KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİMELL 30 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:
Ulipristal asetat 30 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütü) 227,5 mg
Kroskormelloz sodyum 15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Parlak sarı renkli, üçgen şekilli, bikonveks film kaplı tablettir.

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, FİMELL alımından sonra 3 saat içerisinde kusarsa başka bir tablet almalıdır.

Kadının adet dönemi gecikmişse veya gebelik belirtileri mevcutsa, FİMELL kullanılmadan önce gebelik olasılığı ekarte edilmelidir.

FİMELL, adet döngüsü sırasında herhangi bir zamanda alınabilir.

Uygulama şekli:
FİMELL, bir bardak su ile, aç ya da tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:
Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer Yetmezliği:
Spesifik çalışma bulunmamasından dolayı, karaciğer yetmezliği olan hastalarda FİMELL için spesifik doz ayarlamaları yapılamaz.

Şiddetli Karaciğer Yetmezliği:
Spesifik çalışma bulunmamasından dolayı, şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
Ergenlik öncesi çocuklarda acil kontraseptif yöntemler gerekmeyeceğinden FİMELL endikasyonu bulunmamaktadır.
Ergenler: FİMELL, ergenler dahil olmak üzere çocuk doğurma çağındaki her kadın için uygundur. 18 yaş ve üzerindeki yetişkin kadınlara kıyasla güvenlilik ve etkililik açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlamasına dair özel bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta FİMELL kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
FİMELL'in etkisi ovülasyon inhibisyonu veya geciktirmesidir (bkz. Bölüm 5.1). Ovülasyon gerçekleşmişse, FİMELL etki göstermez. Ovülasyon zamanı tahmin edilemez ve bu nedenle FİMELL korunmasız cinsel ilişkiyi takiben en kısa sürede alınmalıdır.

Levonorgestrel içeren bir acil kontraseptifle eşzamanlı kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

FİMELL ile acil kontrasepsiyon, nadiren uygulanması gereken bir yöntemdir. Hiçbir şekilde normal bir kontraseptif yöntemin yerini alamaz. Böyle bir durumda kadınlara düzenli bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir.

Korunmasız cinsel ilişkiden 120 saat (5 gün) sonra alınan FİMELL etkililiği hakkında veri bulunmamaktadır.

Kapsayıcı olmayan kısıtlı verilere göre, vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça FİMELL etkililiği azalabilir (bkz. Bölüm 5.1). Tüm kadınlarda, kadının VKİ veya vücut ağırlığına bakılmaksızın korunmasız cinsel ilişkiyi takiben mümkün olan en kısa sürede acil kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

FİMELL her durumda gebeliği önlemez.

Şüphe duyuluyorsa, bir sonraki menstrüel periyot 7 günden fazla bir süre gecikmişse, tahmini adet tarihinde herhangi bir anormallik gözlenirse veya gebelik semptomları görülürse, bir gebelik testi yapılmalıdır. FİMELL ile tedaviden sonra gebe kalınırsa, tüm gebelik durumları için de geçerli olduğu gibi, bir dış gebelik olasılığı değerlendirilmelidir. Dış gebelik, rahim kanamasına rağmen devam edebilir. FİMELL alırken gebe kalan kadınlar doktorlarına başvurmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

FİMELL 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.

FİMELL gebelik döneminde kullanıma uygun değildir ve gebe olduğu bilinen veya böyle bir durumdan şüphelenilen kadınlar tarafından kullanılmamalıdır. Bununla beraber, FİMELL mevcut gebeliği sonlandırmaz (bkz. Bölüm 4.6).

<u>FİMELL sonrası doğum kontrolü</u>

FİMELL acil kontraseptif olup korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik riskini azaltır ancak sonraki cinsel ilişkiler için doğum kontrolü koruması sağlamaz. Bu nedenle, acil kontrasepsiyon uygulamasından sonra, bir sonraki menstrüel periyot başlayana kadar gerçekleştirilen cinsel ilişkilerde emniyetli bir bariyer yöntemiyle korunma sağlanmalıdır.

Düzenli kullanılan normal bir hormonal kontrasepsiyonla eşzamanlı kullanımı kontrendikasyon teşkil etmese de FİMELL ilgili ajanın kontraseptif etkisini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5). Dolayısıyla, bir doğum kontrol yöntemine başlanmak veya devam etmek isteniyorsa, bu FİMELL kullanımından sonra yapılabilir, ancak bir sonraki menstrüel periyot başlayana kadar güvenilir bir bariyer yöntemiyle korunma sağlanması önerilmelidir.

Özel Popülasyonlar

Etkileşim olasılığından dolayı, FİMELL'in CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı kullanılması tavsiye edilmemektedir (örneğin barbitüratlar (primidon, fenobarbital) fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, *Hypericum perforatum* (St. John's wort-sarı kantaron) içeren bitkisel ürünler, rifampisin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz, nevirapin, uzun süreli ritonavir kullanımı).

