. Acil kontrasepsiyon olarak tatbik edilen tek-doza 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-doza 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-gb substratları:

In vitro veriler, ulipristal asetatın klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda bir P-gb inhibitörü olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. P-gb substratı feksofenadinle elde edilen *in vivo* bulgular kesin ve net bir kanaate varmak için yeterli değildir. P-gb 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 asetatın levonorgestrel içeren acil kontrasepsiyonla eşzamanlı kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz: bölüm 4.4)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Pediyatrik popülasyon:

ELLA® kullanımına dair klinik çalışmalara sınırlı sayıda 18 yaş altı kadın katılmıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımına dair özel bir bilgi bulunmamaktadır.

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 18 yaş ve üzeri kadınlarda kullanılmaması ile ilgili herhangi bir sakınca yoktur.

Gebelik dönemi

ELLA® kullanımı, hamilelik şüphesi varsa veya mevcut bir hamilelik durumunda kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Hamile bir kadının ulipristal asetat'a maruz kalması durumunda fetusun/yenidoğanın sağlığının nasıl etkilendiği konusunda oldukça sınırlı bilgi ve veri mevcuttur. Hiçbir teratojenik potansiyel gözlemlenmemiş olmasına rağmen, hayvanlardan elde edilen veriler, üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bölüm 5.3'e bakınız).

Laktasyon dönemi

Ulipristal asetat meme sütünden atılmaktadır. 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 / Fertilité

Acil kontrasepsiyon ihtiyacından dolayı ELLA® kullanımından sonra fertilité hali büyük ihtimalle hızla geri dönecektir, dolayısıyla devam eden süreçte hamilelik ihtimalinin dışlanması için ELLA® kullanımını takiben mümkün olan en kısa sürede düzenli bir kontrasepsiyon uygulamasına başlanmalı veya zaten var olan uygulamaya devam edilmelidir. ELLA® uygulamasını takip eden süreçte düzenli kontrasepsiyon uygulamasının nasıl yapılacağına dair tavsiyeler 4.4 numaralı bölümde verilmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerinin incelendiği hiçbir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

ELLA®, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde az veya orta düzeyde etki gösterebilir. ELLA® alımından sonra hafif ilâ orta şiddette baş dönmesi yaygın görülür; somnolans ve bulanık görme olgularıyla yaygın olmayan bir sıklıkta karşılaşılır; dikkat bozukluğu nadiren rapor edilmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı ve dismenore olmuştur.

İlaça bağlı olduğu kabul edilen faz III programındaki 2637 kadından elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

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: Vajinit, Nazofarenjit, İnfluenza, İdrar yolu enfeksiyonu

Seyrek: İnfektif konjonktivit, arpacık, pelvik inflamatuvar hastalık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah bozuklukları

Seyrek: Dehidrasyon

Psikiyatrik Hastalıkları

Yaygın: Duygu durumu bozuklukları

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

Seyrek: Dezoryantasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans, migren

Seyrek: Tremor, dikkat bozukluğu, tat almada bozukluk, kalitesiz uyku, koku almada bozukluk, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Seyrek: Gözlerde anormal hisler, oküler hiperemi, fotofobi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Ateş basması

Seyrek: Hemoraji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Üst solunum yolu konjesyonu, öksürme, boğaz kuruluğu, burun kanaması

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, üst karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi, kusma

Yaygın olmayan: Alt karın ağrısı, ishal, ağız kuruluğu, kabızlık, dispepsi, flatulans

Seyrek: Gastroözofajeal reflü, diş ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Akne, cilt lezyonu, kaşıntı

Seyrek: Ürtiker, genital bölgede kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Miyalji, sırt ağrısı

Seyrek: Ekstremitelerde ağrı, artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İdrar yolu bozukluğu, idrar renginde farklılaşma, böbrek taşı, böbrek ağrısı, mesane ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Dismenore, pelvik ağrı, meme hassasiyeti

Yaygın olmayan: Menoraji, vajinal akıntı, menstrüel bozukluk, metroraji, vajinal kanama, ateş basması, premenstrüel sendrom

Seyrek: Genital kaşıntı, disfonksiyonel uterus kanaması, cinsel ilişki sırasında ağrı duyulması, over kist rüptürü, vulvovajinal ağrı, menstrüel rahatsızlık hissi, az miktarda ve kısa süreli adet kanaması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ağrı, irritabilite, terleme, keyifsizlik, ateş

Seyrek: Göğüste rahatsızlık hissi, inflamasyon, susuzluk hissi

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

Kadınların küçük bir kısmı (%8,7), yaklaşık 2,4 gün süren bir intermenstruel kanama rapor etti. Vakaların çoğunda (%88,2), bu kanama, lekelenme olarak görüldü. Faz III çalışmasında ELLA® verilen kadınların sadece %0,4'ü ağır intermenstruel kanama rapor etti.

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 intermenstruel kanama insidansı açısından bu deneklerde hiçbir emniyet farklılığı görülmedi.

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 hiçbir şiddetli veya ciddi advers reaksiyon rapor edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Acil kontraseptifler
ATC Kodu: G03AD02

Ulipristal asetat, insan progesteron reseptörüne yüksek-afiniteli bağlanma yoluyla işlev gösteren, oral olarak aktif, sentetik bir progesteron reseptörü modülatörüdür. Birincil etki mekanizmasının ovülasyon inhibisyonu veya geciktirmesi olduğu düşünülmektedir. Farmakodinamik veriler, programlı ovülasyon gerçekleşmeden hemen önce alınsa dahi, ulipristal asetatın bazı kadınlarda foliküler rüptürü geciktirebildiğini göstermektedir.

Ulipristal asetat'ın 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 etkinliğinin, levonorgestrel'in etkinliğinden daha düşük nitelikte olmadığını göstermiştir. İki çalışmadan elde edilen veriler meta-analiz yoluyla birleştirildiğinde, levonorgestrele kıyasla ulipristal asetat kullanımı neticesinde oluşan hamilelik 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 hamilelik oranı (%) ¹		Levonorgestrele kıyasla ulipristal asetat için hamilelik 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 etkinlik 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 hamilelik 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 hamilelik gözlemlenmeyen 100 kadınla ilgili verileri göstermektedir.

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_{max} 'ın yaklaşık %45 daha düşük olmasına, geç bir T_{max} 'a (0,75 saat ilâ 3 saat'lik bir medyandan) ve ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerinin %25 daha fazla olmasına yol açmıştır. Aktif mono-demetile metaboliti için de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Dağılım:

Ulipristal asetat, albümin, alfa-1-asit glikoproteini ve yüksek yoğunluklu lipoprotein de dahil olduğu plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanır (> %98).

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

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 güvenlilik verileri

Geleneksel farmakoloji, tekrarlanan-doza toksisitesi ve genotoksisite 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 ilişkilidir 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 embriyoleetal etki gösterir. İnsan embriyosuna yönelik emniyeti bilinmemektedir. Hayvan türlerinde gestasyonu sürdürmeye yetecek düşüklükteki dozlarda, hiçbir teratojenik potansiyel gözlemlenmemiştir.

Ulipristal asetatla karsinogenesis çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Povidon K30
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kutu içerisinde, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, PVC-PE-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 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