

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ellaOne 30 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna tabletki zawiera 30 mg octanu uliprystalu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 237 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki

Biała lub w kolorze złamanej bieli tabletki o zaokrąglonych brzegach z wytłoczonym napisem „ella” po obu stronach.

## **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Antykoncepcja w przypadkach nagłych do stosowania w ciągu 120 godzin (5 dni) od stosunku płciowego bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Leczenie polega na jak najszybszym przyjęciu 1 tabletki doustnie, nie później niż 120 godzin (5 dni) po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła.

Tabletkę można przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli w ciągu 3 godzin po przyjęciu tabletki ellaOne wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę.

Tabletkę ellaOne można przyjąć w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego.

Przed zażyciem tabletki ellaOne należy wykluczyć ciążę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:*

Ze względu na brak odpowiednich badań nie można ustalić specjalnych dawek produktu ellaOne.

##### *Ciężkie zaburzenia czynności wątroby:*

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

##### *Dzieci i młodzież:*

Badania kliniczne produktu ellaOne objęły ograniczoną liczbę kobiet w wieku poniżej 18 lat.

## Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania octanu uliprystalu i doraźnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania u kobiet z ciężką astmą oskrzelową niedostatecznie wyrównaną za pomocą doustnie przyjmowanych glikokortykosteroidów.

Antykoncepcja w przypadkach nagłych za pomocą tabletki ellaOne jest metodą stosowaną w sporadycznych przypadkach. W żadnym razie nie powinna zastępować stałej metody antykoncepcyjnej. W każdym przypadku należy zalecić pacjentce zastosowanie stałej metody antykoncepcji.

Chociaż przyjęcie tabletki ellaOne nie stanowi przeciwwskazania do kontynuacji stałej antykoncepcji hormonalnej, produkt ten może zmniejszyć jej działanie antykoncepcyjne (patrz punkt 4.5). Dlatego też po zastosowaniu antykoncepcji w przypadkach nagłych, do czasu rozpoczęcia następnego cyklu miesięczkowego podczas kolejnych stosunków płciowych, zaleca się zabezpieczenie za pomocą godnej zaufania metody mechanicznej. Jeżeli kobieta pragnie rozpocząć antykoncepcję hormonalną jako stałą metodę antykoncepcji, może to uczynić natychmiast po zastosowaniu produktu ellaOne, ale do kolejnego cyklu miesięczkowego powinna stosować godną zaufania metodę mechaniczną.

Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu ellaOne po podaniu wielokrotnym w tym samym cyklu miesięczkowym, dlatego też nie zaleca się wielokrotnego stosowania produktu ellaOne w tym samym cyklu miesięczkowym.

Zastosowanie antykoncepcji w przypadkach nagłych za pomocą tabletki ellaOne nie zawsze zapobiega ciąży. Brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania produktu ellaOne u kobiet, które odbyły stosunek płciowy bez zabezpieczenia więcej niż 120 godzin przed przyjęciem tabletki ellaOne. Ograniczone i nieprzekonujące dane sugerują, że skuteczność tabletki ellaOne może zostać ograniczona w przypadku zwiększenia masy ciała lub wskaźnika masy ciała (BMI) (patrz punkt 5.1). U wszystkich kobiet w przypadku odbycia stosunku płciowego bez zabezpieczenia należy niezwłocznie zastosować antykoncepcję w przypadkach nagłych, bez względu na masę ciała kobiety lub BMI. W przypadku wątpliwości, opóźnienia następnego krwawienia miesięczkowego o ponad 7 dni, nieprawidłowego krwawienia w przewidywanym czasie miesiączki lub objawów ciąży należy wykluczyć ciążę za pomocą testu ciążowego.

Jeśli po zażyciu tabletki ellaOne zostanie stwierdzona ciąża, tak samo tak jak w przypadku każdej ciąży, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży pozamacicznej. Ciąża pozamaciczna może rozwijać się mimo występowania krwawień miesięczkowych.

Po przyjęciu tabletki ellaOne krwawienie miesięczkowe może wystąpić o kilka dni wcześniej lub później niż przewidywane. U około 7% kobiet krwawienie miesięczkowe występowało o ponad 7 dni wcześniej niż spodziewane. U około 18,5% kobiet doszło do opóźnienia krwawienia miesięczkowego o ponad 7 dni, a u 4% kobiet opóźnienie wyniosło powyżej 20 dni.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego leku.

Jednoczesne stosowanie produktu ellaOne z induktorami CYP3A4 nie jest zalecane ze względu na ryzyko interakcji (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, efawirenz, fosfenytoina, newirapina, okskarbazepina, prymidon, ryfabutyna, ziele dziurawca - *Hypericum perforatum*, długotrwałe stosowanie rytonawiru).

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

##### Możliwość wpływu innych leków na działanie octanu uliprystalu

W badaniach *in vitro* wykazano, że octan uliprystalu jest metabolizowany przez CYP3A4.

##### – *Inhibitory CYP3A4*

Wyniki badań *in vivo* wskazują, że podawanie octanu uliprystalu z silnym i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 zwiększało wartości  $C_{max}$  i AUC octanu uliprystalu odpowiednio 2- i 5,9-krotnie. Jest mało prawdopodobne, aby wpływ inhibitorów CYP3A4 miał jakiegokolwiek konsekwencje kliniczne.

Inhibitor enzymu CYP3A4, rytonawir, może także powodować pobudzenie wydzielania enzymu CYP3A4 w przypadku długotrwałego stosowania. W takim przypadku rytonawir może powodować zmniejszenie stężenia octanu uliprystalu w osoczu. Jego jednoczesne stosowanie nie jest zatem zalecane (patrz punkt 4.4). Pobudzenie enzymu mija powoli i wpływ na stężenie octanu uliprystalu w osoczu może zachodzić nawet, jeśli kobieta przestała przyjmować leki pobudzające układ enzymów w okresie ostatnich 2-3 tygodni.