Oral glukokortikosteroid ile tedavi edilen şiddetli astım rahatsızlığı bulunan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Bu ilaç her tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

FİMELL laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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:*

İn vivo deneylerden alınan sonuçlar, ulipristal asetatın kuvvetli ve orta kuvvetli birer CYP3A4 inhibitörüyle birlikte uygulanması sonucunda ulipristal asetat C_{maks} 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 geçen 4 hafta içerisinde bırakmış olsa dahi ulipristal asetatın plazma konsantrasyonları üzerinde etki görülebilir.

- *CYP3A4 indükleyicileri:*

İn vivo deneylerden alınan sonuçlar, ulipristal asetatın rifampisin gibi kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisiyle birlikte uygulanması sonucunda ulipristal asetat C_{maks} ve EAA değerlerinin %90 veya daha yüksek bir oranda, belirgin düzeyde azaldığını ve ulipristal asetat yarı-ömründe ulipristal asetat maruziyetindeki yaklaşık 10 katlık azalmaya tekabül eden 2,2 katlık bir azalma olduğunu

göstermektedir. Dolayısıyla, FİMELL'in CYP3A4 indükleyicileriyle (örneğin barbitüratlar (primidon ve fenobarbital içeren), fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, *Hypericum perforatum* (St. John's wort-sarı kantaron) içeren bitkisel ürünler, rifampisin, rifabutin, griseofulvin, efavirenz ve nevirapin) eşzamanlı uygulanması ulipristal asetat plazma konsantrasyonlarını düşürür ve FİMELL etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Geçen 4 hafta içinde enzim indükleyici ilaç kullan kadınlar için FİMELL önerilmemektedir (bkz: bölüm 4.4) ve hormonal olmayan acil kontrasepsiyon (örneğin bakırlı rahim içi araçlar) düşünülmelidir.

Gastrik pH'ı etkileyen tıbbi ürünler:
Ulipristal asetatın (10 mg film kaplı tablet) proton pompası inhibitörü esomeprazolle (6 gün boyunca günde 20 mg) birlikte uygulanması sonucunda, yaklaşık %65 oranında daha düşük bir ortalama C_{maks}, gecikmiş bir t_{maks} (0,75 saat olan medyan 1 saat olmuştur) ve %13 daha yüksek bir ortalama EAA değeri kaydedilmiştir. Acil kontrasepsiyon olarak tatbik edilen tek-doz ulipristal asetat uygulaması için bu etkileşimin klinik anlamı bilinmemektedir.

Ulipristal asetat'ın başka tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli:

İn 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-doz 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-glikoprotein (P-gp) substratları:

İn vitro veriler, ulipristal asetatın klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda bir P-gp inhibitörü olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. P-gp substratı feksofenadinle elde edilen *in vivo* bulgular kesin ve net bir kanaate varmak için yeterli değildir. P-gp 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:
Çocuklarda herhangi bir özel ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyonda herhangi bir özel ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
FİMELL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılması ile ilgili herhangi bir sakınca yoktur.

Düzenli kullanılan normal bir hormonal kontrasepsiyonla eşzamanlı kullanımı kontrendikasyon teşkil etmese de, FİMELL ilgili ajanın kontraseptif etkisini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5). Dolayısıyla, bir doğum kontrol yöntemine başlanmak veya devam etmek isteniyorsa, bu FİMELL kullanımından sonra yapılabilir, ancak bir sonraki menstrüel periyot başlayana kadar güvenilir bir bariyer yöntemiyle korunma sağlanması önerilmelidir.

Gebelik dönemi
FİMELL gebelik sırasında kullanım için tasarlanmamıştır, gebelik şüphesi veya mevcut bir gebelik durumu olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

FİMELL, mevcut gebeliği sonlandırmaz.

FİMELL alımından sonra bazen gebelik görülebilir. Hiçbir teratojenik potansiyel gözlemlenmemiş olmasına rağmen, hayvanlardan elde edilen veriler, üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik döneminde FİMELL maruziyeti ile ilgili kısıtlı insan verileri herhangi bir güvenlik sorunu ortaya çıkarmamıştır.

