

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ellaOne 30 mg compressa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di ulipristal acetato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 237 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa rotonda ricurva di colore bianco marmo di 9 mm di diametro, con "ella" impresso su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccettivo d'emergenza da assumersi entro 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento consiste in una compressa da prendere per via orale quanto prima possibile e comunque non oltre 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di un altro metodo contraccettivo.

La compressa può essere assunta in qualsiasi momento durante il ciclo mestruale.

In caso di vomito entro 3 ore dall'assunzione della compressa, si deve assumere una seconda compressa.

In caso di ritardo delle mestruazioni o in presenza di sintomi di gravidanza, prima della somministrazione della compressa si deve escludere l'esistenza di una gravidanza.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose.

Insufficienza epatica

In assenza di studi specifici, non è possibile dare raccomandazioni alternative per quanto riguarda la dose di ulipristal acetato.

Insufficienza epatica grave

In assenza di studi specifici, l'uso di ulipristal acetato non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ulipristal acetato nei bambini di età prepuberale nell'indicazione della contraccezione di emergenza.

Adolescenti:

Ulipristal acetato per la contraccezione di emergenza è adatto a qualsiasi donna in età fertile, comprese le adolescenti. Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia rispetto alle donne adulte di almeno 18 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ellaOne è destinato esclusivamente all'uso occasionale. ellaOne non deve mai sostituire l'uso di un metodo anticoncezionale regolare. In ogni caso si deve consigliare alle donne il ricorso a un metodo contraccettivo regolare.

Ulipristal acetato non è destinato all'uso in gravidanza e non deve essere assunto da donne in gravidanza effettiva o sospetta. In ogni caso, esso non interrompe una gravidanza esistente (vedere paragrafo 4.6).

ellaOne non previene la gravidanza in tutti i casi

In caso di ritardo di oltre 7 giorni nella comparsa delle successive mestruazioni, se il sanguinamento delle mestruazioni attese è anomalo o se ci sono sintomi che indicano una gravidanza o in caso di dubbio, si deve eseguire un test di gravidanza. Come in ogni gravidanza, la possibilità di una gravidanza extrauterina deve essere considerata. E' importante sapere che la presenza di sanguinamento uterino non esclude la possibilità di una gravidanza extrauterina. Le donne che iniziano una gravidanza dopo aver assunto ulipristal acetato devono contattare il medico (vedere paragrafo 4.6).

Ulipristal acetato inibisce o ritarda l'ovulazione (vedere paragrafo 5.1). Se l'ovulazione si è già verificata, non è più efficace. Poiché non è possibile prevedere il momento dell'ovulazione, la compressa deve essere assunta quanto prima dopo un rapporto sessuale non protetto.

Non vi sono dati disponibili sull'efficacia di ulipristal acetato assunto più di 120 ore (5 giorni) dopo un rapporto non protetto.

Dati limitati e non conclusivi suggeriscono che ellaOne può risultare meno efficace con l'aumento del peso corporeo o dell'indice di massa corporea (BMI) (vedere paragrafo 5.1). In tutte le donne, la contraccezione di emergenza deve essere assunta non appena possibile dopo un rapporto non protetto, a prescindere dal peso corporeo o dal BMI.

Dopo l'assunzione della compressa, le mestruazioni possono presentarsi in anticipo o in ritardo di alcuni giorni rispetto al previsto. Nel 7% circa delle donne, le mestruazioni si sono presentate con un anticipo di oltre 7 giorni rispetto alla data attesa. Nel 18,5% delle donne si è registrato un ritardo di più di 7 giorni, mentre nel 4% delle pazienti il ritardo ha superato i 20 giorni.

L'assunzione di ulipristal acetato in concomitanza con un contraccettivo di emergenza contenente levonorgestrel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Contracezione dopo l'assunzione di ellaOne

Ulipristal acetato è un contraccettivo di emergenza che riduce il rischio di gravidanza dopo un rapporto non protetto, ma non conferisce protezione contraccettiva ai rapporti successivi, per cui dopo l'uso della contraccezione di emergenza si deve consigliare alle donne l'uso di un metodo di barriera affidabile fino alle mestruazioni successive.

Anche se l'uso continuo di un contraccettivo ormonale regolare non è controindicato in caso di assunzione di ulipristal acetato per la contraccezione di emergenza, ellaOne può ridurne l'efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.5). Di conseguenza, se una paziente desidera iniziare o proseguire l'uso di un contraccettivo ormonale, potrà farlo dopo l'assunzione di ellaOne, ad ogni modo si deve consigliare alle donne l'uso di un metodo contraccettivo di barriera affidabile fino alla comparsa delle mestruazioni successive.