##### – *Leki pobudzające aktywność CYP3A4*

Wyniki badań *in vivo* pokazują, że podawanie octanu uliprystalu z silnym induktorem CYP3A4, takim jak ryfampicyna, wyraźnie zmniejsza wartości  $C_{max}$  i AUC dla octanu uliprystalu o 90% i więcej, i zmniejsza okres półtrwania octanu uliprystalu 2,2-krotnie, co odpowiada do około 10-krotnemu zmniejszeniu ekspozycji na octan uliprystalu. Jednoczesne stosowanie produktu ellaOne z induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, efawirenz, fosfenytoina, newirapina, okskarbazepina, prymidon, ryfabutyna, ziele dziurawca – *Hypericum perforatum*) może skutkować zmniejszeniem stężenia octanu uliprystalu w osoczu, czego skutkiem może być zmniejszenie skuteczności produktu ellaOne. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

##### *Produkty lecznicze wpływające na pH w żołądku*

Podawanie octanu uliprystalu (tabletki 10 mg) wraz z esomeprazolem będącym inhibitorem pompy protonowej (20 mg codziennie przez 6 dni) powodowało obniżenie  $C_{max}$  o około 65%, wydłużenie czasu  $T_{max}$  (wzrost z mediany 0,75 godziny do 1,0 godziny) oraz zwiększenie średniej wartości AUC o 13%. Nie jest znane kliniczne znaczenie tej interakcji w przypadku podania pojedynczej dawki octanu uliprystalu jako doraźnego środka antykoncepcyjnego.

##### Możliwość wpływu octanu uliprystalu na działanie innych leków

Dane *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu i jego czynny metabolit nieznacznie hamują enzymy CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4 na poziomie istotnych klinicznie stężeń. Indukcja enzymu CYP1A2 i CYP3A4 przez octan uliprystalu lub jego czynny metabolit po podaniu pojedynczej dawki są mało prawdopodobne. Dlatego też podawanie octanu uliprystalu prawdopodobnie nie wpływa na klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

##### *Substraty P-gp (P-glikoproteiny)*

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że octan uliprystalu może być inhibitorem P-gp w stężeniach istotnych klinicznie. Wyniki badań *in vivo* z użyciem feksofenadyny jako substratu P-gp

były nierozstrzygające. Jest małe prawdopodobieństwo, że działanie substratów P-gp będzie miało konsekwencje kliniczne.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Ponieważ octan uliprystalu ma wysokie powinowactwo do receptora progesteronowego, może on zakłócać działanie produktów leczniczych zawierających progestagen:

- może nastąpić osłabienie działania złożonych, a także zawierających wyłącznie progestagen hormonalnych produktów antykoncepcyjnych;
- nie zaleca się jednoczesnego stosowania octanu uliprystalu i doraźnych leków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (patrz punkt 4.4)

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Produkt ellaOne jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży i w przypadku podejrzenia ciąży (patrz punkt 4.3).

Dostępna jest bardzo ograniczona ilość danych dotyczących stanu zdrowia płodu/novorodka w przypadku narażenia ciąży na działanie octanu uliprystalu. Pomimo że nie stwierdzono wpływu teratogennego, wyniki badań na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Firma HRA Pharma prowadzi rejestr ciąż w celu monitorowania wyników ciąż u kobiet narażonych na działanie produktu ellaOne. Pacjentki i pracownicy służby zdrowia mogą zgłaszać przypadki narażenia na produkt ellaOne, kontaktując się z podmiotem odpowiedzialnym (patrz punkt 7).

#### *Karmienie piersią*

Octan uliprystalu jest wydzielany do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Nie badano wpływu na noworodki/niemowlęta. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Po przyjęciu produktu ellaOne karmienie piersią nie jest zalecane przez jeden tydzień. W tym czasie zaleca się odsysanie i odrzucanie mleka w celu stymulacji laktacji.

#### Płodność

Szybki powrót płodności jest prawdopodobny po leczeniu produktem ellaOne w celu doraźnej antykoncepcji i dlatego w celu stałego zapobiegania ciąży jak najszybciej po zastosowaniu produktu ellaOne należy kontynuować lub rozpocząć stosowanie stałej antykoncepcji. Poradę jak postępować przedstawiono w punkcie 4.4.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt ellaOne może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu: po przyjęciu tabletki ellaOne często występują zawroty głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, niezbyt często - senność i nieostre widzenie; rzadko zgłaszano zaburzenia uwagi. Pacjentkę należy poinformować, aby nie prowadziła pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwała urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli wystąpią te objawy (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych należały bóle głowy, mdłości, bóle brzucha i bolesne miesiączkowanie.

Bezpieczeństwo stosowania octanu uliprystalu oceniono u 4 718 kobiet w trakcie klinicznego programu rozwoju.

### Tabelaryzowana lista działań niepożądanych

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstotliwością.

Tabela wymienia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją narządów i częstotliwością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ).

Klasyfikacja MedDRA	Działania niepożądane (częstość występowania)		
	Często	Niezbyt często	Rzadko
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zaburzenia apetytu	
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Zaburzenia emocjonalne Niepokój Bezsenna Nadmierna ruchliwość Zmiany libido	Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy	Senność Migrena	Drżenie Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Omdlenia
Zaburzenia oka		Zaburzenia wzrokowe	Nietypowe uczucie w oku Przekrwienie oczu Światłowstręt
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Mdłości* Ból brzucha* Uczucie dyskomfortu w brzuchu Wymioty*	Biegunka Suchość w ustach Niestrawność Wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Zmiany skórne Świąd	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe Bóle pleców		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesne miesiączkowanie Bóle miednicy Wrażliwość piersi	Nadmiernie nasilone krwawienie miesiączkowe Upławy Zaburzenia miesiączkowania Krwawienie międzymiesiączkowe Zapalenie pochwy Uderzenia gorąca Zespół napięcia przedmiesiączkowego	Świąd narządów płciowych Dyspareunia Pęknięcie torbieli jajnika Bóle pochwy i sromu Skąpa i krótkotrwała miesiączka*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Dreszcze Złe samopoczucie Gorączka	Pragnienie

\* Objaw, który może być związany z ciążą (a także z możliwą ciążą pozamaciczną) i może opóźnić zdiagnozowanie ciąży, jeśli zostanie nieprawidłowo zinterpretowany jako związany z przyjęciem leku.

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu: działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu miały podobny charakter, jak w profilu bezpieczeństwa opisanym podczas programu fazy III.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U większości kobiet (74,6 %) w badaniach fazy III następne krwawienie miesięczne wystąpiło w przewidywanym czasie lub w ciągu  $\pm 7$  dni, u 6,8 % kobiet - o ponad 7 dni wcześniej niż przewidywane, a 18,5 % kobiet krwawienie to się opóźniło o ponad 7 dni. U 4 % kobiet opóźnienie było większe niż 20 dni.

Mniejszość (8,7%) kobiet zgłosiła krwawienia międzymiesiączkowe trwające średnio 2,4 dnia. W większości przypadków (88,2 %) krwawienia te były określone jako skąpe. Wśród kobiet, które przyjęły tabletkę ellaOne w badaniu fazy III, tylko 0,4% zgłosiło obfite krwawienie międzymiesiączkowe.

W badaniu fazy III 82 kobiet włączono do badania po raz kolejny, w związku z czym przyjęły one więcej niż jedną dawkę ellaOne (73 kobiet włączono dwukrotnie i 9 trzykrotnie). U tych uczestniczek nie stwierdzono różnic w wynikach dotyczących bezpieczeństwa pod względem częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych, zmian w czasie trwania i nasilenia krwawień miesięczkowych i występowania krwawień międzymiesiączkowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenia dotyczące przedawkowania octanu uliprystalu są ograniczone. Pojedyncze dawki do 200 mg były stosowane u kobiet i nie wiązały się z nimi żadne kwestie bezpieczeństwa. Tak wysokie dawki były dobrze tolerowane; jednak te kobiety miały skrócony cykl menstruacyjny (krwawienie z macicy występowało 2–3 dni wcześniej niż oczekiwane), a u niektórych kobiet czas trwania krwawienia był wydłużony, choć ilość krwi nie uległa zwiększeniu (plamienie). Nie ma antidotum i dalsze leczenie powinno być objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, doraźne środki antykoncepcyjne, kod ACT: G03AD02.

Octan uliprystalu jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego o wysokim powinowactwie wiązania do tego receptora u ludzi. Główny mechanizm działania polega na hamowaniu lub opóźnianiu owulacji. Dane farmakodynamiczne pokazują, że zażyty nawet bezpośrednio przed spodziewaną owulacją, octan uliprystalu jest w stanie opóźnić pęknięcie pęcherzyków u części kobiet.

Octan uliprystalu ma także wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego i w badaniach *in vivo*, u zwierząt obserwowano blokowanie receptorów glikokortykosteroidowych. Jednakże u ludzi po wielokrotnym podaniu dawki 10 mg na dobę nie obserwowano takiego wpływu. Lek ma minimalne powinowactwo do receptora androgenowego i nie wykazuje powinowactwa do receptora estrogenowego i mineralokortykosteroidowego u ludzi.



Wyniki dwóch niezależnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (patrz Tabela) wskazują, że skuteczność octanu uliprystalu jest równoważna ze skutecznością lewonorgestrelu u kobiet, które przyjęły produkt antykoncepcyjny stosowany w przypadkach nagłych w czasie od 0 do 72 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. Po zestawieniu danych z obu badań klinicznych za pomocą meta-analizy, ryzyko zajścia w ciążę po zażyciu octanu uliprystalu uległo znacznemu zmniejszeniu w porównaniu do lewonorgestrelu (p=0,046).

Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	Częstość ciąży (%) zażycie leku w ciągu 72 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła <sup>1</sup>		Iloraz szans [95% CI] ryzyka zajścia w ciążę, octan uliprystalu kontra lewonorgestrel <sup>1</sup>
	Octan uliprystalu	Lewonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18-1,24]
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35-1,31]
Meta-analiza	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

1 – Glasier i inni, Lancet 2010

Dwa badania kliniczne potwierdzają skuteczność produktu ellaOne zażytego do 120 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem kobiet, które zastosowały antykoncepcję w przypadkach nagłych i zażyły octan uliprystalu w czasie od 48 do 120 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, częstość ciąży wyniosła 2,1% (26/1241). Ponadto, opisane powyżej drugie porównawcze badanie kliniczne także dostarcza danych dotyczących 100 kobiet, które zażyły octan uliprystalu od 72 do 120 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, które nie zaszły w ciążę.

Ograniczone i nieprzekonujące dane z badań klinicznych sugerują możliwy trend zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej octanu uliprystalu w przypadku wysokiej masy ciała lub BMI (patrz punkt 4.4). Przedstawiona poniżej metaanaliza nie obejmuje kobiet, które odbyły kolejne stosunki płciowe bez zabezpieczenia.

Tabela 1: metaanaliza czterech badań klinicznych przeprowadzonych przy użyciu octanu uliprystalu

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Niedowaga 0-18,5</b>	<b>Waga normalna 18,5-25</b>	<b>Nadwaga 25-30</b>	<b>Otyłość 30-</b>
<b>Łączna ilość</b>	128	1866	699	467
<b>Liczba ciąż</b>	0	23	9	12
<b>Współczynnik zajścia w ciążę</b>	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
<b>Przedział ufności</b>	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 30 mg octan uliprystalu jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu wynoszące  $176 \pm 89$  ng/ml po około 1 godz. (0,5 do 2 godz.) po połknięciu, przy  $AUC_{0-\infty}$   $556 \pm 260$  ng godz./ml.

Przyjęcie octanu uliprystalu z wysokotłuszczowym śniadaniem doprowadziło do około 45% obniżenia  $C_{max}$ , wydłużenia czasu  $T_{max}$  (ze średnio 0,75 godz. do 3 godz.) i do 25% podwyższenia średniego  $AUC_{0-\infty}$  w porównaniu z podaniem na czczo. Podobne wyniki uzyskano dla aktywnego metabolitu mono-odmetylowanego.

### Dystrybucja

Octan uliprystalu w wysokim stopniu wiąże się (>98%) z białkami osocza, takimi jak albuminy, alfa-1 kwaśne glikoproteiny i lipoproteiny o dużej gęstości.

Octan uliprystalu jest związkiem lipofilowym i ulega dystrybucji w mleku ludzkim ze średnim wydzieleniem dziennym 13,35 µg [0–24 godzin], 2,16 µg [24–48 godzin], 1,06 µg [48–72 godzin], 0,58 µg [72–96 godzin] oraz 0,31 µg [96–120 godzin].

### Metabolizm/eliminacja

Octan uliprystalu ulega intensywnemu metabolizmowi do metabolitów: mono-odmetylowanego, di-odmetylowanego i hydroksylowanego. Metabolit mono-odmetylowany jest substancją farmakologicznie czynną. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że te procesy zachodzą głównie za pośrednictwem układu enzymatycznego CYP3A4 i w małym stopniu CYP1A2 i CYP2A6. Okres półtrwania octanu uliprystalu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 30 mg wynosi  $32,4 \pm 6,3$  godz., ze średnim klirensiem po podaniu doustnym (CL/F) wynoszącym  $76,8 \pm 64,0$  l/godz.

### Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych octanu uliprystalu z udziałem kobiet z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Większość wyników badań toksyczności miała związek z mechanizmem działania leku jako modulatora receptorów progesteronowego i glikokortykoidowego o aktywności antyprogesteronowej obserwowanej podczas narażenia na dawki zbliżone do dawek terapeutycznych.

Dane dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające z powodu braku danych farmakokinetycznych u ludzi i zwierząt. Z powodu mechanizmu działania octan uliprystalu ma wpływ embrioletalny u szczurów, królików (w powtarzanych dawkach powyżej 1 mg/kg) i małp.

Bezpieczeństwo dla zarodków ludzkich jest nieznane. Podczas stosowania dawek wystarczająco małych, aby utrzymać ciążę u zwierząt, nie obserwowano wpływu teratogenego.

Badania dotyczące działania rakotwórczego (u szczurów i myszy) wykazały, że octan uliprystalu nie ma działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Powidon K30  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister aluminiowy PVC-PE-PVDC zawierający 1 tabletkę.

Opakowanie kartonowe zawierające 1 blister z 1 tabletką.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Laboratoire HRA Pharma  
15, rue Béranger  
F-75003 Paryż  
Francja

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/522/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2014

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

### **Cenexi**

17 Rue de Pontoise  
FR-95520 Osny  
Francja

lub

### **León Farma SA**

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

lub

### **Delpharm Lille S.A.S.**

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO KARTONOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ellaOne 30 mg tabletki  
Octan uliprystalu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna tabletki zawiera 30 mg octanu uliprystalu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

Szczegółowe informacje zawarte są w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 tabletki

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.  
Przechowywać w temperaturze 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Blister przechowywać w kartonowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
F-75003 Paryż  
Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/522/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ellaOne

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER AL**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ellaOne 30 mg tabletki  
Octan uliprystalu

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

HRA Pharma

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **ellaOne 30 mg tabletki**

Octan uliprystalu

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta..**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić nawet, jeśli problem jest taki sam.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pracownikowi służby zdrowia lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek ellaOne i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ellaOne
3. Jak stosować lek ellaOne
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ellaOne
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek ellaOne i w jakim celu się go stosuje**

ellaOne jest doustnym produktem antykoncepcyjnym do stosowania w przypadkach nagłych, co oznacza, że może być stosowany w celu zapobieżenia ciąży po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła, na przykład:

- jeśli doszło do pęknięcia, zsunęcia się lub wypadnięcia prezerwatywy u któregoś z partnerów lub w przypadku, gdy zapomniano ją zastosować;
- jeśli stale stosowana tabletki antykoncepcyjna nie została przyjęta w odpowiednim czasie (należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania danego produktu antykoncepcyjnego).

ellaOne można stosować do 120 godzin (5 dni) po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła.

ellaOne wpływa na aktywność naturalnego hormonu, progesteronu. Uważa się, że lek działa poprzez zatrzymanie uwalniania komórki jajowej przez jajniki. Tabletki ellaOne nie zawsze jest skuteczna: na 100 kobiet, które zażyją ellaOne do 5 dni po stosunku płciowym bez zabezpieczenia, w przybliżeniu dwie zajdą w ciążę.

Leku ellaOne nie należy stosować jako stałej metody antykoncepcyjnej.

### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ellaOne**

#### **Kiedy nie stosować leku ellaOne**

- w przypadku ciąży lub podejrzenia ciąży;
- jeśli u pacjentki stwierdzono uczulenie na octan uliprystalu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Antykoncepcja w przypadkach nagłych jest zastępczą metodą zapobiegania ciąży i może być stosowana jedynie sporadycznie. Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku ellaOne stosowanego wielokrotnie, dlatego też nie zaleca się przyjmowania więcej niż jednej tabletki ellaOne w ciągu tego samego cyklu miesięczkowego. Lekarz lub pracownik służby zdrowia może udzielić informacji na temat właściwych długoterminowych metod antykoncepcji.

