

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ELPERIL 30 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg οξικής ουλιπριστάλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 240mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,50mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο διαμέτρου 9.0 - 9.2 mm με χαραγμένη την ένδειξη “U30” στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Επείγουσα αντισύλληψη εντός 120 ωρών (5 ημέρες) μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η θεραπεία συνίσταται στη λήψη ενός δισκίου από το στόμα, όσο το δυνατόν συντομότερα, όχι όμως αργότερα από 120 ώρες (5 ημέρες) από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή την αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου.

Το δισκίο μπορεί να ληφθεί σε οποιαδήποτε φάση του καταμήνιου κύκλου.

Εάν προκληθεί έμετος εντός 3 ωρών από τη λήψη του δισκίου, πρέπει να λάβετε άλλο δισκίο.

Εάν έχει καθυστερήσει η εμμηνόρροια ή η γυναίκα παρουσιάζει συμπτώματα εγκυμοσύνης, θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πριν από τη χορήγηση του δισκίου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω έλλειψης ειδικών μελετών, δεν μπορούν να διατυπωθούν εναλλακτικές δοσολογικές συστάσεις για την οξική ουλιπριστάλη.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω έλλειψης ειδικών μελετών, δεν συνιστάται η χορήγηση οξικής ουλιπριστάλης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της οξικής ουλιπριστάλης σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας για την ένδειξη της επείγουσας αντισύλληψης.

Έφηβες: η οξική ουλιπριστάλη για επείγουσα αντισύλληψη είναι κατάλληλη για κάθε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων. Δεν έχουν καταδειχθεί διαφορές όσον

αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με γυναίκες ηλικίας 18 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος.

Το δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η οξική ουλιπριστάλη προορίζεται μόνο για περιστασιακή χρήση. Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να αντικαθιστά τις συνήθεις μεθόδους αντισύλληψης. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να δίνεται στις γυναίκες η συμβουλή να ακολουθούν μια τακτική μέθοδο αντισύλληψης.

Η οξική ουλιπριστάλη δεν προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται από καμία γυναίκα που υποψιάζεται ή γνωρίζει ότι είναι έγκυος. Ωστόσο, δεν διακόπτεται τυχόν υφιστάμενη εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6).

Το ELPERIL δεν αποτρέπει την εγκυμοσύνη σε κάθε περίπτωση.

Εάν η επόμενη εμμηνόρροια καθυστερήσει πάνω από 7 ημέρες, εάν η αιμορραγία κατά την εμμηνόρροια δεν είναι φυσιολογική, εάν εμφανιστούν συμπτώματα που υποδεικνύουν εγκυμοσύνη ή σε περίπτωση αμφιβολιών, θα πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης. Όπως σε κάθε περίπτωση εγκυμοσύνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έκτοπης κύησης. Είναι σημαντικό να γνωρίζετε ότι η εμφάνιση αιμορραγίας από τη μήτρα δεν αποκλείει το ενδεχόμενο έκτοπης κύησης. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες μετά τη λήψη οξικής ουλιπριστάλης θα πρέπει να επικοινωνούν με το γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.6).

Η οξική ουλιπριστάλη παρεμποδίζει ή αναβάλλει την ωορρηξία (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν έχει ήδη συμβεί ωορρηξία, δεν είναι πλέον αποτελεσματική. Καθώς ο χρόνος της ωορρηξίας δεν μπορεί να προβλεφθεί, το δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατόν έπειτα από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της οξικής ουλιπριστάλης όταν λαμβάνεται αφού έχουν παρέλθει 120 ώρες (5 ημέρες) από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις.

Περιορισμένα και ασαφή δεδομένα δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα της οξικής ουλιπριστάλης ενδέχεται να μειωθεί με την αύξηση του σωματικού βάρους ή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (βλ. παράγραφο 5.1). Σε όλες τις γυναίκες, η επείγουσα αντισύλληψη πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις, ανεξαρτήτως του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ της εκάστοτε γυναίκας.