Laktasyon dönemi
Ulipristal asetat anne sütünden atılmaktadır (bkz. Bölüm 5.2) Yenidoğanlar ve infantlardaki etkisi çalışılmamıştır. Emzirilen çocuklardaki risk göz ardı edilemez. FİMELL 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 / Fertilite
Acil kontrasepsiyon için ulipristal asetat tedavisini takiben doğurganlığın hızlı bir şekilde geri dönmesi muhtemeldir. Kadınlara bir sonraki adet dönemine kadar sonraki tüm cinsel ilişki eylemleri için güvenilir bir bariyer yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

FİMELL, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde az veya orta düzeyde etki gösterebilir.
FİMELL alımından sonra hafif ila orta şiddette baş dönmesi yaygın görülür; somnolans ve bulanık görme olgularıyla yaygın olmayan bir sıklıkta karşılaşılır; dikkat bozukluğu nadiren rapor edilmiştir. Hasta bu tür belirtiler yaşadığı takdirde araç ve makine kullanmaması konusunda bilgilendirilmelidir. (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı ve dismenore olmuştur.
Ulipristal asetatın güvenliliği klinik gelişim programında 4718 kadında incelenmiştir.
Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: İnfluenza

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Döküntü, ürtiker, anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları**

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: İştah bozuklukları

Psikiyatrik Hastalıkları
Yaygın: Duygu durumu bozuklukları
Yaygın olmayan: Duygusal bozukluklar, anksiyete, insomnia, hiperaktivite bozukluğu, libido değişimleri
Seyrek: Oryantasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan: Somnolans, migren
Seyrek: Tremor, dikkat bozukluğu, tat almada bozukluk, senkop

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Görme bozuklukları
Seyrek: Gözlerde anormal hisler, oküler hiperemi, fotofobi

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Seyrek: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Boğaz kuruluğu

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Mide bulantısı*, karın ağrısı*, karında rahatsızlık hissi, kusma*
Yaygın olmayan: İshal, ağız kuruluğu, dispepsi, flatulans

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Akne, cilt lezyonu, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Miyalji, sırt ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Dismenore, pelvik ağrı, meme hassasiyeti
Yaygın olmayan: Menoraji, vajinal akıntı, menstrüel bozukluk, metroraji, vajinit, ateş basması, premenstrüel sendrom
Seyrek: Genital kaşıntı, over kist rüptürü, vulvovajinal ağrı, az miktarda ve kısa süreli adet kanaması*, disparoni

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Yorgunluk
Yaygın olmayan: Keyifsizlik, ateş, üşüme
Seyrek: Susuzluk hissi

*Teşhis edilmemiş gebelikle (veya ilgili komplikasyonlar) alakalı bir belirti olabilir
**Spontan raporlamadan kaynaklanan advers reaksiyon

Ergenler: Çalışmalarda ve ruhsat sonrası çalışmalarda 18 yaş altındaki kadınlarda gözlenen güvenlilik profili faz III programındaki yetişkinlerin güvenlik profiline benzerdir (Bölüm 4.2).

Pazarlama sonrası deneyim: Pazarlama sonrası deneyim sırasında spontan olarak bildirilen advers reaksiyonların sıklığı ve tabiatı faz III programı sırasında anlatılan güvenlilik profiline benzerdir.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması
Faz III çalışmasında yer alan kadınların çoğunluğu (%74,6), bir sonraki menstruel periyotlarına beklenen zamanda veya ± 7 gün içerisinde girerken; kadınların %6,8'i menstruel periyotlarına beklenen zamanın 7 gün öncesinden daha erken girmiştir; kadınların %18,5'i ise, beklenen adet kanaması başlangıcının 7 gün sonrasından daha geç bir zamanda menstruel periyotlarına girmiştir. Bu gecikme, kadınların %4'ünde 20 günden daha uzun bir süreye tekabül etmiştir.

Kadınların küçük bir kısmı (%8,7), yaklaşık 2,4 gün süren bir intermenstruel kanama rapor etmiştir. Vakaların çoğunda (%88,2), bu kanama, lekelenme olarak görülmüştür. Faz III çalışmasında FİMELL verilen kadınların sadece %0,4'ünde ağır intermenstrual kanama rapor edilmiştir.

Faz III çalışmalarında, 82 kadın çalışmaya bir kereden daha fazla katıldı ve dolayısıyla bir adet FİMELL 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 intermenstrual kanama insidansı açısından bu deneklerde hiçbir güvenlilik farklılığı görülmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 herhangi bir güvenlilik endişesine yol açmamıştır. Bu tür yüksek dozlar iyi tolere edilmiştir, ancak bu kadınlarda adet döngüsü kısalmıştır (uterin kanama beklenenden 2-3 gün önce başlamıştır) ve bazı kadınlarda, kanama süresi uzamakla beraber miktarı fazla değildir (leke tarzında). Antidotu bulunmamakta, semptomatik tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Seks Hormonları ve Genital Sistem Modülatörleri, Acil Kontraseptifler
ATC Kodu: G03AD02

Ulipristal asetat, insan progesteron reseptörüne yüksek-afiniteli bağlanma yoluyla işlev gösteren, oral olarak aktif, sentetik bir progesteron reseptörü modülatörüdür.
Acil kontrasepsiyon için kullanıldığında etki mekanizması, LH artışını baskılayarak, ovülasyonun inhibisyonu veya geciktirilmesini sağlamaktır. Farmakodinamik verilere göre, ovülasyonun olması beklenen tarihten (LH yükselmek üzereyken) biraz önce alınsa dahi, ulipristal asetat vakaların yüzde 78.6 kadarında foliküler ruptürü en az 5 gün kadar geciktirebilir ($p<0.005$, levonorgestrel ve plaseboya karşı) (bkz. Tablo).