Popolazioni speciali

L'uso concomitante di ellaOne con farmaci induttori di CYP3A4 non è raccomandato a causa della loro interazione (ad es. barbiturici (compresi primidone e fenobarbital), fenitoina, fosfenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, medicinali di origine vegetale contenenti *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni), rifampicina, rifabutina, griseofulvina, efavirenz, nevirapina e l'uso a lungo termine di ritonavir).

L'uso di ellaOne in donne con asma grave in trattamento con glucocorticoidi per via orale non è raccomandato.

Questo medicinale contiene lattosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale capacità da parte di altri farmaci di interferire con ulipristal acetato

Ulipristal acetato è metabolizzato da CYP3A4 *in vitro*.

- Induttori di CYP3A4

I risultati *in vivo* mostrano che la somministrazione di ulipristal acetato con un induttore forte di CYP3A4 come la rifampicina riduce notevolmente C_{max} e AUC di ulipristal acetato di almeno il 90% e diminuisce l'emivita di ulipristal acetato di 2,2 volte, con una corrispondente riduzione dell'esposizione a ulipristal acetato di circa 10 volte. Per questo l'uso concomitante di ellaOne con induttori di CYP3A4 (ad es. barbiturici (compresi primidone e fenobarbital), fenitoina, fosfenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, medicinali di origine vegetale contenenti *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni), rifampicina, rifabutina, griseofulvina, efavirenz e nevirapina) riduce le concentrazioni plasmatiche di ulipristal acetato, con una conseguente possibile riduzione dell'efficacia di ellaOne. Per le donne che hanno usato nelle ultime 4 settimane medicinali che si comportano da induttori enzimatici, ellaOne non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4) e deve essere considerato l'uso di una contraccezione di emergenza non ormonale (ovvero spirale intrauterina in rame, Cu-IUD).

- Inibitori di CYP3A4

Risultati *in vivo* hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di ulipristal acetato con un inibitore potente e un inibitore moderato di CYP3A4 aumenta C_{max} e AUC di ulipristal

acetato fino ad un massimo di 2 e 5,9 volte, rispettivamente. È improbabile che gli effetti degli inibitori di CYP3A4 abbiano conseguenze cliniche.

L'inibitore di CYP3A4 ritonavir può avere anche un effetto di induzione su CYP3A4 se viene usato per un periodo prolungato. In tali casi, ritonavir potrebbe ridurre le concentrazioni plasmatiche di ulipristal acetato. L'uso concomitante di questi medicinali non è quindi raccomandato (vedere paragrafo 4.4). L'induzione dell'enzima si esaurisce lentamente e gli effetti sulla concentrazione plasmatica di ulipristal acetato possono manifestarsi anche se la donna ha smesso di assumere un induttore dell'enzima nelle ultime 4 settimane.

Medicinali che influiscono sul pH gastrico

La somministrazione concomitante di ulipristal acetato (compressa da 10 mg) con l'inibitore della pompa protonica esomeprazolo (20 mg al giorno per 6 giorni) ha determinato una riduzione media della C_{max} di circa il 65%, un ritardo del T_{max} (da una mediana di 0,75 ore a 1,0 ore) e un aumento dell'area sotto la curva (AUC) media del 13%. La rilevanza clinica di questa interazione per la somministrazione di una dose singola di ulipristal acetato come contraccezione d'emergenza non è nota.

Potenziale capacità da parte di ulipristal acetato di interferire con altri medicinali

Contraccettivi ormonali

Poiché ulipristal acetato si lega con grande affinità al recettore del progesterone, può interferire con l'azione di medicinali contenenti progestinici.

- L'azione anticoncezionale di contraccettivi ormonali combinati e di contraccettivi a base di soli progestinici può risultare ridotta.
- L'uso concomitante di ulipristal acetato e di un metodo contraccettivo d'emergenza contenente levonorgestrel non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non inibiscono significativamente CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Dopo la somministrazione di una dose singola, è improbabile che si verifichi l'induzione di CYP1A2 e CYP3A4 da parte di ulipristal acetato o del suo metabolita attivo. È dunque improbabile che la somministrazione di ulipristal acetato alteri la clearance di prodotti medicinali metabolizzati da questi enzimi.

Substrati della P-glicoproteina (P-gp)

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato potrebbe essere un inibitore della P-gp a concentrazioni clinicamente rilevanti. I risultati *in vivo* con il substrato della P-gp fexofenadina non hanno fornito risultati definitivi. È improbabile che gli effetti dei substrati della P-gp possano avere conseguenze cliniche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ellaOne non è destinato all'uso durante la gravidanza e non deve essere assunto da donne in gravidanza effettiva o sospetta (vedere paragrafo 4.2).

Ulipristal acetato non interrompe una gravidanza esistente.

Dopo l'assunzione di ulipristal acetato può occasionalmente instaurarsi una gravidanza. Anche se non si è riscontrato alcun potenziale teratogenico, i risultati ottenuti su specie animali sono insufficienti per una valutazione della tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati limitati relativi all'esposizione in gravidanza ad ellaOne nella specie umana non suggeriscono problemi per la sicurezza, ma è importante che eventuali gravidanze di donne che hanno assunto ellaOne siano segnalate su www.hra-pregnancy-registry.com. Lo scopo di questo registro su Web è raccogliere

informazioni sulla sicurezza da donne che hanno assunto ellaOne in gravidanza o che hanno iniziato una gravidanza dopo aver assunto ellaOne. Tutti i dati raccolti delle pazienti rimarranno anonimi.

Allattamento

Ulipristal acetato viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). L'effetto sui neonati/lattanti non è stato studiato. Non si possono escludere rischi per il bambino allattato con latte materno. Dopo l'assunzione di ulipristal acetato per la contraccezione di emergenza, l'allattamento con latte materno non è raccomandato per una settimana. Durante questo periodo si raccomanda alla madre di prelevare il latte dal seno e di eliminarlo per mantenerne attiva la produzione.

Fertilità

Dopo il trattamento con ulipristal acetato come contraccettivo d'emergenza si prevede un rapido ritorno alla fertilità. Si deve pertanto consigliare alle donne l'uso di un metodo di barriera affidabile per tutti i rapporti sessuali successivi fino alle mestruazioni successive.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ulipristal acetato ha un'influenza trascurabile o moderata sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari: dopo l'assunzione di ellaOne sono comuni capogiri da lievi a moderati; sonnolenza e vista annebbiata sono invece episodi non comuni; raramente sono stati riferiti disturbi dell'attenzione. La paziente deve essere informata che non deve guidare o usare macchinari se riscontra tali sintomi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state cefalea, nausea, dolore addominale e dismenorrea.

La sicurezza di ulipristal acetato è stata valutata in 4.718 donne durante il programma di sviluppo clinico.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riporta le reazioni avverse registrate nel programma di fase III su 2.637 donne.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate per frequenza e secondo la classificazione per sistemi e organi in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA	Reazioni avverse (frequenza)		
	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Influenza	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disturbi dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Disturbi dell'umore	Disturbi emotivi Ansia Insonnia Disturbi da iperattività Alterazioni della libido	Disorientamento
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Emicrania	Tremori Disturbi dell'attenzione Disgeusia Sincope
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi	Sensazione oculare anomala Iperemia oculare Fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Gola secca
Patologie gastrointestinali	Nausea* Dolore addominale* Fastidio addominale Vomito*	Diarrea Bocca secca Dispepsia Flatulenza	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Lesioni cutanee Prurito	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia Dolore dorsale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dismenorrea Dolore pelvico Dolorabilità mammaria	Menorragia Secrezione vaginale Disturbi mestruali Mettorragia Vaginite Vampate di calore Sindrome premenstruale	Prurito genitale Dispareunia Cisti ovarica rotta Dolore vulvo-vaginale Ipomenorrea*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Brividi Malessere Piressia	Sete

*Sintomo che può essere correlato anche a una gravidanza non diagnosticata (o a complicanze correlate)

Adolescenti: il profilo di sicurezza osservato in donne di età inferiore a 18 anni negli studi e nell'esperienza post-marketing è simile a quello osservato in donne adulte durante il programma di fase III (vedere paragrafo 4.2).

Post-marketing: le reazioni avverse segnalate spontaneamente nella fase post-marketing sono state simili per natura e frequenza al profilo di sicurezza descritto durante il programma di fase III.

Descrizione di alcune reazioni avverse

La maggioranza delle donne (74,6%) negli studi di fase III ha avuto le mestruazioni successive alla data prevista o entro ± 7 giorni, mentre nel 6,8% di loro le mestruazioni sono apparse oltre 7 giorni prima del previsto e il 18,5% ha registrato un ritardo di più di 7 giorni sulla data prevista per l'inizio delle mestruazioni. Il ritardo è stato maggiore di 20 giorni nel 4% delle donne.

Una minoranza (8,7%) delle donne ha riferito un sanguinamento intermestruale per una durata media di 2,4 giorni. Nella maggioranza dei casi (88,2%) il sanguinamento è stato descritto come spotting. Tra le donne che hanno assunto ellaOne negli studi di fase III, solo lo 0,4% ha riferito un sanguinamento intermestruale abbondante.

Negli studi di fase III, 82 donne sono state arruolate più di una volta e hanno quindi ricevuto più di una dose di ellaOne (73 donne sono state arruolate due volte e 9 donne sono state arruolate tre volte). Non sono state osservate differenze nella sicurezza di questi soggetti in termini di incidenza e gravità delle reazioni avverse, variazioni di durata o volume delle mestruazioni o incidenza del sanguinamento intermestruale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con ulipristal acetato è scarsa. Sono state somministrate a donne delle singole dosi del farmaco fino a 200 mg senza problemi di sicurezza. Tali dosi elevate sono state ben tollerate, ma le donne hanno avuto un ciclo mestruale più breve (il sanguinamento uterino si è verificato 2-3 giorni prima del previsto) e in alcune di esse la durata del sanguinamento è stata prolungata, sebbene in quantità non eccessiva (spotting). Non esistono antidoti e il trattamento successivo deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, contraccettivi d'emergenza. Codice ATC: G03AD02.

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, che agisce legandosi con grande affinità al recettore umano del progesterone. Quando viene usato per la contraccezione di emergenza, il meccanismo d'azione consiste nell'inibire o ritardare l'ovulazione mediante la soppressione della salita di ormone luteinizzante (LH). Dati farmacodinamici mostrano che, anche se assunto immediatamente prima del momento in cui è prevista l'ovulazione (quando LH ha già iniziato ad aumentare), ulipristal acetato è in grado di posticipare la rottura follicolare per almeno 5 giorni nel 78,6% dei casi ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel e vs. placebo, vedere tabella).

Prevenzione dell'ovulazione ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristal acetato n=34
Trattamento prima dell'aumento di LH	n=16 0,0%	n=12 25,0%	n=8 100% p<0,005*
Trattamento dopo l'aumento di LH ma prima del picco di LH	n=10 10,0%	n=14 14,3% NS†	n=14 78,6% p<0,005*
Trattamento dopo il picco di LH	n=24 4,2%	n=22 9,1% NS†	n=12 8,3% NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: definita come la presenza di un follicolo dominante integro cinque giorni dopo il trattamento in fase follicolare tardiva

*: rispetto a levonorgestrel

NS: non statisticamente significativo

†: rispetto al placebo

Ulipristal acetato manifesta anche grande affinità per il recettore dei glucocorticoidi, ed effetti antiglicocorticoidi sono stati registrati negli animali, *in vivo*. Tuttavia, tali effetti non sono stati osservati nell'uomo, anche dopo ripetute somministrazioni, alla dose giornaliera di 10 mg. Ulipristal acetato mostra minima affinità per il recettore degli androgeni e nessuna affinità per i recettori umani degli estrogeni o dei mineralcorticoidi.

I risultati ottenuti da due studi clinici indipendenti, randomizzati, controllati (vedere Tabella) su donne che si erano presentate per ricevere una contraccezione d'emergenza tra 0 e 72 ore dopo un rapporto sessuale non protetto o il fallimento di altri mezzi contraccettivi, hanno mostrato che l'efficacia di ulipristal acetato non è inferiore a quella di levonorgestrel. Quando i dati dei due studi sono stati combinati attraverso una metanalisi, con ulipristal acetato il rischio di gravidanza è stato significativamente ridotto rispetto al levonorgestrel (p=0,046).

Sperimentazione controllata randomizzata	Tasso di gravidanza (%) nelle 72 ore successive a un rapporto sessuale non protetto o al fallimento di altri mezzi contraccettivi ²		Rapporto degli odds [IC 95%] del rischio di gravidanza, ulipristal acetato vs levonorgestrel ²
	Ulipristal acetato	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]
Metanalisi	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2: Glasier et al, Lancet 2010

Due studi forniscono dati sull'efficacia di ellaOne somministrata fino a 120 ore dopo un rapporto sessuale non protetto. In uno studio clinico in aperto su donne che si erano presentate per ricevere la contraccezione d'emergenza e alle quali è stato somministrato ulipristal acetato tra 48 e 120 ore dopo un rapporto sessuale non protetto, si è osservato un tasso di gravidanza del 2,1% (26/1241). In aggiunta, il secondo studio comparativo sopraindicato fornisce anche dati relativi a 100 donne trattate con ulipristal acetato da 72 a 120 ore dopo un rapporto sessuale non protetto, nelle quali non sono state riscontrate gravidanze.

Dati limitati e non conclusivi dalle sperimentazioni cliniche suggeriscono la possibile tendenza a un calo dell'efficacia contraccettiva di ulipristal acetato in donne con peso corporeo o BMI elevato (vedere paragrafo 4.4). La metanalisi dei quattro studi clinici condotti su ulipristal acetato presentata di seguito escludeva le donne che hanno avuto ulteriori rapporti sessuali non protetti.

BMI (kg/m ²)	Sottopeso 0 – 18,5	Normale 18,5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa 30-
N totale	128	1866	699	467
N di gravidanze	0	23	9	12
Tasso di gravidanze	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Intervallo di confidenza	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Uno studio osservazionale post-marketing di valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ellaOne in adolescenti di età inferiore o uguale a 17 anni non ha mostrato differenze nel profilo di sicurezza ed efficacia rispetto a donne adulte di almeno 18 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di una singola dose di 30 mg, ulipristal acetato viene assorbito rapidamente, con un picco di concentrazione plasmatica di 176 ± 89 ng/ml a circa 1 ora (0,5-2,0 h) dalla somministrazione, ed un AUC_{0-∞} di 556 ± 260 ng.h/ml.

La somministrazione di ulipristal acetato accompagnata da una prima colazione ricca di grassi ha portato a una riduzione della C_{max} media di circa il 45%, un ritardo di T_{max} (mediana da 0,75 a 3 ore) e un aumento del valore medio di AUC_{0-∞} pari al 25%, in confronto alla somministrazione a digiuno. Risultati simili sono stati ottenuti per il metabolita attivo mono-demetilato.

Distribuzione

Ulipristal acetato si lega fortemente (>98%) alle proteine plasmatiche, incluse albumina, alfa-1-glicoproteina acida e lipoproteine ad alta densità.

Ulipristal acetato è un composto lipofilo e viene distribuito nel latte materno con un'escrezione media giornaliera di 13,35 µg [0-24 ore], 2,16 µg [24-48 ore], 1,06 µg [48-72 ore], 0,58 µg [72-96 ore] e 0,31 µg [96-120 ore].

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato può essere un inibitore dei trasportatori della BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, proteina di resistenza del cancro al seno) a livello intestinale. E' improbabile che gli effetti di ulipristal acetato sulla BCRP abbiano conseguenze cliniche.

Ulipristal acetato non è un substrato di OATP1B1 o OATP1B3.

Biotrasformazione/eliminazione

Ulipristal acetato è ampiamente metabolizzato a derivati mono-demetilati, di-demetilati e idrossilati. Il metabolita mono-demetilato è farmacologicamente attivo. Dati ottenuti *in vitro* indicano che gli enzimi principalmente coinvolti sono CYP3A4 e, in misura minore, CYP1A2 e CYP2A6. L'emivita terminale di ulipristal acetato nel plasma dopo la somministrazione di una singola dose di 30 mg è stimata a $32,4 \pm 6,3$ ore, con una clearance orale media (CL/F) di $76,8 \pm 64,0$ L/h.

Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi farmacocinetici su ulipristal acetato in soggetti femminili con funzioni renali o epatiche compromesse.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. La maggior parte dei risultati ottenuti in studi di tossicità generale si riferiva al meccanismo d'azione di ulipristal acetato come modulatore dei recettori di progesterone e glucocorticoidi, manifestando un'attività antiprogesterone ad esposizioni simili ai livelli terapeutici.

I dati provenienti da studi di tossicità riproduttiva sono limitati per l'assenza di misurazioni dell'esposizione in questi stessi studi. Ulipristal acetato ha un effetto embriofetale in ratti, conigli (a dosi ripetute superiori a 1 mg/kg) e scimmie. Non si hanno dati sulla sicurezza per l'embrione umano con queste dosi ripetute. A dosi sufficientemente basse da mantenere in atto una gestazione in specie animali, non sono stati osservati effetti teratogeni.

Gli studi di carcinogenicità (nel ratto e nel topo) hanno mostrato che ulipristal acetato non è carcinogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Povidone
Croscarmellosio sodico
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il blister nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio contenente 1 compressa.
Blister in PVC/PVDC/alluminio contenente 1 compressa.

Ciascuna scatola contiene un blister con una compressa.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Parigi

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/522/001

EU/1/09/522/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2009

Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG/MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ellaOne 30 mg compressa rivestita con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di ulipristal acetato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 237 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, dorata e a forma di scudo (di circa 10,8 mm di diametro), con "ella" inciso su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccettivo d'emergenza da assumersi entro 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento consiste in una compressa da prendere per via orale quanto prima possibile e comunque non oltre 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di un altro metodo contraccettivo.

La compressa può essere assunta in qualsiasi momento durante il ciclo mestruale.

In caso di vomito entro 3 ore dall'assunzione della compressa si deve assumere una seconda compressa.

In caso di ritardo delle mestruazioni o in presenza di sintomi di gravidanza, prima della somministrazione della compressa si deve escludere l'esistenza di una gravidanza.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose.

Insufficienza epatica

In assenza di studi specifici, non è possibile dare raccomandazioni alternative per quanto riguarda la dose di ulipristal acetato.

Insufficienza epatica grave

In assenza di studi specifici, l'uso di ulipristal acetato non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ulipristal acetato nei bambini di età prepuberale nell'indicazione della contraccezione di emergenza.

Adolescenti:

Ulipristal acetato per la contraccezione di emergenza è adatto a qualsiasi donna in età fertile, comprese le adolescenti. Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia rispetto alle donne adulte di almeno 18 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ellaOne è destinato esclusivamente ad un uso occasionale. ellaOne non deve mai sostituire l'uso di un metodo anticoncezionale regolare. In ogni caso si deve consigliare alle donne il ricorso a un metodo contraccettivo regolare.

Ulipristal acetato non è destinato all'uso in gravidanza e non deve essere assunto da donne in gravidanza effettiva o sospetta. In ogni caso, ellaOne non interrompe una gravidanza esistente (vedere paragrafo 4.6).

ellaOne non previene la gravidanza in tutti i casi

In caso di ritardo di oltre 7 giorni nella comparsa delle successive mestruazioni, se il sanguinamento delle mestruazioni attesa è anomalo o se ci sono sintomi che indicano una gravidanza o in caso di dubbio, si deve eseguire un test di gravidanza. Come in ogni gravidanza, la possibilità di una gravidanza extrauterina deve essere considerata. E' importante sapere che la presenza di sanguinamento uterino non esclude la possibilità di una gravidanza extrauterina. Le donne che iniziano una gravidanza dopo aver assunto ulipristal acetato devono contattare il medico (vedere paragrafo 4.6).

Ulipristal acetato inibisce o ritarda l'ovulazione (vedere paragrafo 5.1). Se l'ovulazione si è già verificata, non è più efficace. Poiché non è possibile prevedere il momento dell'ovulazione, la compressa deve essere assunta quanto prima dopo un rapporto sessuale non protetto.

Non vi sono dati disponibili sull'efficacia di ulipristal acetato assunto più di 120 ore (5 giorni) dopo un rapporto non protetto.

Dati limitati e non conclusivi suggeriscono che ellaOne può risultare meno efficace con l'aumento del peso corporeo o dell'indice di massa corporea (BMI) (vedere paragrafo 5.1). In tutte le donne, la contraccezione di emergenza deve essere assunta non appena possibile dopo un rapporto non protetto, a prescindere dal peso corporeo o dal BMI.

Dopo l'assunzione della compressa, le mestruazioni può presentarsi in anticipo o in ritardo di alcuni giorni rispetto al previsto. Nel 7% circa delle donne, le mestruazioni si sono presentate con un anticipo di oltre 7 giorni rispetto alla data attesa. Nel 18,5% delle donne si è registrato un ritardo di più di 7 giorni, mentre nel 4% delle pazienti il ritardo ha superato i 20 giorni.

L'assunzione di ulipristal acetato in concomitanza con un contraccettivo di emergenza contenente levonorgestrel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Contracezione dopo l'assunzione di ellaOne

Ulipristal acetato è un contraccettivo di emergenza che riduce il rischio di gravidanza dopo un rapporto non protetto, ma non conferisce protezione contraccettiva ai rapporti successivi, per cui dopo l'uso della contraccezione di emergenza si deve consigliare alle donne l'uso di un metodo di barriera affidabile fino alle mestruazioni successive.

Anche se l'uso continuo di un contraccettivo ormonale regolare non è controindicato in caso di assunzione di ulipristal acetato per la contraccezione di emergenza, ellaOne può ridurne l'efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.5). