

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ellaOne 30 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg ulipristaaliasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 237 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaareva tabletti, jossa molemmilla puolilla kaiverrus ”ella”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jälkiehkäisy 120 tunnin (viiden päivän) kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisymenetelmän petettyä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito koostuu yhdestä tablettista, joka otetaan suun kautta mahdollisimman pian, mutta viimeistään 120 tunnin (viiden päivän) kuluessa suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen.

Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos kolmen tunnin kuluessa ellaOnen ottamisesta ilmenee oksentelua, on otettava toinen tabletti.

ellaOne voidaan ottaa missä tahansa vaiheessa kuukautiskiertoa.

Raskauden mahdollisuus tulee poissulkea ennen kuin ellaOne annetaan.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä ellaOnea voida tehdä erityisiä annossuosituksia.

Vaikea maksan vajaatoiminta:

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty eikä ellaOnea suositella.

Lapset ja nuoret:

ellaOneella suoritettuihin kliinisiin kokeisiin on osallistunut rajoitettu määrä alle 18-vuotiaita naisia.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ulipristaaliasetaatin samanaikaista käyttöä levonorgestreeliä sisältävän jälkiekhäisyvalmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttöä ei suositella naisille, joilla on vaikea astma, jota ei ole saatu hallintaan suun kautta otettavalla glukokortikoidilla.

Jälkiekhäisy ellaOnella on tilapäinen menetelmä. Sitä ei saa missään tapauksessa käyttää tavanomaisen ehkäisymenetelmän korvikkeena. Naisia on aina neuvottava käyttämään säännöllistä ehkäisymenetelmää.

ellaOnen käyttö ei ole vasta-aiheinen tavanomaisen hormoniehkäisyvalmisteen käytölle, mutta ellaOne saattaa heikentää sen ehkäisytehoa (ks. kohta 4.5). Siksi on suositeltavaa, että jälkiekhäisyn jälkeen yhdynnän aikana käytetään luotettavaa estemenetelmää, kunnes seuraava kuukautiskierto alkaa. Jos nainen haluaa aloittaa hormoniehkäisyvalmisteen käytön säännöllisenä ehkäisymenetelmänä, näin voidaan tehdä välittömästi ellaOne-valmisteen käytön jälkeen. Naisen on kuitenkin käytettävä luotettavaa estemenetelmää, kunnes seuraava kuukautiskierto alkaa.

ellaOnen antamista toistuvasti saman kuukautiskierron aikana ei suositella, sillä ellaOnen turvallisuutta ja tehoa toistuvasti saman kuukautiskierron aikana annettuna ei ole tutkittu.

Jälkiekhäisy ellaOnella ei estä raskautta kaikissa tapauksissa. Tietoja ei ole käytettävissä ellaOnen tehosta naisilla, jotka ovat olleet suojaamattomassa yhdynnässä yli 120 tuntia ennen ellaOnen ottamista. Rajalliset ja ei-yksiselitteiset tiedot viittaavat siihen, että ellaOnen teho saattaa olla vähentynyt potilaan kehonpainon tai painoindeksin (BMI) kasvaessa (katso kohta 5.1). Kaikkien naisten kohdalla jälkiekhäisy tulee ottaa mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen naisen kehonpainosta tai BMI:stä riippumatta. Jos tilanne on epäselvä, jos seuraavassa kuukautiskierrossa ilmenee yli seitsemän päivän viive, jos odotettuna kuukautisten alkamispäivänä ilmenee epänormaalia vuotoa tai jos ilmenee raskauteen liittyviä oireita, raskauden mahdollisuus tulee poissulkea raskaustestillä.

Jos raskaus ilmenee ellaOne-hoidon jälkeen, kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, kuten kaikissa raskauksissa. Kohdunulkoinen raskaus voi jatkua kohdun verenvuodosta huolimatta.

ellaOnen ottamisen jälkeen kuukautiset saattavat toisinaan alkaa muutamaa päivää odotettua aikaisemmin tai myöhemmin. Noin seitsemällä prosentilla naisista kuukautiset alkoivat yli seitsemän päivää odotettua aiemmin. Noin 18,5 prosentilla naisista ilmeni yli seitsemän päivän viive, ja neljällä prosentilla viive oli yli 20 päivää.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Sellaisten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos ”the Lapp lactase deficiency” tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

ellaOnen ja CYP3A4-induktorien (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, efavirensin, fosfenytoiinin, nevirapiinin, okskarbatsepiinin, primidonin, rifabutiinin, mäkikuisman /

Hypericum perforatum tai pitkäaikaisesti käytettävän ritonaviirin) samanaikaista käyttöä ei suositella niiden yhteisvaikutuksesta johtuen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisuus, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat ulipristaaliasetaattiin

Ulipristaaliasetaatti metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta in vitro.

- *CYP3A4-estäjät*

In vivo -tutkimusten tulokset osoittavat, että ulipristaaliasetaatin anto voimakkaan tai kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän kanssa nosti ulipristaaliasetaatin C_{max} -arvot kaksinkertaisiksi ja AUC-arvot 5,9-kertaisiksi. On epätodennäköistä, että CYP3A4-estäjien vaikutuksilla olisi kliinisiä seurauksia.

Myös CYP3A4-estäjän ritonaviirillä voi olla indusoiva vaikutus CYP3A4:ään, kun ritonaviiriä käytetään pitkiä aikoja. Tällaisissa tapauksissa ritonaviiri saattaa vähentää ulipristaaliasetaatin pitoisuutta plasmassa. Samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Entsyymien induktio laskee vähitellen ja vaikutuksia ulipristaaliasetaatin pitoisuuteen plasmassa saattaa esiintyä silloinkin, kun nainen on lopettanut entsyymi-induktorin käytön 2–3 viime viikon sisällä.

- *CYP3A4:n induktorit*

In vivo -tutkimusten tulokset osoittavat, että ulipristaaliasetaatin anto voimakkaan CYP3A4-induktorin, kuten rifampisiinin, kanssa pienentää ulipristaaliasetaatin C_{max} - ja AUC-arvoja 90 % tai enemmän ja lyhentää ulipristaaliasetaatin puoliintumisaikaa 2,2-kertaisesti, mikä vastaa 10 kertaa pienempää altistumista ulipristaaliasetaatille. Tästä syystä on suositeltavaa välttää samanaikainen käyttö CYP3A4-induktorien (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, karbamatsapiinin, efavirentsin, fosfenytoinin, nevirapiinin, okskarbatsapiinin, primidonin, rifabutiinin tai makikuisman/Hypericum perforatum) kanssa vähentää ulipristaaliasetaatin pitoisuutta plasmassa ja voi heikentää sen vaikutusta eikä sitä tästä syystä suositella. (ks. kohta 4.4).