W przypadku chorób wątroby należy powiadomić lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceutę. Nie zaleca się stosowania leku ellaOne w przypadku zaawansowanych chorób wątroby.

W przypadku występowania ciężkiej astmy należy powiadomić o tym lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceutę.

Po zażyciu tabletki ellaOne, przed kolejnym stosunkiem należy zastosować godną zaufania mechaniczną metodę antykoncepcyjną np. prezerwatywę. Tabletki ellaOne nie zadziała w przypadku odbycia kolejnego stosunku płciowego bez zabezpieczenia.

Po zastosowaniu leku ellaOne można rozpocząć w tym samym cyklu stosowanie antykoncepcji hormonalnej takiej jak tabletki antykoncepcyjne, ale do kolejnego miesiączkowania należy stosować godną zaufania metodę mechaniczną taką jak prezerwatywy.

W przypadku stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (np. tabletek antykoncepcyjnych) można dalej kontynuować ich stosowanie bezpośrednio po zażyciu tabletki ellaOne, lecz do czasu rozpoczęcia następnej miesiączki należy stosować godną zaufania mechaniczną metodę antykoncepcyjną, taką jak prezerwatywa (patrz „Inne leki i ellaOne”).

Po przyjęciu tabletki ellaOne u większości kobiet miesiączka występuje w przewidywanym czasie. Jednak u niektórych kobiet może dojść do jej opóźnienia lub przyspieszenia (patrz punkt „Możliwe działania niepożądane”). U wszystkich kobiet należy zastosować niezwłocznie antykoncepcję w przypadkach nagłych po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia. Istnieją dowody, że tabletki ellaOne może być mniej skuteczna w przypadku wzrostu masy ciała lub wskaźnika masy ciała (BMI), jednak dane te są ograniczone i nieprzekonujące. Z tego względu tabletki ellaOne są nadal zalecane dla wszystkich kobiet, bez względu na ich masę lub BMI.

Zaleca się konsultację z lekarzem w przypadku wątpliwości lub jakichkolwiek problemów związanych ze stosowaniem antykoncepcji w przypadkach nagłych. Jeśli miesiączka spóźnia się o ponad 7 dni lub jest nietypowo skąpa lub nietypowo obfita, albo jeśli wystąpią objawy, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty lub bóle piersi, oraz w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę, należy wykonać test ciążowy, aby upewnić się, że nie doszło do zapłodnienia.

Jeśli po przyjęciu tabletki ellaOne stwierdzi się ciążę, należy powiadomić o tym lekarza. Lekarz sprawdzi, czy ciąża nie jest pozamaciczna (tzn. nie rozwija się poza macicą). Jest to szczególnie ważne, jeśli po przyjęciu tabletki ellaOne wystąpi ostry ból brzucha lub krwawienie oraz w przypadku kobiet, u których w przeszłości stwierdzono ciążę pozamaciczną, a także które przeszły zabieg chirurgiczny na jajowodzie lub długotrwałe (przewlekłe) zakażenie narządów płciowych (zapalenie narządów miednicy).

W przypadku obaw związanych z chorobami przenoszonymi drogą płciową: tabletki ellaOne nie zabezpiecza przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) lub innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową (takimi jak: chłamydioza, opryszczka narządów płciowych, kłykciny kończyste, rzeżączka, wirusowe zapalenie wątroby typu B i kiła). Przed wystąpieniem tych chorób zabezpiecza wyłącznie prezerwatywa. W przypadku obaw należy skonsultować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.

## **Inne leki i ellaOne**

Należy powiedzieć lekarzowi, pracownikowi służby zdrowia lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach.

Sz szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z leków wymienionych poniżej:

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, fosfenytoina, fenobarbital, prymidon, karbamazepina, okskarbazepina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (rytonawir, efawirenz, newirapina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych (np. ryfampicyna, ryfabutyna);
- produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane w depresji i lęku;

ellaOne może również zmniejszać skuteczność regularnie stosowanych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. W związku z tym, do rozpoczęcia następnej miesiączki należy stosować godną zaufania mechaniczną metodę antykoncepcji, taką jak prezerwatywa.

Leku ellaOne nie należy przyjmować z doraźnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel.

## **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

### Ciąża

Nie należy przyjmować leku ellaOne w ciąży. Stosowanie leku ellaOne w ciąży może mieć niekorzystny wpływ na jej przebieg. W przypadku wątpliwości co do istnienia ciąży należy wykonać test ciążowy (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

W przypadku zajścia w ciążę po przyjęciu tego leku należy powiadomić lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceutę.

### Kobiety karmiące piersią

Nie należy karmić piersią dziecka przez jeden tydzień od zastosowania leku ellaOne. W tym czasie zaleca się odsysać i wyrzucać mleko w celu stymulowania i utrzymania laktacji.

### Płodność

Po zastosowaniu leku ellaOne owulacja może powrócić w tym samym cyklu miesięczkowym. Dlatego ważne jest stosowanie godnej zaufania antykoncepcji — dodatkowe informacje, patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Po przyjęciu tabletki ellaOne u niektórych kobiet występują zawroty głowy, senność, nieostre widzenie i (lub) zaburzenia uwagi (patrz punkt „Możliwe działania niepożądane”): jeśli wystąpią te objawy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **Lek ellaOne zawiera laktozę**

Jeśli w przeszłości rozpoznano nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem leku należy skonsultować się z lekarzem.

## **3. Jak stosować lek ellaOne**

Lek ten należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceuty. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem, pracownikiem służby zdrowia lub farmaceutą.