Μετά από τη λήψη του δισκίου, η έναρξη της εμμηνόρροιας ορισμένες φορές πραγματοποιείται λίγες μέρες νωρίτερα ή αργότερα από την αναμενόμενη. Σε περίπου 7% των γυναικών, η εμμηνόρροια ξεκίνησε πάνω από 7 ημέρες νωρίτερα από το αναμενόμενο. Σε 18,5% των γυναικών, παρατηρήθηκε καθυστέρηση μεγαλύτερη των 7 ημερών και σε 4% η καθυστέρηση ήταν μεγαλύτερη των 20 ημερών.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση οξικής ουλιπριστάλης και σκευάσματος επείγουσας αντισύλληψης που περιέχει λεβονοργεστρέλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντισύλληψη έπειτα από τη λήψη του ELPERIL

Η οξική ουλιπριστάλη είναι ένα μέσο επείγουσας αντισύλληψης που μειώνει τον κίνδυνο εγκυμοσύνης έπειτα από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις, χωρίς όμως να παρέχει αντισυλληπτική προστασία για τις επόμενες σεξουαλικές επαφές. Κατά συνέπεια, μετά τη χρήση επείγουσας αντισύλληψης, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες να χρησιμοποιούν αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης μέχρι την επόμενη εμμηνόρροια.

Παρά το γεγονός ότι με τη χρήση οξικής ουλιπριστάλης για επείγουσα αντισύλληψη δεν αντενδείκνυται η συνέχιση της χρήσης της συνήθους ορμονικής αντισύλληψης, το ELPERIL ενδέχεται να μειώσει την αντισυλληπτική δράση της εν λόγω μεθόδου (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, εάν η γυναίκα επιθυμεί να ξεκινήσει ή να συνεχίσει τη χρήση ορμονικής αντισύλληψης, μπορεί να το πράξει μετά τη χρήση του ELPERIL. Ωστόσο, θα πρέπει να της δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιεί αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης μέχρι την επόμενη εμμηνόρροια.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η συντρέχουσα χρήση της οξικής ουλιπριστάλης με επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται λόγω αλληλεπιδράσεων (π.χ. βαρβιτουρικά (συμπεριλαμβανομένης της πριμιδόνης και της φαινοβαρβιτάλης) φαινυτοΐνη, φωσφαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φυτικής προέλευσης φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν *Hypericum perforatum* (St. John's Wort/Υπερικό/Βαλσαμόχορτο), ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, γκριζεοφουλβίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη και ριτοναβίρη σε μακροχρόνια χρήση).

Δεν συνιστάται η χρήση από γυναίκες με σοβαρό άσθμα που λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδές από του στόματος.

Το ELPERIL περιέχει λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό.

Το ELPERIL περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην οξική ουλιπριστάλη

Η οξική ουλιπριστάλη μεταβολίζεται *in vitro* από το CYP3A4.

- Επαγωγείς του CYP3A4

Τα αποτελέσματα *in vivo* δείχνουν ότι η χορήγηση οξικής ουλιπριστάλης με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 όπως η ριφαμπικίνη μειώνει σημαντικά τη C_{max} και την AUC της οξικής ουλιπριστάλης κατά 90% ή περισσότερο και μειώνει τη διάρκεια ημιζωής της οξικής ουλιπριστάλης κατά 2,2 φορές με αποτέλεσμα μικρότερη έκθεση στην οξική ουλιπριστάλη κατά 10 φορές περίπου. Η συντρέχουσα χορήγηση οξικής ουλιπριστάλης με επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. βαρβιτουρικά (συμπεριλαμβανομένης της πριμιδόνης και της φαινοβαρβιτάλης) φαινυτοΐνη, φωσφαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φυτικής προέλευσης φάρμακα που περιέχουν *Hypericum perforatum* (St. John's Wort/Υπερικό/Βαλσαμόχορτο), ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, γκριζεοφουλβίνη, εφαβιρένζη και νεβιραπίνη) μειώνει ως εκ τούτου τις συγκεντρώσεις της οξικής ουλιπριστάλης στο

πλάσμα και ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα του ELPERIL. Για γυναίκες οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων το ELPERIL δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4) και συνιστάται να χρησιμοποιήσουν μη ορμονική επείγουσα αντισύλληψη (δηλαδή ενδομήτριο σπείραμα με χαλκό (Cu-IUD)).