Mahanesteen pH-tasoon vaikuttavat lääkkeaineet

Ulipristaaliasetaatin anto (10 mg:n tabletti) yhdessä protonipumpun estäjän esomepratsolin kanssa (20 mg päivässä 6 päivän ajan) johti noin 65 % matalampaan keskimääräiseen C_{max} -arvoon, viivästyneeseen T_{max} -arvoon (keskimääräisestä 0,75 tunnista 1,0 tuntiin) ja 13 % korkeampaan keskimääräiseen AUC-arvoon. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkittävyyttä ei tunneta, kun ulipristaaliasetaattia käytetään kerta-annoksena jälkiehkäisyyn.

Mahdollisuus, että ulipristaaliasetaatti vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimusiedot osoittavat, että kliinisesti relevanteilla pitoisuuksilla annettu ulipristaaliasetaatti ja sen aktiivinen metaboliitti eivät merkittävästi estä CYP1A2-, 2A6-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- ja 3A4 -entsyymejä. Ei ole todennäköistä, että yksittäinen annos ulipristaaliasetaattia tai sen aktiivista metaboliittia indusoisi CYP1A2- ja CYP3A4 -entsyymejä. Tästä syystä on epätodennäköistä, että ulipristaaliasetaatin anto vaikuttaisi näiden entsyymien metaboloimisiin lääkevalmisteisiin.

P-gp:n (P-glykoproteiinin) substraattit

In vitro -tutkimustiedot osoittavat, että kliinisesti relevantit ulipristaaliasetaattipitoisuudet voivat estää P-glykoproteiinia (P-gp). P-gp:n substraatti feksofenadiinin in vivo -tutkimuksen tulokset eivät olleet yksiselitteisiä. P-gp:n substraattien vaikutuksen aiheuttamat kliiniset seuraukset ovat epätodennäköisiä.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ulipristaaliasetaatin taipumus sitoutua progesteronireseptoriin on suuri. Siksi se saattaa haitata progestiinia sisältävien lääkevalmisteiden vaikutusta:

- hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ja vain progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden ehkäisyteho saattaa heikentyä
- ulipristaaliasetaatin ja levonorgestreeliä sisältävän jälkiehkäisyvalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

ellaOne on vasta-aiheinen raskauden aikana tai jos raskautta epäillään (ks. kohta 4.3). Erittäin rajallisia tietoja on käytettävissä sikiön/vastasyntyneen terveydestä tapauksissa, joissa raskaus on altistunut ulipristaaliasetaatille. Vaikka teratogeenisuuden potentiaalia ei havaittu, eläimistä saadut tiedot ovat riittämättömät reproduktiivisen toksisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 5.3).

HRA Pharma ylläpitää raskausrekisteriä seuratakseen ellaOneille altistuneiden naisten raskauksien kehitystä. Potilaita ja terveydenhuoltohenkilökuntaa kannustetaan ilmoittamaan kaikki ellaOneille altistumiset ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijaan (ks. kohta 7).

Imetys

Ulipristaaliasetaatti erittyy äidinmaitoon (ks. kohta 5.2). Vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetystä ei suositella viikkoon ellaOne-valmisteen käytön jälkeen. Tänä aikana suositellaan maidon pumppaamista ja pumpatun maidon hävittämistä, jotta maidoneritystä kuitenkin stimuloidaan.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyys palautuu todennäköisesti nopeasti jälkiehkäisyyn käytetyn ellaOne-hoidon jälkeen. Siksi säännöllistä ehkäisyä on jatkettava tai sellainen on aloitettava mahdollisimman pian ellaOne-valmisteen käytön jälkeen, jotta jatkuva raskaudenehkäisy taataan. Toimintaohjeet esitetään kohdassa 4.4.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ellaOneella saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn: lievä tai kohtalainen heitehuimaus on yleistä ellaOnen ottamisen jälkeen, uneliaisuus ja sumentunut näkö ovat melko harvinaisia, tarkkaavuushäiriöitä on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa. Potilasta tulee kehottaa välttämään autolla ajoa tai koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy tällaisia oireita (katso kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu ja kivuliaat kuukautiset.

Ulipristaaliasetaatin turvallisuutta on arvioitu 4 718 naisella kliinisen kehitysohjelman aikana.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on luettelo vaiheen III ohjelmassa 2 637 naisella ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Alla luetellut haittavaikutukset on luokitettu yleisyyden ja elinluokitusjärjestelmän mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukossa on lueteltu haittavaikutukset elinluokan ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - <1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$).

MedDRA	Haittavaikutukset (yleisyys)		
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		Influenssa	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt		Syömishäiriöt	
Psyykkiset häiriöt	Mielialahäiriöt	Emotionaaliset häiriöt Ahdistuneisuus Unettomuus Ylivilkkaushäiriö Libidon muutokset	Desorientaatio
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Uneliaisuus Migreeni	Vapina Tarkkaavuushäiriö Makuhäiriöt Pyörtyminen
Silmät		Näköhäiriöt	Epätavallinen tunne silmässä Silmien verkkyyys Valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin			Huimaus
Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina			Kurkun kuivuminen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi* Vatsakipu* Epämukava olo vatsassa Oksentelu*	Ripuli Suun kuivuminen Dyspepsia Ilmavaivat	
Iho ja ihonalainen kudos		Akne Iholeesio Kutina	Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu Selkäkipu		
Sukupuolielimet ja rinnat	Dysmenorrea Lantiokipu Rintojen arkuus	Menorragia Emätinvuoto Kuukautishäiriö Metrorragia Emätintulehdus Kuumat aallot Premenstruaalisyndrooma	Sukupuolielinten kutina Yhdyntäkivut Puhjennut munasarjakysta Hävyn ja emättimen kipu Hypomenorrea*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Vilunväristykset Huonovointisuus Kuume	Jano

*Oire, joka saattaa liittyä raskauteen (ja täten mahdolliseen kohdunulkoiseen raskauteen) ja joka saattaa viivästyttää raskauden diagnosointia, mikäli se diagnosoidaan virheellisesti lääkkeen ottamisesta johtuvaksi.