- Należy przyjąć jedną tabletkę doustnie jak najwcześniej i nie później niż po 120 godzinach (5 dniach) od momentu odbycia stosunku płciowego bez zabezpieczenia lub w *przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcyjna zawiodła*. Nie należy opóźniać przyjęcia leku.
- Lek ellaOne można przyjąć przed posiłkiem, z posiłkiem lub po posiłku.
- Lek ellaOne można przyjąć w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego.
- W przypadku występowania wymiotów w ciągu 3 godzin od zażycia tabletki ellaOne należy zgłosić się do lekarza lub pracownika służby zdrowia, który przepisze następną tabletkę.
- Jeśli po zażyciu tabletki ellaOne dojdzie do ciąży, ważne jest, aby powiadomić lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceutę (w celu uzyskania szczegółowych informacji patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

#### **Zażycie większej niż zalecana dawki leku ellaOne**

Brak zgłoszeń dotyczących ciężkich, szkodliwych skutków po jednoczesnym przyjęciu kilku dawek leku. Mimo to w razie przypadkowego zażycia więcej niż jednej tabletki należy skonsultować się z lekarzem, pracownikiem służby zdrowia lub farmaceutą.

W przypadku wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, pracownika służby zdrowia lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 pacjentów na 100):

- mdłości, ból brzucha, uczucie dyskomfortu w brzuchu, wymioty;
- ból głowy, zawroty głowy; bolesne miesiączkowanie, bóle miednicy, wrażliwość piersi;
- zmęczenie;
- wahania nastroju;
- bóle mięśni, bóle pleców.

Niezbyt częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- biegunka, suchość w ustach, zgaga, gazy jelitowe;
- nietypowe krwawienie z pochwy i zaburzenia miesiączkowania (obfite lub przedłużające się krwawienie miesiączkowe, zespół napięcia przedmiesiączkowego);
- zapalenie pochwy, upławy;
- uderzenia gorąca;
- grypa, gorączka, dreszcze;
- mdłości;
- zaburzenia apetytu, zaburzenia emocjonalne, niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu, senność, zmiany libido;
- trądzik, zmiany skórne, świąd;
- migrena;
- zaburzenia wzrokowe.

Rzadkie działania niepożądane (występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- świąd narządów płciowych, ból podczas stosunku płciowego, pęknięcie uprzednio obecnej



- torbieli jajnika, bóle narządów płciowych; nietypowe niewielkie krwawienie miesięczne;
- zaburzenia uwagi, zawroty głowy, drżenie, dezorientacja, zaburzenia smaku, omdlenia;
- nietypowe uczucie w oku, przekrwienie oczu, światłowstręt;
- pragnienie;
- suchość w gardle;
- pokrzywka;

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub innemu pracownikowi służby zdrowia. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ellaOne**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i blistrze po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ellaOne**

- Substancją czynną jest octan uliprystalu. Jedna tabletkę zawiera 30 miligramów octanu uliprystalu.
- Inne składniki to: laktoza, powidon k30, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian.

### **Jak wygląda lek ellaOne i co zawiera opakowanie**

ellaOne to biała lub prawie biała tabletkę o zaokrąglonych brzegach z wytłoczonym napisem „ella” po obu stronach.

Lek ellaOne jest dostępny w kartoniku zawierającym 1 tabletkę w blistrze.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Laboratoire HRA Pharma  
15, rue Béranger  
F-75003 Paryż  
Francja  
E-mail: info-ella@hra-pharma.com

### **Wytwórca**

**Cenexi**  
17, rue de Pontoise

F-95520 Osny  
Francja

lub

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: + 371-(0)67840082

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

HRA Pharma UK & Ireland Limited  
Tel: 0800 917 9548

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: XX/XXXX**

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel lub octan uliprystalu stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej**

Postkoitalne (doraźne) środki antykoncepcyjne można stosować w celu zapobiegania nieplanowanej ciąży po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. Postkoitalne środki antykoncepcyjne można podzielić na środki zawierające lewonorgestrel (LNG) lub octan uliprystalu (UPA). Środki te działają przez zahamowanie lub opóźnienie owulacji.

Antykoncepcja postkoitalna jest metodą stosowaną sporadycznie, o wiele mniej skuteczną w porównaniu z większością produktów antykoncepcyjnych stosowanych regularnie, np. dwuskładnikowymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, tabletkami zawierającymi tylko gestagen oraz różnymi metodami o długotrwałym działaniu, takimi jak wkładki wewnątrzmaciczne i implanty.

W dniu 16 stycznia 2014 r. szwedzka agencja przekazała powiadomienie o procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczące wszystkich postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG lub UPA, zwracając się do CHMP z prośbą o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane. Zwrócono się do CHMP o ocenę, czy masa ciała i/lub wskaźnik masy ciała (BMI) kobiet wpływa na skuteczność postkoitalnych środków antykoncepcyjnych.

CHMP dokonał przeglądu wszystkich danych uzyskanych z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, na temat skuteczności produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej, w szczególności w odniesieniu do dużej masy ciała/BMI kobiet.

#### **Lewonorgestrel (LNG)**

LNG to syntetyczny progestagen. W antykoncepcji postkoitalnej należy przyjąć jedną tabletkę 1,5 mg LNG lub dwie tabletki 0,75 mg LNG jednocześnie. Produkty takie są wskazane do stosowania w antykoncepcji postkoitalnej w ciągu 72 godzin (3 dób) od stosunku płciowego, w którym nie użyto zabezpieczenia lub w którym zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. Zostały zatwierdzone w ponad 100 krajach na całym świecie i są stosowane od ponad 30 lat.

W opublikowanym piśmiennictwie dostępnych jest osiem istotnych badań z zastosowaniem postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG.