- *Αναστολείς του CYP3A4*

Τα αποτελέσματα *in vivo* δείχνουν ότι η χορήγηση οξικής ουλιπριστάλης με ισχυρό και μέτριο αναστολέα του CYP3A4 αύξησε τη C_{max} και την AUC της οξικής ουλιπριστάλης κατά 2 και 5,9 φορές, αντιστοίχως, κατά μέγιστο. Οι επιδράσεις των αναστολέων του CYP3A4 δεν αναμένεται να έχουν κλινικές επιπτώσεις.

Η ριτοναβίρη, που είναι αναστολέας του CYP3A4, μπορεί επίσης να έχει επαγωγική επίδραση στο CYP3A4 όταν χρησιμοποιείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της οξικής ουλιπριστάλης στο πλάσμα. Συνεπώς, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγησή τους (βλ. παράγραφο 4.4). Η επαγωγή ενζύμων εξασθενεί αργά και οι επιδράσεις στις συγκεντρώσεις της οξικής ουλιπριστάλης στο πλάσμα μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και εάν η γυναίκα έχει σταματήσει να λαμβάνει επαγωγείς ενζύμων κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το γαστρικό pH

Η χορήγηση οξικής ουλιπριστάλης (δισκίο 10 mg) σε συνδυασμό με τον αναστολέα αντλίας πρωτονίων εσομεπραζόλη (20 mg ημερησίως επί 6 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης τιμής της C_{max} κατά περίπου 65%, καθυστέρηση στην T_{max} (από 0,75 ώρα, ως διάμεση τιμή, σε 1,0 ώρα) και 13% μεγαλύτερη μέση τιμή AUC. Η κλινική συνάφεια αυτής της αλληλεπίδρασης για τη χορήγηση εφάπαξ δόσης οξικής ουλιπριστάλης ως επείγουσα αντισύλληψη δεν είναι γνωστή.

Ενδεχόμενο επίδρασης της οξικής ουλιπριστάλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Καθώς η οξική ουλιπριστάλη συνδέεται με τον υποδοχέα προγεστερόνης λόγω υψηλής συγγένειας, ως εκ τούτου, ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προγεσταγόνα:

- η αντισυλληπτική δράση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών και αντισυλληπτικών που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα ενδέχεται να μειωθεί·
- δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση οξικής ουλιπριστάλης και επείγουσας αντισύλληψης που περιέχει λεβονοργεστρέλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η οξική ουλιπριστάλη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν αναστέλλουν σημαντικά τα CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης, η επαγωγή των CYP1A2 και CYP3A4 από την οξική ουλιπριστάλη ή τον ενεργό μεταβολίτη της δεν είναι πιθανή. Κατά συνέπεια, η χορήγηση της οξικής ουλιπριστάλης δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την κάθαρση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η οξική ουλιπριστάλη ενδέχεται να αποτελεί αναστολέα της P-gp σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Τα *in vivo* δεδομένα με το υπόστρωμα της P-gp φεξοφενεδίνη ήταν ασαφή. Οι επιδράσεις των υποστρωμάτων της P-gp δεν αναμένεται να έχουν κλινικές επιπτώσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το ELPERIL δεν προορίζεται για χρήση κατά την εγκυμοσύνη και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται από καμία γυναίκα που υποψιάζεται ή γνωρίζει ότι είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.2).

Η οξική ουλιπριστάλη δεν διακόπτει υφιστάμενη εγκυμοσύνη.

Εγκυμοσύνη μπορεί να συμβεί σε ορισμένες περιπτώσεις μετά τη λήψη οξικής ουλιπριστάλης. Παρόλο που δεν έχει παρατηρηθεί ενδεχόμενο τερατογένεσης, τα δεδομένα από ζώα είναι ανεπαρκή σε ό,τι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Από περιορισμένα δεδομένα ανθρώπων σχετικά με την έκθεση στο ELPERIL κατά την εγκυμοσύνη δεν εγείρονται προβληματισμοί ασφάλειας. Ωστόσο, είναι σημαντικό κάθε εγκυμοσύνη γυναίκας που έχει λάβει το ELPERIL να αναφέρεται στο μητρώο www.hra-pregnancy-registry.com. Ο σκοπός του εν λόγω διαδικτυακού μητρώου είναι η συγκέντρωση πληροφοριών ασφάλειας από γυναίκες που έλαβαν το ELPERIL ενώ ήταν έγκυες ή που έμειναν έγκυες μετά τη λήψη του ELPERIL. Όλα τα δεδομένα ασθενών που συλλέγονται θα παραμείνουν ανώνυμα.