Markkinoille tulon jälkeiset kokemukset: markkinoille tulon jälkeisissä kokemuksissa spontaanisti raportoidut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin turvallisuusprofiilissa, joka on kuvailtu vaiheen III ohjelman aikana.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suurimmalla osalla (74,6 %) vaiheen III tutkimuksiin osallistuneista naisista seuraavat kuukautiset alkoivat odotettuun aikaan tai ± 7 päivän kuluessa, 6,8 prosentilla naisista kuukautiset alkoivat yli seitsemän päivää odotettua aikaisemmin ja 18,5 prosentilla kuukautiset alkoivat yli seitsemän päivää odotettua myöhemmin. Viive kuukautisten alkamisessa oli yli 20 päivää 4 prosentilla naisista.

Vähemmistö (8,7 %) naisista ilmoitti kuukautisten välillä ilmenneestä verenvuodosta, joka kesti keskimäärin 2,4 päivää. Suurimmassa osassa tapauksia (88,2 %) tämän verenvuodon ilmoitettiin olevan tiputtelua. Niistä naisista, jotka saivat ellaOnea vaiheen III tutkimuksessa, vain 0,4 % ilmoitti runsaasta kuukautisvuodosta.

Vaiheen III tutkimuksessa 82 naista osallistui tutkimukseen useammin kuin kerran ja sai siksi useamman kuin yhden ellaOne-annoksen (73 naista osallistui kaksi kertaa ja yhdeksän näistä osallistui kolme kertaa). Näillä koehenkilöillä hättävien vaikutusten yleisyydessä ja vakavuudessa, kuukautisten kestossa, kuukautisvuodon määrässä tai kuukautisten välillä ilmenneen vuodon yleisyydessä ei havaittu turvallisuuteen vaikuttavia eroja.

Epäillyistä hättävien vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävien vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävien vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset ulipristaaliasetaatin yliannostuksesta ovat rajalliset. Yksittäisiä jopa 200 milligramman annoksia on annettu naisille ilman turvallisuusongelmia. Tällaiset korkeat annokset olivat hyvin siedettyjä. Näillä naisilla esiintyi kuitenkin kuukautiskierron lyhentymistä (kohtuverenvuotoa esiintyi 2–3 päivää ennen odotettua ajankohtaa) ja joillakin naisilla vuodon kesto-aika oli pidentynyt, tosin ei kuitenkaan liiallista määrältään (tiputtelua). Vastalääkettä ei ole, joten yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolielimistön sukupuolihormonit ja modulaattorit, jälkiehkäisyvalmisteet . ATC-koodi: G03AD02.

Ulipristaaliasetaatti on tehokas suun kautta annettava synteettinen, selektiivinen progesteronireseptorin modulaattori, joka vaikuttaa suurella affiniteetilla tapahtuvan ihmisen progesteronireseptoriin sitoutumisen kautta. Ensimmäinen vaikutusmekanismi on ovulaation estäminen tai viivyttäminen. Farmakodynaamiset tiedot osoittavat, että silloinkin, kun ulipristaaliasetaatti otetaan välittömästi ennen ovulaation laskettua tapahtumisaikaa, se pystyy siirtämään follikkelin puhkeamisen myöhäisemmäksi joillakin naisilla.

Ulipristaaliasetaatilla on myös suuri affiniteetti glukokortikoidireseptoreihin, ja eläimillä on havaittu anti-glukokortikoidivaikutuksia *in vivo*. Ihmisillä tällaisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole havaittu edes toistetulla päivittäisellä 10 milligramman annoksella. Sillä on hyvin vähäinen affiniteetti androgeenireseptoreihin eikä lainkaan affiniteettia ihmisen estrogeeni- tai mineralokortikoidireseptoreihin.

Tulokset kahdesta riippumattomasta satunnaistetusta, kontrolloidusta tutkimuksesta (ks. taulukkoa) osoittivat, että ulipristaaliasetaatin teho oli yhdenvertainen levonorgestreeliin nähden naisilla, jotka pyysivät jälkiehkäisyyn 0–72 tuntia suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen. Kun molempien tutkimusten tietoja verrattiin meta-analysissä, raskausriski ulipristaaliasetaatilla oli merkittävästi vähäisempi levonorgestreeliin verrattuna (p=0,046).

Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	Raskausprosentti (%) 72 tunnin sisällä suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisyntä pettämisestä ¹		Raskausriskin kerroinsuhde [95 % CI], ulipristaaliasetaatti vs levonorgestreeli ¹
	Ulipristaaliasetaatti	Levonorgestreeli	
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-analyysi	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

1 – Glasier et al, Lancet 2010

Kahdesta tutkimuksesta on saatavissa tietoja ehkäisyn tehosta, kun sitä käytetään jopa 120 tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui naisia, jotka pyysivät jälkiehkäisyä ja joille annettiin ulipristaaliasetaattia 48–120 tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen, raskauksien osuudeksi todettiin 2,1 prosenttia (26/1241). Toinen yllä mainituista vertailututkimuksista antaa myös tietoja sadasta naisesta, joita hoidettiin ulipristaaliasetaatilla 72–120 tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen ja joilla ei todettu raskautta.

Kliinisten tutkimusten rajoitetut ja ei-yksiselitteiset tiedot viittaavat ulipristaaliasetaatin vähentyneeseen ehkäisytehon taipumukseen korkean kehonpainon tai BMI:n myötä (katso kohta 4.4). Alla esitetyssä meta-analyysissä ei ole mukana naisia, joilla oli lisäksi muita suojaamattomia yhdyntäkertoja.

Taulukko 1: Neljän ulipristaaliasetaattia koskevan kliinisen tutkimuksen meta-analyysi

BMI (kg/m ²)	Alipainoinen 0–18,5	Normaali 18,5–25	Ylipainoinen 25–30	Liikalihava 30–
N yhteensä	128	1866	699	467
N raskauksia	0	23	9	12
Raskausprosentti	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Luottamusväli	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun yksi 30 milligramman annos on annettu suun kautta, ulipristaaliasetaatti imeytyy nopeasti. Suurin pitoisuus plasmassa 176 ± 89 ng/ml saavutetaan noin tunnin (0,5–2,0 tunnin) kuluttua antamisen jälkeen, jolloin $AUC_{0-\infty}$ on 556 ± 260 ng.h/ml.

Kun ulipristaaliasetaatti annettiin paljon rasvaa sisältävän aamiaisen kanssa, keskimääräinen C_{max} oli noin 45 prosenttia alhaisempi, T_{max} viivästyi (keskimäärin 0,75 tunnista kolmeen tuntiin) ja keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ oli 25 prosenttia korkeampi kuin tyhjän mahaan annettuna. Vastaavia tuloksia saatiin aktiivisen mono-demetyloituneen metaboliitin osalta.

Jakautuminen

Ulipristaaliasetaatti sitoutuu tehokkaasti (> 98 %) plasmaproteiineihin, myös albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, sekä HD -lipoproteiineihin (high density lipoprotein).

Ulipristaaliasetaatti on lipofiilinen yhdiste, joka erittyy äidinmaitoon keskimäärin seuraavasti: 13,35 µg [0–24 tuntia], 2,16 µg [24–48 tuntia], 1,06 µg [48–72 tuntia], 0,58 µg [72–96 tuntia] ja 0,31 µg [96–120 tuntia].

Biotransformaatio/eliminaatio

Ulipristaaliasetaatti metaboloituu laajasti mono-demetyloituneiksi, di-demetyloituneiksi ja hydroksyloituneiksi aineenvaihduntatuotteiksi. Mono-demetyloitunut aineenvaihduntatuote on farmakologisesti vaikuttava. *In vitro* -tiedot osoittavat, että tämän metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4:n kautta sekä vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2A6 :n kautta. Ulipristaaliasetaatin loppuvaiheen puoliintumisaika plasmassa yhden 30 milligramman annoksen jälkeen on arviolta $32,4 \pm 6,3$ tuntia. Suun kautta otetun ulipristaaliasetaatin puhdistuman keskiarvo (CL/F) on $76,8 \pm 64,0$ l/h.

Erityispopulasryhmät

Ulipristaaliasetaattia ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia naisilla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Useimmat yleisten toksisuustutkimusten löydökset liittyivät lääkevalmisteen toimintamekanismiin progesteroni- ja glukokortikoidireseptoreiden modulaattorina. Antiprogesteronivaikutus havaittiin hoitotasoa vastaavilla altistuksilla.

Lisääntymiseen liittyvät toksisuustiedot ovat riittämättömiä ihmisiä ja eläimiä koskevien farmakokineettisten tietojen puutteellisuuden vuoksi. Ulipristaaliasetaatilla on vaikutusmekanisminsa vuoksi alkiokuolemia aiheuttava vaikutus rotilla, kaneilla (yli 1 mg/kg:n toistuvilla annoksilla) ja apinoilla. Turvallisuutta ihmisalkioille ei tunneta. Annoksilla, jotka olivat riittävän alhaisia tiineyden säilymiseksi eläinlajeilla, ei havaittu teratogeenista vaikutusta.

Rotilla ja hiirillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset osoittivat, ettei ulipristaaliasetaatti ole karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Povidoni K30
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauksen sisältö

Yhden tabletin PVC-PE-PVDC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkaus sisältää yhden läpipainopakkauksen, jossa on yksi tabletti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/522/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 toukokuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Muuttamispäivämäärä:

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Cenexi

17 Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Ranska

tai

León Farma SA

Pol. Ind. Navatejera
La Vallina s/n, Navatejera
24008 León
Espanja

tai

Delpharm Lille S.A.S.

Z.I. de Roubaix-Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EC 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ellaOne 30 mg tabletti
Ulipristaaliasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 30 mg ulipristaaliasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 tabletti.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
F-75003 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/522/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ellaOne

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALUMIINILÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ellaOne 30 mg tabletti
Ulipristaaliasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

HRA Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ellaOne 30 mg tabletti

Ulipristaaliasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessakerrotaan:

1. Mitä ellaOne on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ellaOnea
3. Miten ellaOnea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ellaOnen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ellaOne on ja mihin sitä käytetään

ellaOne on suun kautta otettava jälkiekhäisyvalmiste, mikä tarkoittaa, että sitä voidaan käyttää raskauden ehkäisyyn suojaamattoman yhdynnän jälkeen tai jos ehkäisymenetelmä on pettänyt, esimerkiksi seuraavissa tilanteissa:

- jos itse käyttämäsi tai kumppanisi käyttämä kondomi on repeytynyt, luiskahtanut pois tai irronnut, tai jos olet unohtanut käyttää kondomia
- jos unohdit ottaa ehkäisypillerin ajallaan (katso ehkäisypillereiden pakkausseloste).

ellaOnea voi käyttää korkeintaan 120 tuntia (5 päivää) suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen.

ellaOne vaikuttaa muuttamalla luonnollisen progesteronihormonin vaikutusta. ellaOnen uskotaan vaikuttavan estämällä munasarjoja vapauttamasta munasolua. ellaOne ei tehoa kaikissa tapauksissa: sadasta ellaOnea enintään 5 päivää suojaamattoman yhdynnän jälkeen saaneesta naisesta noin kaksi tulee raskaaksi.

ellaOne ei sovi käytettäväksi säännöllisenä ehkäisymenetelmänä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ellaOnea

Älä käytä ellaOnea

- jos epäilet olevasi raskaana.
- jos olet allerginen ulipristaaliasetaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Jälkiehkäisy on varamenetelmä raskauden ehkäisemiseksi ja sitä pitää käyttää vain satunnaisesti. ellaOnen toistuvan käytön turvallisuudesta ja tehosta on käytettävissä vain rajallisesti tietoja. Siksi ellaOnea ei suositella otettavaksi useammin kuin kerran saman kuukautiskierron aikana. Lääkärisi tai terveydenhuoltohenkilökunta voi kertoa sinulle sopivista pitkäaikaisista ehkäisymenetelmistä.

Kerro lääkärillesi, terveydenhuoltohenkilökunnalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on maksasairaus. ellaOnen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vakava maksasairaus.

Kerro lääkärillesi, terveydenhuoltohenkilökunnalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on vakava astma.

Jos haluat olla yhdynnässä ellaOnen käyttämisen jälkeen, käytä luotettavaa este-ehkäisymenetelmää, esimerkiksi kondomia. Este-ehkäisyä tarvitaan, koska ellaOne ei vaikuta, jos olet jälleen suojaamattomassa yhdynnässä.