Ovülasyonun önlenmesi[1,§]			
	Plasebo n=50	**Levonorgestrel** n=48	**Ulipristal asetat** n=34
LH artışı öncesi tedavi	n=16 %10	n=12 %25	n=8 %100 p<0,005*
LH artışı sonrasında ama LH pikinden önce tedavi	n=10 %10	n=14 %14,3 AD†	n=14 %78,6 p<0,005*
LH piki sonrası tedavi	n=24 %4,2	n=22 %9,1 AD†	n=12 %8,3 AD*

1: Brache ve ark, Contraception 2013

§: geç foliküler faz tedavisinden 5 gün sonra ruptüre olmayan baskın folikülün varlığı

*: levonorgestrele kıyasla

AD: istatistiksel anlamı yok

†: plaseboya kıyasla

Ulipristal asetatın 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 etkililiğinin, levonorgestrelin etkililiğinden daha düşük nitelikte olmadığını göstermiştir. İki çalışmadan elde edilen veriler meta-analiz yoluyla birleştirildiğinde, levonorgestrele kıyasla ulipristal asetat kullanımı neticesinde oluşan gebelik 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 gebelik oranı (%)[1]		Levonorgestrele kıyasla ulipristal asetat için gebelik 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 FİMELL ile elde edilen etkililik 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 gebelik 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 gebelik gözlemlenmeyen 100 kadınla ilgili verileri göstermektedir.

Klinik çalışmalardan elde edilen kapsayıcı olmayan kısıtlı verilere göre, vücut ağırlığı veya VKİ arttıkça ulipristal asetatın kontraseptif etkisi azalabilir. (bkz. Bölüm 4.4). Ulipristral asetatla yapılan aşağıdaki dört klinik çalışmanın meta analizinde daha sonra korunmasız cinsel ilişki yaşayan kadınlar dahil edilmemiştir.

VKİ(kg/m^2)	**Az kilolu** **0 - 18.5**	**Normal** **18.5-25**	**Fazla kilolu** **25-30**	**Obez** **30-**
N total	128	1866	699	467
N gebelik	0	23	9	12
Gebelik oranı	%0.00	%1.23	%1.29	%2.57
Güven aralığı	0.00 – 2.84	0.78 – 1.84	0.59 – 2.43	1.34 - 4.45

17 yaş ve altındaki ergenlerde FİMELL etkililik ve güvenliliğini değerlendiren ruhsat sonrası gözlemsel çalışmada 18 yaş ve üzerindeki yetişkin kadınların etkililik ve güvenlilik profiline kıyasla herhangi bir farklılık görülmemiştir.

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 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_{maks}'ın yaklaşık %45 daha düşük olmasına, geç bir T_{maks}'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-l-asit glikoproteini ve yüksek yoğunluklu lipoproteinin de dahil olduğu plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanır (> %98).

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

In vitro verilere göre, ulipristal asetat intestinal seviyede BCRP (Meme Kanseri Direnç Proteini) taşıyıcılarının inhibitörü olabilir. Ulipristal asetatın BCRP üzerindeki etkilerinin herhangi bir klinik sonuç vermesi beklenmemektedir.

Ulipristal asetat, OATP1B1 veya OATP1B3'ün substratı değildir.

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 ± 6,3 saat olduğu ve ortalama oral klerensinin (CL/F) 76,8 ± 64 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-doz 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 ilişkiliydi 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 embriyoletal etki gösterir.

İnsan embriyosuna yönelik emniyeti bilinmemektedir. Hayvan türlerinde gestasyonu sürdürmeye yetecek düşüklükteki dozlarda, hiçbir teratojenik potansiyel gözlemlenmemiştir.

Ulipristal asetatla (sıçan ve farelerde) yapılan karsinojenisite çalışmalarına göre karsinojenik etkisi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (sığır sütü)
Povidon K30
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Opadry FX yellow
- Polivinil alkol
- Mika-bazlı sedef pigment (mika/titanyum dioksit)
- Makrogol
- Talk
- Titanyum dioksit
- Polisorbat 80
- Sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutuda, PVC/PE/PVDC-Alüminyum folyo 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 Atıklarının 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

2026/434

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 11.11.2026
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