Θηλασμός

Η οξική ουλιπριστάλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2). Η επίδρασή της σε νεογέννητα/βρέφη δεν έχει μελετηθεί. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Μετά από τη λήψη οξικής ουλιπριστάλης για επείγουσα αντισύλληψη δεν συνιστάται ο θηλασμός για χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας. Κατά το διάστημα αυτό συνιστάται η έκθλιψη και απόρριψη του μητρικού γάλακτος προκειμένου να διατηρηθεί η γαλουχία.

Γονιμότητα

Είναι πιθανή η ταχεία επάνοδος της γονιμότητας μετά τη λήψη οξικής ουλιπριστάλης για επείγουσα αντισύλληψη. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες να χρησιμοποιούν αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης σε όλες τις επόμενες σεξουαλικές επαφές τους μέχρι την επόμενη εμμηνόρροια.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η οξική ουλιπριστάλη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών: ήπια έως μέτρια ζάλη είναι συχνή μετά τη λήψη του ELPERIL, η υπνηλία και η θαμπή όραση δεν είναι συχνές, ενώ η διαταραχή της προσοχής αναφέρεται σπάνια. Ο/η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται να μην οδηγεί ούτε να χειρίζεται μηχανές εάν παρατηρεί τέτοια συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, κοιλιακό άλγος και δυσμηνόρροια.

Η ασφάλεια της οξικής ουλιπριστάλης έχει αξιολογηθεί σε 4.718 γυναίκες κατά τη διάρκεια προγράμματος κλινικής ανάπτυξης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα φάσης III, στο οποίο μετείχαν 2.637 γυναίκες, περιλαμβάνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια ταξινομούνται κατά συχνότητα εμφάνισης και κατηγορία οργάνου συστήματος χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα)		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γριπώδης συνδρομή	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Διαταραχές της όρεξης	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διαταραχές της διάθεσης	Καταθλιπτικές διαταραχές Ανησυχία Αϋπνία Υπερκινητικότητα Μεταβολές της γενετήσιας ορμής	Αποπροσανατολισμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη	Υπνηλία Ημικρανία	Τρόμος Διαταραχή στην προσοχή Δυσγευσία Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτική διαταραχή	Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό Υπεραιμία του οφθαλμού Φωτοφοβία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Ξηρότητα του φάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία* Κοιλιακό άλγος* Δυσφορία στην κοιλιακή χώρα Έμετος*	Διάρροια Ξηροστομία Δυσπεψία Μετεωρισμός	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ακμή Δερματική βλάβη Κνησμός	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Οσφυαλγία		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Δυσμηνόρροια Πνελικό άλγος Ευαισθησία μαστού	Μηνορραγία Κολπικό έκκριμα Διαταραχές του καταμήνιου κύκλου Μητρορραγία Κολπίτιδα Εξάψεις Προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο	Κνησμός γεννητικών οργάνων Δυσπαρευνία Ρήξη κύστεων ωθηκών Αιδοιοκολπικό άλγος Υπομηνόρροια*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Ρίγη Αίσθημα κακουχίας Πυρεξία	Δίψα

*Σύμπτωμα που μπορεί επίσης να σχετίζεται με εγκυμοσύνη που δεν έχει γίνει αντιληπτή (ή σχετιζόμενες επιπλοκές).

Έφηβες: το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 18 ετών σε μελέτες καθώς και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου είναι παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες γυναίκες κατά τη διάρκεια του προγράμματος φάσης III (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία: οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία ήταν παρόμοιες ως προς τη φύση και τη συχνότητα με το προφίλ ασφαλείας που περιγράφηκε κατά το πρόγραμμα φάσης III.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στην πλειοψηφία των γυναικών (74,6%) που μετείχαν σε μελέτες φάσης III, η επόμενη εμμηνόρροια ξεκίνησε κατά την αναμενόμενη ημερομηνία ή εντός ± 7 ημερών, ενώ στο 6,8% η εμμηνόρροια ξεκίνησε πάνω από 7 ημέρες νωρίτερα από το αναμενόμενο και στο 18,5% παρατηρήθηκε καθυστέρηση μεγαλύτερη των 7 ημερών από την αναμενόμενη ημερομηνία έναρξης της εμμηνόρροιας. Η καθυστέρηση ήταν πάνω από 20 ημέρες στο 4% των γυναικών.