Jos haluat aloittaa hormoniehkäisyvalmisteiden, kuten ehkäisytablettien, käytön ellaOnen käytön jälkeen ja välittömästi saman kierron aikana, voit tehdä näin, mutta sinun on käytettävä lisäksi myös luotettavaa estemenetelmää, kuten kondomia, aina seuraaviin kuukautisiin saakka.

Jos käytät hormonaalista ehkäisymenetelmää (esimerkiksi ehkäisytabletteja), voit jatkaa tavanomaiseen tapaan heti ellaOnen ottamisen jälkeen, mutta käytä luotettavaa este-ehkäisymenetelmää, kuten kondomia, seuraaviin kuukautisiin asti (ks. kohta ” Muut lääkevalmisteet ja ellaOne”).

ellaOnen ottamisen jälkeen useimmilla naisilla on normaalit kuukautiset odotettuun aikaan, mutta joillakin kuukautiset saattavat alkaa tavanomaista myöhemmin tai aiemmin (ks. ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Kaikkien naisten kohdalla jälkiehkäisy tulee ottaa mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen. On olemassa joitakin todisteita, että ellaOne saattaa olla vähemmän tehokas kehonpainon tai painoindeksin (BMI) kasvaessa, mutta nämä tiedot olivat rajallisia ja ei-yksiselitteisiä. Näin ollen ellaOnea suositellaan edelleen kaikille naisille heidän kehonpainostaan tai painoindeksistään riippumatta.

On suositeltavaa keskustella terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos olet huolissasi jälkiehkäisyn ottamiseen liittyvistä asioista. Jos kuukautisesi ovat yli seitsemän päivää myöhässä, jos kuukautisvuoto on epätavallisen vähäistä tai runsasta, jos saat oireita (esimerkiksi vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai rintakipua) tai jos epäilet olevasi raskaana, tee raskaustesti varmistaaksesi, ettet ole raskaana.

Jos tulet raskaaksi ellaOnen ottamisen jälkeen, on tärkeää kääntyä lääkärin puoleen. Lääkäri haluaa ehkä tarkistaa, ettei raskaus ole kohdunulkoinen (jolloin vauva kehittyy kohdun ulkopuolella). Tämä on erityisen tärkeää, jos saat vakavan vatsakivun tai verenvuodon ellaOnen ottamisen jälkeen tai jos sinulla on aiemmin ollut kohdunulkoinen raskaus, jos sinulle on tehty munanjohtimen leikkaus tai jos sinulla on pitkäaikainen (krooninen) sukupuolielinten infektio (lantion alueen tulehdussairaus).

Jos olet huolissasi sukupuolitaudeista: ellaOne ei suojaa HIV-infektioilta (AIDS) eikä miltään muilta sukupuolitaudeilta (esimerkiksi klamydialta, sukupuolihierpekseltä, genitaalialueen visvasyylliltä, gonorrealta, hepatiitti B:ltä tai syfilikseltä). Vain kondomit voivat suojata näiltä taudeilta. Pyydä lääkäritä tai terveydenhuoltohenkilökunnalta neuvoa, jos olet huolissasi näistä asioista.

Muut lääkevalmisteet ja ellaOne

Kerro lääkäriksi, terveydenhuoltohenkilökunnalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Muista kertoa lääkäriksi, terveydenhuoltohenkilökunnalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat jotakin seuraavassa luettelossa mainituista lääkkeistä:

- tietyt epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet (fenytoiini, fosfentyoiini, fenobarbitaali, primidoni, karbamatsepiini, okskarbatsepiini)
- tietyt HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (ritonaviiri, efavirensi, nevirapiini)
- tiettyjen bakteeritulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini)
- masennuksen ja ahdistuksen hoitoon käytettävät, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet

ellaOne saattaa myös heikentää säännöllisesti käytettävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Siksi on käytettävä luotettavaa este-ehkäisymenetelmää seuraaviin kuukautisiin asti.

ellaOnea ei pidä käyttää yhdessä levonorgestreeliä sisältävien jälkiehkäisyvalmisteiden kanssa.

Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky

Raskaus

ellaOnea ei pidä ottaa, jos olet jo raskaana. ellaOnen käyttö raskauden aikana saattaa vaikuttaa raskauteen. Jos et ole varma, oletko raskaana, tee raskaustesti (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen ottamisen jälkeen, on tärkeää kääntyä lääkärin, terveydenhuoltohenkilökunnan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos imetät

Älä imetä vauvaasi viikkoon ellaOne-valmisteen käytön jälkeen. Tänä aikana on suositeltavaa pumpata rintamaitoa ja hävittää pumpattu maito. Näin stimuloit ja ylläpidät maidoneritystä.

Suvunjakamiskyky

Ovulaatio voi tapahtua ellaOne-valmisteen käytön jälkeen saman kuukautiskierron aikana. Siksi on tärkeää käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ellaOnen ottamisen jälkeen joillakin naisilla saattaa ilmetä heitehuimausta, uneliaisuutta, näön sumentumista ja/tai tarkkaavuushäiriöitä (ks. kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”): älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

ellaOne sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on intoleranssi joillekin sokereille, käänny lääkärisi puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

3. Miten ellaOnea käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Ota yksi tabletti suun kautta **mahdollisimman pian** ja viimeistään 120 tunnin (viiden päivän) kuluessa suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen. Älä viivytele tabletin ottamisen kanssa.
- Voit ottaa ellaOnen joko ennen ateriaa, aterian aikana tai sen jälkeen.
- Voit ottaa ellaOnen missä tahansa vaiheessa kuukautiskiertoa.
- Jos oksennat kolmen tunnin kuluessa ellaOne-tabletin ottamisen jälkeen, käänny lääkärin tai terveydenhuoltohenkilökunnan puoleen, jotta saat toisen tabletin.