Wśród dostarczonych danych uwzględniono wyniki analizy trzech badań przeprowadzonych przez WHO (Von Hertzen i wsp., 1998<sup>1</sup> i 2002<sup>2</sup>; Dada i wsp., 2010<sup>3</sup>), a także wyniki analizy dwóch innych badań (Creinin i wsp., 2006<sup>4</sup>; Glasier i wsp., 2010<sup>5</sup>).

Pozostałe badania zostały przedstawione w postaci opublikowanego piśmiennictwa.

Obecnie dostępne są ograniczone i niejednoznaczne dane z badań klinicznych, w których oceniano wpływ dużej masy ciała/BMI na skuteczność środków antykoncepcyjnych. Metaanaliza wyników

- 
- 1 von Hertzen H i wsp. 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 i wsp. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1803-10
  - 3 Dada OA i wsp. 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 i wsp. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97.
  - 5 Glasier A i wsp. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555-62.

trzech badań przeprowadzonych przez WHO, głównie z udziałem afrykańskich i azjatyckich kobiet, nie wykazała zmniejszenia skuteczności wraz ze zwiększeniem masy ciała/BMI (Tabela 1). Natomiast w dwóch badaniach porównawczych z udziałem głównie kobiet rasy białej Creinin i wsp. (2006) oraz Glasier i wsp. (2010) zaobserwowali zmniejszenie skuteczności środków antykoncepcyjnych wraz ze zwiększeniem masy ciała lub BMI (Tabela 2). W obu metaanalizach pominięto przypadki, w których środki przyjęto później niż po 72 godzinach od stosunku płciowego bez zabezpieczenia (tj. zastosowano LNG niezgodnie z zaleceniami) lub w których kobiety odbywały kolejne stosunki płciowe bez zabezpieczenia.

**Tabela 1:** Metaanaliza obejmująca trzy badania przeprowadzone przez WHO (Von Hertzen i wsp., 1998 i 2002; Dada i wsp., 2010)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Niedowaga 0–18,5	Waga prawidłowa 18,5–25	Nadwaga 25–30	Otyłość ≥30
Liczba ogółem	600	3952	1051	256
Liczba ciąż	11	39	6	3
Częstość wystąpienia ciąży	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Przedział ufności	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

**Tabela 2:** Metaanaliza obejmująca badania autorstwa Creinin i wsp., 2006 oraz Glasier i wsp., 2010

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Niedowaga 0–18,5	Waga prawidłowa 18,5–25	Nadwaga 25–30	Otyłość ≥30
Liczba ogółem	64	933	339	212
Liczba ciąż	1	9	8	11
Częstość wystąpienia ciąży	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Przedział ufności	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Dane są obecnie zbyt ograniczone i w związku z tym niewystarczająco dokładne, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski, czy zwiększenie masy ciała i BMI negatywnie wpływa na skuteczność omawianych środków, np. wśród osób otyłych (BMI ≥30) w pierwszej analizie zgłoszono trzy ciąże, a w drugiej – jedenaście. Nie wiadomo, jakie może być wyjaśnienie sprzecznych wyników w obu metaanalizach. Podsumowując, bieżące dane uznaje się za niewystarczająco wiarygodne do utrzymania obecnych zaleceń dotyczących zmniejszonej skuteczności środków u kobiet o masie ciała powyżej 75 kg oraz braku skuteczności u kobiet o masie ciała powyżej 80 kg, jak jest to obecnie uwzględnione w informacji o produkcie w przypadku jednego z produktów leczniczych stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej zawierających LNG (Norlevo).

Na płodność kobiety i możliwość zapobieżenia ciąży za pomocą postkoitalnych środków antykoncepcyjnych wpływa wiele różnych czynników, np. czas, w jakim przyjęto środek po odbyciu stosunku płciowego, prawdopodobieństwo zapłodnienia, kolejne stosunki płciowe bez zabezpieczenia, wiek, pochodzenie etniczne, przebyte zakażenia dróg rodnych, męska płodność itp. Ma to odzwierciedlenie w szerokim zakresie danych szacunkowych dotyczących przypadków zapobiegnięcia ciąży w różnych badaniach. W związku z tym, nawet jeżeli dane z niektórych badań sugerują mniejszą zdolność postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG do

zapobiegania ciąży u kobiet o większej masie ciała/BMI, jest to tylko jeden z czynników wpływających na ich działanie i trudno jest określić taki punkt odcięcia dla masy ciała/BMI, przy których środki nie działają.

Ogólnie w odniesieniu do postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG stwierdzono, że dostępne są ograniczone dane na temat wpływu dużej masy ciała/BMI na skuteczność środków antykoncepcyjnych.

CHMP zaproponował dodanie ostrzeżenia w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) jako właściwego rutynowego działania służącego zminimalizowaniu ryzyka, uwzględniającego istnienie ograniczonych i niejednoznacznych danych dotyczących możliwej zmniejszonej skuteczności u kobiet o dużej masie ciała/BMI. Ponadto dane z dwóch wspomnianych metaanaliz powinny zostać uwzględnione w punkcie 5.1 ChPL. Informacje te powinny zostać uwzględnione również w ulotce dla pacjenta. Ponadto, ponieważ ograniczona ilość dostępnych danych nie daje pewności co do zasadności wniosku, iż działanie antykoncepcyjne środków jest zmniejszone u kobiet o dużej masie ciała, na obecnym etapie nie zaleca się dostosowania dawki. Należy usunąć wszelkie informacje odnoszące się do działania środków w związku z masą ciała, które są już zawarte w punkcie 4.2 ChPL.

### **Octan uliprystalu (UPA)**

Octan uliprystalu (UPA) (30 mg) (ellaOne) jest doustnym syntetycznym modulatorem receptora progesteronowego, który działa za pośrednictwem wiązania o wysokim powinowactwie do ludzkiego receptora progesteronowego. Produkt jest wskazany do stosowania w antykoncepcji postkoitalnej w ciągu 120 godzin (5 dób) po odbyciu stosunku płciowego lub gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. UPA został zatwierdzony w 73 krajach na całym świecie i jest w obrocie od pięciu lat.

Dane wykorzystane w analizie dotyczącej działania UPA w zależności od masy ciała/BMI częściowo opierają się na tych samych, wspomnianych wyżej, dwóch badaniach dotyczących LNG oraz na innym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), a także na badaniu prowadzonym metodą próby otwartej (HRA2914-509). Przeprowadzono podobne analizy. W grupie osób przyjmujących UPA odnotowano trend dla zwiększenia liczby ciąż wraz ze zwiększeniem masy ciała lub BMI. Jednak analizy opierają się na niewielkiej liczbie kobiet, szczególnie w kategoriach największej masy ciała/BMI. Wynikają z tego bardzo szerokie i pokrywające się granice 95% przedziałów ufności.

Podczas gdy analizy danych pochodzących z trzech randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których 2098 kobiet przyjmowało UPA, wskazują na niewielki wpływ masy ciała lub BMI na częstość występowania ciąży, badanie prowadzone metodą próby otwartej (n = 1241) takiego wpływu nie wykazało. Z danych tych wynika zasadniczy brak wyraźnego wskazania na występowanie wpływu masy ciała lub BMI na skuteczność środka, w szczególności wśród kobiet z nadwagą lub otyłością.

Dane są obecnie zbyt ograniczone i w związku z tym niewystarczająco dokładne, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski, czy zwiększenie masy ciała i BMI negatywnie wpływa na skuteczność środka.

Tabela 3: Metaanaliza obejmująca cztery badania kliniczne prowadzonych z użyciem UPA

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Niedowaga 0–18,5	Waga prawidłowa 18,5–25	Nadwaga 25–30	Otyłość 30–
<b>Liczba ogółem</b>	128	1866	699	467
<b>Liczba cięż</b>	0	23	9	12
<b>Częstość wystąpienia ciąży</b>	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
<b>95% przedział ufności</b>	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

CHMP stwierdził, że ostrzeżenie w punkcie 4.4 ChPL jest odpowiednie do wskazania, iż dane dotyczące możliwej zmniejszonej skuteczności u kobiet o dużej masie ciała/BMI są ograniczone i niejednoznaczne oraz że u wszystkich kobiet antykoncepcję postkoitalną należy zastosować możliwie najwcześniej po odbytym stosunku płciowym bez zabezpieczenia, bez względu na masę ciała lub BMI kobiety. Ponadto dane z metaanalizy powinny zostać przedstawione w punkcie 5.1 ChPL.

Informacje zawarte w ChPL powinny zostać uwzględnione również w ulotce dla pacjenta.

Ponadto CHMP jest zdania, że przeprowadzenie badania parametrów farmakodynamicznych/farmakokinetycznych (PD/PK) może dostarczyć pewnych informacji, które mogą pomóc dokładniej określić ryzyko zmniejszenia skuteczności u kobiet o dużej masie ciała/BMI i zahamowania owulacji. Biorąc pod uwagę potrzebę dokładniejszego określenia tego ryzyka, podmiotom odpowiedzialnym zaleca się zbadanie działania farmakodynamicznego (hamowania owulacji) LNG u otyłych kobiet w przyszłości.

### Wniosek ogólny

W przypadku postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG ogólnie stwierdzono, że są dostępne ograniczone dane na temat wpływu dużej masy ciała/wysokiego BMI na skuteczność środków antykoncepcyjnych. W trzech wspomnianych badaniach przeprowadzonych przez WHO (Von Hertzen i wsp., 1998 i 2002; Dada i wsp., 2010) nie odnotowano trendu dla zmniejszonej skuteczności przy zwiększeniu masy ciała/BMI, natomiast w dwóch innych badaniach (Creinin i wsp., 2006 i Glasier i wsp., 2010) odnotowano zmniejszoną skuteczność środków antykoncepcyjnych przy zwiększeniu masy ciała lub BMI. Z obu metaanaliz wyłączono przypadki przyjęcia postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG niezgodne z zaleceniami, np. przyjęcie później niż po 72 godzinach po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia, oraz przypadki, w których kobiety odbywały kolejne stosunki płciowe bez zabezpieczenia.

W przypadku postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających UPA (ellaOne) stwierdzono, że ograniczone i niejednoznaczne dane sugerują, iż skuteczność UPA może zmniejszać się wraz ze zwiększeniem masy ciała u kobiet. Ponadto u wszystkich kobiet antykoncepcja postkoitalna powinna być zastosowana możliwie najwcześniej po odbytym stosunku płciowym bez zabezpieczenia.

### Stosunek korzyści do ryzyka

Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA w antykoncepcji postkoitalnej jest w dalszym ciągu korzystny dla wszystkich kobiet



bez względu na masę ciała/BMI pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ostrzeżeń i zmian w informacji o produkcie.

### **Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich danych uzyskanych z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, na temat skuteczności produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej, w szczególności w odniesieniu do możliwego wpływu dużej masy ciała/BMI kobiet;
- CHMP stwierdził, że dostępne dane są ograniczone i nie uzasadniają ostatecznego wniosku, iż zwiększenie masy ciała powoduje zmniejszenie skuteczności produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej. Dostępne dane powinny zostać zawarte w informacji o produkcie, ale na obecnym etapie nie zaleca się ograniczenia stosowania na podstawie masy ciała/BMI;
- Komitet uznał, że po uwzględnieniu obecnie dostępnych danych stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA w antykoncepcji postkoitalnej jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie. W szczególności ograniczone lecz niejednoznaczne dane sugerują, że skuteczność tych produktów leczniczych może się zmniejszyć wraz ze zwiększeniem masy ciała u kobiet.

W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA w antykoncepcji postkoitalnej jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ostrzeżeń i zmian w informacji o produkcie.