Ένα μικρό ποσοστό (8,7%) γυναικών ανέφεραν αιμορραγία στα μέσα του καταμήνιου κύκλου η οποία διήρκεσε κατά μέσο όρο 2,4 ημέρες. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (88,2%), η αιμορραγία αυτή αναφέρθηκε ως «κηλίδες αίματος». Από τις γυναίκες που έλαβαν ELPERIL σε μελέτες φάσης III, μόνο 0,4% ανέφεραν αυξημένη ροή αίματος στη μέση του καταμήνιου κύκλου.

Στις μελέτες φάσης III, 82 γυναίκες μετείχαν σε μια μελέτη περισσότερες από μία φορές και, συνεπώς, έλαβαν περισσότερες από μία δόσεις του ELPERIL (73 γυναίκες μετείχαν δύο φορές και 9 μετείχαν τρεις φορές). Σε αυτά τα υποκείμενα δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σχετικά με την ασφάλεια υπό την έννοια της συχνότητας εμφάνισης και της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών, της αλλαγής στη διάρκεια ή στη ροή της εμμηνόρροιας ή στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας στα μέσα του καταμήνιου κύκλου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον:

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία της οξικής ουλιπριστάλης είναι περιορισμένη. Εφάπαξ δόσεις έως και 200 mg χορηγήθηκαν σε γυναίκες χωρίς να εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Οι υψηλές αυτές δόσεις ήταν καλά ανεκτές. Ωστόσο, στις γυναίκες αυτές παρατηρήθηκε συντόμευση του καταμήνιου κύκλου (εμφάνιση αιμορραγίας της μήτρας 2-3 νωρίτερα από το αναμενόμενο) και σε ορισμένες γυναίκες η διάρκεια της αιμορραγίας παρατάθηκε, χωρίς όμως να είναι υπερβολική σε ποσότητα (σταγονοειδής). Δεν υπάρχουν αντιδότα και τυχόν περαιτέρω αγωγή πρέπει να είναι συμπτωτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Γεννητικές ορμόνες και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης. Κωδικός ATC: G03AD02.

Η οξική ουλιπριστάλη είναι ένας ενεργός συνθετικός εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέων προγεστερόνης λαμβανόμενος από το στόμα, που συνδέεται με υψηλή συγγένεια στους ανθρώπινους υποδοχείς προγεστερόνης. Όταν χρησιμοποιείται για επείγουσα αντισύλληψη, ο μηχανισμός δράσης είναι η παρεμπόδιση ή καθυστέρηση της ωορρηξίας μέσω καταστολής της απότομης αύξησης της ωχρινότροπου ορμόνης (LH). Φαρμακοδυναμικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η οξική ουλιπριστάλη, ακόμη και όταν λαμβάνεται αμέσως πριν από την προγραμματισμένη ωοθυλακιορρηξία (όταν η LH έχει αρχίσει ήδη να αυξάνεται), μπορεί να καθυστερήσει τη ρήξη των ωοθυλακίων για τουλάχιστον 5 ημέρες στο 78,6% των περιπτώσεων ($p < 0,005$ έναντι της λεβονοργεστρέλης και έναντι του εικονικού φαρμάκου) (βλ. τον πίνακα).

Πρόληψη της ωορρηξίας [§]			
	Εικονικό φάρμακο n=50	Λεβονοργεστρέλη n=48	Οξική ουλιπριστάλη n=34
Θεραπεία πριν από την απότομη αύξηση της LH	n=16 0,0%	n=12 25,0%	n=8 100% $p < 0,005^*$
Θεραπεία μετά την απότομη αύξηση της LH, αλλά πριν από την εκκριτική αιχμή της LH	n=10 10,0%	n=14 14,3% NS†	n=14 78,6% $p < 0,005^*$
Θεραπεία μετά την εκκριτική αιχμή της LH	n=24 4,2%	n=22 9,1% NS†	n=12 8,3% NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: οριζόμενη ως παρουσία άρρηκτου κυρίαρχου ωοθυλακίου πέντε ημέρες μετά τη θεραπεία στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης

*: σε σύγκριση με τη λεβονοργεστρέλη

NS: μη στατιστικά σημαντική τιμή

†: σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

Η οξική ουλιπριστάλη παρουσιάζει επίσης υψηλή συγγένεια με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και έχουν παρατηρηθεί *in vivo* αντι-γλυκοκορτικοειδείς επιδράσεις σε ζώα. Ωστόσο, σε ανθρώπους δεν έχουν παρατηρηθεί τέτοιες επιδράσεις, ακόμη και μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση ημερήσιας δόσης 10 mg. Η οξική ουλιπριστάλη παρουσιάζει μικρή συγγένεια με τους υποδοχείς ανδρογόνων και καμία συγγένεια με τους υποδοχείς ανθρώπινων οιστρογόνων ή αλατοκορτικοειδών.

Τα αποτελέσματα δύο ανεξάρτητων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (βλ. Πίνακα) κατέδειξαν μη κατωτερότητα της αποτελεσματικότητας της επείγουσας αντισύλληψης με οξική ουλιπριστάλη έναντι της αντίστοιχης με λεβονοργεστρέλη σε γυναίκες που κατέφυγαν σε επείγουσα αντισύλληψη μετά από διάστημα 0 έως 72 ωρών από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή την αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου. Όταν τα δεδομένα από τις δύο δοκιμές υποβλήθηκαν συνδυαστικά σε μετα-ανάλυση, ο κίνδυνος εγκυμοσύνης με την οξική ουλιπριστάλη ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τη λεβονοργεστρέλη ($p = 0,046$).

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Ποσοστό (%) κήσεων εντός 72 ωρών από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή την αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου ²		Λόγος πιθανοτήτων [95% CI] κινδύνου εγκυμοσύνης, οξική ουλιπριστάλη έναντι λεβονοργεστρέλης ²
	Οξική	Λεβονοργεστρέλη	

	ουλιπριστάλη		
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]
Μετα-ανάλυση	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2 – Glasier et al, Lancet 2010

Δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ELPERIL χρησιμοποιούμενου έως και 120 ώρες μετά τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις παρέχουν δύο δοκιμές. Σε μια ανοικτή κλινική δοκιμή στην οποία μετείχαν γυναίκες που κατέφυγαν σε επείγουσα αντισύλληψη και έλαβαν οξική ουλιπριστάλη μετά από διάστημα 48 έως 120 ωρών από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις, το ποσοστό κυήσεων που παρατηρήθηκε ήταν 2,1% (26/1241). Επιπλέον, η δεύτερη συγκριτική δοκιμή που περιγράφεται ανωτέρω παρέχει επίσης δεδομένα για 100 γυναίκες που έλαβαν οξική ουλιπριστάλη μετά από διάστημα 72 έως 120 ωρών από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις, στις οποίες δεν παρατηρήθηκαν κυήσεις.

Περιορισμένα και ασαφή δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν μια πιθανή τάση μειωμένης αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας της οξικής ουλιπριστάλης σε γυναίκες με υψηλό σωματικό βάρος ή ΔΜΣ (βλ. παράγραφο 4.4). Από τη μετα-ανάλυση των τεσσάρων κλινικών μελετών με το ulipristal acetate που παρουσιάζεται κατωτέρω έχουν εξαιρεθεί οι γυναίκες που είχαν περαιτέρω σεξουαλικές επαφές χωρίς προφυλάξεις.

ΔΜΣ (kg/m ²)	Ελλιποβαρείς 0 - 18,5	Φυσιολογικό βάρος 18,5-25	Υπέρβαρες 25-30	Παχύσαρκες 30-
N σύνολο	128	1866	699	467
N εγκυμοσύνες	0	23	9	12
Ποσοστό εγκυμοσύνης	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Διάστημα εμπιστοσύνης	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

Σε μια μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ELPERIL σε έφηβες ηλικίας έως 17 ετών καταδείχθηκε ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά στο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με ενήλικες γυναίκες ηλικίας 18 ετών και άνω.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από τη λήψη εφάπαξ δόσης 30 mg από το στόμα, η οξική ουλιπριστάλη απορροφάται ταχέως, με μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 176 ± 89 ng/ml η οποία παρατηρείται περίπου 1 ώρα (0,5-2,0 ώρες) μετά τη λήψη του φαρμάκου, με $AUC_{0-\infty} 556 \pm 260$ ng.h/ml.

Η χορήγηση οξικής ουλιπριστάλης σε συνδυασμό με πρωινό υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης τιμής της C_{max} κατά περίπου 45%, καθυστέρηση στη T_{max} (από 0,75 ώρες, κατά μέσο όρο, σε 3 ώρες) και μεγαλύτερη μέση τιμή $AUC_{0-\infty}$ κατά 25% σε σύγκριση με τη λήψη του φαρμάκου σε κατάσταση νηστείας. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τον ενεργό μονο-απομεθυλωμένο μεταβολίτη.

Κατανομή

Η οξική ουλιπριστάλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>98%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της λευκωματίνης, της άλφα-1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης και της λιποπρωτεΐνης

υψηλής πυκνότητας.

Η οξική ουλιπριστάλη είναι λιποφιλική ένωση και κατανέμεται στο μητρικό γάλα, με μέση ημερήσια απέκκριση 13,35 μg [0-24 ώρες], 2,16 μg [24-48 ώρες], 1,06 μg [48-72 ώρες], 0,58 μg [72-96 ώρες], και 0,31 μg [96-120 ώρες].

Τα δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η οξική ουλιπριστάλη ενδέχεται να αποτελεί αναστολέα της πρωτεΐνης-μεταφορέα BCRP (πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού) σε εντερικό επίπεδο. Οι επιδράσεις της οξικής ουλιπριστάλης στην BCRP δεν είναι πιθανό να έχουν κλινικές συνέπειες.

Η οξική ουλιπριστάλη δεν αποτελεί υπόστρωμα ούτε της OATP1B1 ούτε της OATP1B3.

Βιομετασχηματισμός/αποβολή

Η οξική ουλιπριστάλη μεταβολίζεται εκτενώς σε μονο-απομεθυλιωμένους, δι-απομεθυλιωμένους και υδροξυλιωμένους μεταβολίτες. Ο μονο-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά ενεργός. Τα δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι αυτό οφείλεται κυρίως στο CYP3A4 και σε μικρό βαθμό στα CYP1A2 και CYP2A6. Η τελική διάρκεια ημιζωής της οξικής ουλιπριστάλης στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 30 mg υπολογίζεται σε $32,4 \pm 6,3$ ώρες, με μέση κάθαρση από του στόματος (CL/F) $76,8 \pm 64,0$ L/ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για την οξική ουλιπριστάλη σε γυναίκες με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Τα περισσότερα ευρήματα των γενικών μελετών τοξικότητας σχετίζονται με τον μηχανισμό δράσης της ως ρυθμιστή προγεστερόνης και υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, ενώ η αντι-προγεστερογονική δραστηριότητα παρατηρήθηκε κατά την έκθεση σε επίπεδα παρόμοια με τα θεραπευτικά επίπεδα.

Οι πληροφορίες από μελέτες σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα είναι περιορισμένες λόγω έλλειψης μετρήσεων έκθεσης στις συγκεκριμένες μελέτες. Η οξική ουλιπριστάλη προκαλεί εμβρυικό θάνατο σε αρουραίους, κουνέλια (σε επαναλαμβανόμενες δόσεις πάνω από 1 mg/kg) και σε πιθήκους. Σε αυτές τις επαναλαμβανόμενες δόσεις, η ασφάλεια για τα ανθρώπινα έμβρυα δεν είναι γνωστή. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε δόσεις αρκετά χαμηλές που να επιτρέπουν τη διατήρηση της κύησης σε είδη ζώων.

Οι μελέτες καρκινογένεσης (σε επίμυες και μύες) έδειξαν ότι η οξική ουλιπριστάλη δεν είναι καρκινογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Προζελατινοποιημένο άμυλο (καλαμποκιού)

Νατριούχο γλυκολικό άμυλο

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη (E464)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Στεατικό οξύ (E570)

Τάλκης (E553b)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PVC/PVDC/αλουμίνιο με 1 δισκίο.

Η συσκευασία περιέχει μία διαφανή κυψέλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009, Πικέρμι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