- Jos tulet raskaaksi ellaOnen ottamisen jälkeen, on tärkeää kääntyä lääkärin, terveydenhuoltohenkilökunnan tai apteekkihenkilökunnan puoleen (ks. lisätietoja kohdasta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Jos otat enemmän ellaOnea kuin sinun pitäisi

Ilmoituksia ei ole annettu vakavista haittavaikutuksista sen jälkeen, kun useita annoksia tätä lääkettä on otettu kerralla. Jos kuitenkin otat vahingossa useamman kuin yhden tabletin, kysy neuvoa lääkäriltäsi, terveydenhuoltohenkilökunnalta tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi, terveydenhuoltohenkilökunnan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä sadasta):

- pahoinvointi, vatsakipu, epämukava olo vatsassa, oksentelu
- päänsärky, heitehuimaus
- kivuliaat kuukautiset, lantiokipu, rintojen arkuus
- väsyneisyys
- mielialavaihtelut
- lihaskipu, selkäkipu

Melko harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä tuhannesta):

- ripuli, suun kuivuminen, närästys, ilmavaivat
- epänormaali emättimen verenvuoto ja kuukautishäiriö (runsaat/pitkittyneet kuukautiset, premenstruaalisyndrooma)
- emätintulehdus, emätinvuoto
- kuumat aallot
- influenssa, kuume, vilunväristykset
- pahoinvointi
- ruokahalun muutokset, emotionaaliset häiriöt, ahdistuneisuus, rauhattomuus, unettomuus, uneliaisuus, heikompi/voimakkaampi libido
- akne, ihovaurio, kutina
- migreeni
- näköhäiriöt

Harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- sukupuolielinten kutina, kivut yhdynnän aikana, jo aiemmin todetun munasarjakystan puhkeaminen, sukupuolielinten kipu, epätavallisen vähäiset kuukautiset
- tarkkaavaisuuden aleneminen, huimaus, vapina, sekavuus, makuhäiriö, pyörtyminen
- epänormaali tunne silmässä, silmän punoitus, silmien valonarkuus, janon tunne
- kurkun kuivuminen
- nokkosihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EllaOnen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule hävittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ellaOne sisältää

- Vaikuttava aine on ulipristaaliasetaatti. Yksi tabletti sisältää 30 milligramma ulipristaaliasetaattia.
- Muut aineet ovat laktoosi, povidoni K30, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ellaOne on valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaareva tabletti, jossa molemmilla puolilla kaiverrus ”ella”.

ellaOne on saatavissa pakkauksena, joka sisältää yhden läpipainopakkauksen, jossa on yksi tabletti.

Myyntiluvan haltija

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Paris
France
Sähköposti: info-ella@hra-pharma.com

Valmistaja

Cenexi
17, rue de Pontoise
F-95520 Osny
Ranska

tai

León Farma SA
Pol. Ind. Navatejera
La Vallina s/n, Navatejera
24008 León, Espanja

tai

Delpharm Lille S.A.S.
Z.I. de Roubaix-Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33-(0)1 40 33 11 30

България

Gedeon Richter
Тел.: +359-(0)2 812 90 77

Česká republika

Gedeon Richter Plc., zastoupení pro ČR
Tel: + 420-(0)26 114 1200

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: + 45-(0)46 77 11 11

Deutschland

HRA Pharma Deutschland GmbH
Tel: + 49-(0)234 516 592-0

Eesti

Takeda SEFA AS
Tel: + 372-(0)6177 669

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ
Τηλ: + 30-(0)210 66 83 000

España

HRA Pharma Iberia S.L.
Tel: + 34-(0)902 107 428

France

HRA Pharma France
Tél/Tel: + 33-(0) 1 53 24 81 00

Hrvatska

Arenda d.o.o.
Tel: + 385-(0)1 644 44 80

Ireland

HRA Pharma UK & Ireland Limited
Tel: 1800 812 984

Ísland

Laboratoire HRA Pharma
Sími: + 33-(0)1 40 33 11 30

Italia

HRA Pharma Italia srl
Tel: + 39-(0) 06 541 44 60

Lietuva

Takeda UAB
Tel: + 370-(0)5 210 90 70

Luxembourg/Luxemburg

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33-(0)1 40 33 11 30

Magyarország

Richter Gedeon NyRt.
Tel.: + 36-(0)1 505 7032

Malta

Laboratoire HRA Pharma
Tel: + 33-(0)1 40 33 11 30

Nederland

WeCare Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0) 75 612 05 11

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: + 47-(0) 6676 3030

Österreich

Sanova Pharma GesmbH
Tel: + 43-(0)1 801 040

Polska

Gedeon Richter Polska Sp. z o. o.
Tel: + 48-(0)22 755 96 48

Portugal

HRA Pharma Iberia S.L.
Tel: +351 707 501 996

România

Gedeon Richter Romania
Tel: + 40-(0)265 264 067

Slovenija

Dr. Gorkič d.o.o.
Tel: + 386-(0)1 7590 251

Slovenská republika

Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421-(0)2 50 20 58 01

Suomi/Finland

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Puh/Tel: + 358-(0)20 746 50 00

Κύπρος

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

Τηλ: + 30-(0) 210 66 83 000

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: + 46-(0)8 731 28 00

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: + 371-(0)67840082

United Kingdom

HRA Pharma UK & Ireland Limited

Tel: 0800 917 9548

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi XX/XXXX.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Liite IV

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältäviä jälkiekhäisytabletteja

Jälkiekhäisytabletteja voidaan käyttää ei-toivotun raskauden ehkäisemiseen suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisy menetelmän pettämisen jälkeen. Jälkiekhäisytabletit voidaan jakaa levonorgestreelia (LNG:tä) ja ulipristaaliasetaattia (UPAa) sisältäviin valmisteisiin, ja ne vaikuttavat estämällä ja/tai viivästyttämällä ovulaatiota.

Jälkiekhäisyn käyttö on tilapäinen menetelmä, joka on teholtaan paljon heikompi kuin useimmat säännöllisesti käytettävät ehkäisyvalmisteet, kuten yhdistelmäehkäisytabletit, vain keltarauhashormonia sisältävät tabletit ja erilaiset pitkävaikutteiset menetelmät, esimerkiksi kierukat ja ehkäisyimplantit.

Ruotsin lääkevirasto lähetti 16. tammikuuta 2014 ilmoituksen direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesta menettelystä, joka koskee kaikkia levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältäviä jälkiekhäisytabletteja, ja se pyysi lääkevalmistekomiteaa antamaan lausunnon siitä, tulisiko näiden valmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan, vaikuttaako naisten paino ja/tai painoindeksi jälkiekhäisytablettien tehoon.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta saadut tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekhäisytablettien tehosta etenkin naisten ylipainon tai suuren painoindeksin kannalta.

Levonorgestreeli (LNG)

Levonorgestreeli on synteettinen progestageeni. Jälkiekhäisyä varten on otettava yksi 1,5 mg levonorgestreelia sisältävä tabletti tai kaksi 0,75 mg levonorgestreelia sisältävää tablettia kerralla. Valmisteet on tarkoitettu jälkiekhäisyyn 72 tunnin (kolmen vuorokauden) kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisyn pettämisestä. Ne on hyväksytty yli 100 maassa kautta maailman, ja niitä on käytetty yli 30 vuoden ajan.

Julkaistussa kirjallisuudessa on saatavana kahdeksan merkittävää tutkimusta levonorgestreelia sisältävistä jälkiekhäisytableteista.

Tietojen toimittamisen aikana tehtiin analyysi kolmesta WHO:n tutkimuksesta (Von Hertzen ja muut 1998¹ ja 2002²; Dada ja muut 2010³) ja kahdesta muusta tutkimuksesta (Creinin ja muut 2006⁴; Glasier ja muut 2010⁵).

Muut tutkimukset on toimitettu julkaistusta kirjallisuudesta.

Kliinisistä tutkimuksista on saatavana vähän tietoja, joissa arvioitiin korkean painon tai suuren painoindeksin vaikutusta ehkäisytehoon, mutta tietojen perusteella ei voida tehdä päätelmiä. Kolme WHO:n tutkimusta, joihin osallistui pääasiassa afrikkalaisia ja aasialaisia naisia, käsittävässä meta-analyysissä ei havaittu suuntausta, jonka mukaan teho heikkenisi painon lisääntyessä tai painoindeksin suurentuessa (taulukko 1). Sitä vastoin Creininin ja kollegoiden (2006) sekä

1 von Hertzen H et al. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998; 352: 428–33.

2 von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1803–10.

3 Dada OA et al. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373–378.

4 Creinin MD et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089–97.

5 Glasier A et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555–62.

Glasierin ja kollegoiden (2010) kahdessa vertailevassa tutkimuksessa, joissa oli enimmäkseen valkoiohaisia naisia, havaittiin, että ehkäisyteho heikkeni painon lisääntyessä tai painoindeksin suurentuessa (taulukko 2). Kummastakin meta-analyysistä jätettiin pois tapaukset, joissa jälkiesikäsyttabletti oli otettu yli 72 tunnin kuluttua suojaamattomasta yhdynnästä (ts. levonorgestreelin käyttöohjeiden vastainen käyttö), ja naiset, jotka olivat olleet useita kertoja suojaamattomassa yhdynnässä. Taulukko 1: Meta-analyysi kolmesta WHO:n tutkimuksesta (Von Hertzen ja muut 1998 ja 2002; Dada ja muut 2010)

BMI (kg/m ²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Ylipaino 25–30	Lihavuus ≥ 30
N yhteensä	600	3952	1051	256
N, raskaudet	11	39	6	3
Raskauksien määrä	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Luottamusväli	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Taulukko 2: Meta-analyysi Creininin ja muiden (2006) sekä Glasierin ja muiden (2010) tutkimuksista

BMI (kg/m ²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Ylipaino 25–30	Lihavuus ≥ 30
N yhteensä	64	933	339	212
N, raskaudet	1	9	8	11
Raskauksien määrä	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Luottamusväli	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Tällä hetkellä tietoja on liian vähän ja ne ovat liian epätarkkoja, jotta voitaisiin tehdä varmoja päätelmiä siitä, vaikuttavatko normaalia suurempi paino ja suurentunut painoindeksi tehoon kielteisesti; esimerkiksi lihavuusluokassa (painoindeksi ≥ 30) ensimmäisessä analyysissä ilmoitettiin kolme raskautta ja toisessa yksitoista. Sitä, mikä näiden kummassakin meta-analyysissä saatujen ristiriitaisten tulosten selitys on, ei tiedetä. Kaiken kaikkiaan nykyisiä tietoja ei pidetä tarpeeksi vankkoina tukemaan nykyistä mainintaa, jonka mukaan teho heikkenee yli 75 kg painavilla naisilla ja että valmiste on tehoton yli 80 kg painavilla naisilla. Tämä maininta sisältyy yhden levonorgestreelia sisältävän jälkiesikäsytvalmisteen (Norlevon) tuotetietoihin tällä hetkellä.

Useat eri tekijät vaikuttavat naisen hedelmällisyyteen ja jälkiesikäsyttablettien kykyyn ehkäistä raskaus. Tällaisia tekijöitä ovat esimerkiksi jälkiesikäsyttabletin ottamisen ajoitus yhdyntään nähden, hedelmöitymisen todennäköisyys, suojaamattomien yhdyntöjen lukumäärä, ikä, etninen tausta, aikaisemmat sukupuolielinten infektiot, miehen hedelmällisyys jne. Tämä näkyy ehkäistyjen raskauksien fraktiota koskevien estimaattien laajassa vaihteluvälissä eri tutkimuksissa. Vaikka joistakin tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että levonorgestreelia sisältävät jälkiesikäsyttabletit pystyvät ehkäisemään raskauksia heikommin naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri, se on kuitenkin vain yksi tehoon vaikuttava tekijä, ja on vaikea määrittää sellaista raja-arvoa painolle tai painoindeksille, jolloin valmiste ei enää tehoa.

Yhteenvetona kaikista levonorgestreelia sisältävistä jälkiesikäsyttableteista todettakoon, että tietoja suuren painon tai painoindeksin vaikutuksesta ehkäisytehoon on vain vähän.

Lääkevalmistekomitea ehdotti, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4. lisättävä varoitus olisi asianmukainen rutiininomainen riskin pienentämistoimi, jonka avulla voidaan ilmaista, että mahdollisesti heikommasta ehkäisytehosta naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri, on joitakin tietoja, joiden perusteella ei kuitenkaan voida tehdä päätelmiä. Lisäksi valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1 on lisättävä tiedot kahdesta meta-analyysistä. Nämä tiedot on lisättävä myös pakkausselosteeseen. Koska saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät tue millään varmuudella

päätelmää, että ehkäisyteho on heikompi ylipainoisilla naisilla, tässä vaiheessa ei suositella annoksen muuttamista, ja kaikki valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 nyt sisältyvät tiedot, joissa viitataan tehoon ja painoon, on poistettava.

Ulipristaaliasetaatti UPA)

Ulipristaaliasetaatti (UPA) (30 mg) (ellaOne) on suun kautta otettava synteettinen progesteronireseptorin modulaattori, joka vaikuttaa suurella affiniteetilla tapahtuvan ihmisen progesteronireseptoriin sitoutumisen kautta. Valmiste on tarkoitettu jälkiehkäisyyn 120 tunnin (viiden vuorokauden) kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisymenetelmän pettämisestä. Ulipristaaliasetaatti on hyväksytty 73 maassa kautta maailman, ja se on ollut markkinoilla viisi vuotta.

Tiedot, joita käytettiin analyyseissa, jotka koskivat ulipristaaliasetaatin tehoa suhteessa painoon tai painoindeksiin, perustuvat osin samoihin tutkimuksiin eli edellä mainittuihin kahteen levonorgestreelitutkimukseen, ja yhteen satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) ja avoimeen tutkimukseen (HRA2914-509). Toteutetut analyysit olivat samanlaisia. Ulipristaaliasetaattiryhmässä havaittiin suuntaus, jonka mukaan raskauksien määrä lisääntyi painon tai painoindeksin suurentuessa. Analyysit perustuvat kuitenkin pieneen tutkimushenkilöjoukkoon etenkin suurimmissa paino-/painoindeksiluokissa, minkä vuoksi 95 prosentin luottamusrajat ovat hyvin laajat ja limittäiset.

Kolmen satunnaistetun tutkimuksen, joihin osallistui 2 098 ulipristaaliasetaattia saanutta naista, aineiston analyyseissa havaittiin, että painolla tai painoindeksillä on pieni vaikutus raskauksien määrään, mutta avoimessa tutkimuksessa (n=1 241) tällaista vaikutusta ei havaittu. Näiden tietojen perusteella ei ole selviä viitteitä siitä, että paino tai painoindeksi vaikuttaisi tehoon yleensä tai erityisesti ylipainoisilla tai lihavilla naisilla.

Tällä hetkellä tietoja on liian vähän ja ne ovat siksi liian epätarkkoja, jotta voitaisiin tehdä varmoja päätelmiä siitä, vaikuttavatko suurempi paino ja painoindeksi tehoon kielteisesti.

Taulukko 3: Meta-analyysi neljästä kliinisestä tutkimuksesta, joissa tarkasteltiin ulipristaaliasetaattia

BMI (kg/m ²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Ylipaino 25–30	Lihavuus 30–
N yhteensä	128	1866	699	467
N, raskaudet	0	23	9	12
Raskauksien määrä	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95 %:n luottamusväli	0,0–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,3–4,45

Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisättävä varoitus riittäisi osoittamaan, että on vähän tietoja, joiden mukaan teho on mahdollisesti heikompi naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri, mutta niiden perusteella ei voida tehdä päätelmiä, ja että kaikkien naisten on otettava jälkiehkäisytabletti mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen painosta tai painoindeksistä riippumatta. Lisäksi valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 on esitettävä tiedot meta-analyysista.

Valmisteyhteenvedossa esitettävät tiedot on lisättävä myös pakkausselosteeseen.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoo, että farmakodynaamisesta/farmakokineettisestä tutkimuksesta voidaan saada jonkin verran tietoa, jonka avulla riskiä valmisteen heikommasta tehosta naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri ja joiden ovulaatio on estynyt, voidaan luonnehtia tarkemmin. Kun otetaan huomioon tarve luonnehtia tätä riskiä tarkemmin, myyntiluvan haltijoita kehoitetaan painokkaasti tutkimaan tulevaisuudessa levonorgestreelin farmakodynaamista vaikutusta (ovulaation estämistä) lihavilla naisilla.

Johtopäätökset

Yhteenvetona kaikista levonorgestreelia sisältävistä jälkiekäisytableteista todettakoon, että tietoja suuren painon tai painoindeksin vaikutuksesta ehkäisytehoon on vähän ja ne ovat epäyhtenäisiä. Kolmessa WHO:n tutkimuksessa (Von Hertzen ja muut 1998 ja 2002; Dada ja muut 2010) ei havaittu suuntausta, jonka mukaan teho heikkenisi painon tai painoindeksin suurentuessa, kun taas kahdessa muussa tutkimuksessa (Creinin ja muut 2006 sekä Glasier ja muut 2010) havaittiin, että ehkäisyteho oli heikompi painon tai painoindeksin suurentuessa. Kummastakin meta-analyysistä jätettiin pois levonorgestreelia sisältävien jälkiekäisytablettien käyttöohjeiden vastainen käyttö eli tapaukset, joissa jälkiekäisytabletti oli otettu yli 72 tunnin kuluttua suojaamattomasta yhdynnästä, ja naiset, jotka olivat olleet useita kertoja suojaamattomassa yhdynnässä.

Ulipristaaliasetaattia sisältävistä jälkiekäisytableteista (ellaOne) todettakoon, että vaikka tietoja on vähän eikä niiden perusteella voida tehdä päätelmiä, ne kuitenkin viittaavat siihen, että ulipristaaliasetaatin teho saattaa heiketä naisen painon lisääntyessä. Kaikkien naisten on otettava jälkiekäisytabletti mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen.

Hyöty-riskisuhde

Komitea katsoi, että levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekäisytablettien hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa kaikilla naisilla painosta tai painoindeksistä riippumatta, mutta tuotetietoihin on lisättävä varoituksia ja tehtävä muut nyt sovitut muutokset.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältäviä jälkiekäisytabletteja koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta saadut tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekäisytablettien tehosta etenkin naisten ylipainon tai suuren painoindeksin kannalta.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavilla on vain vähän tietoja, eivätkä ne tue ehdotonta päätelmää siitä, että ylipaino vähentäisi levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekäisytablettien tehoa. Saatavissa olevat tiedot tulee lisätä tuotetietoihin, mutta tässä vaiheessa ei suositella painoon tai painoindeksiin perustuvia käyttörajoituksia.
- Komitea totesi, että kun otetaan huomioon nyt saatavissa olevat tiedot, levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekäisytablettien hyöty-riskisuhde on suotuisa, kunhan tuotetietoihin lisätään varoituksia ja muita muutoksia. Erityisesti on mainittava, että on olemassa tietoja, jotka viittaavat siihen, että näiden lääkevalmisteiden teho voi olla

heikompi naisilla, joiden paino on normaalia suurempi, mutta tietoja on vähän eikä niiden perusteella voida tehdä päätelmiä.

Näin ollen komitea katsoi, että levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiehkäisytablettien hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, mutta tuotetietoihin on lisättävä varoituksia ja tehtävä muut nyt sovitut muutokset.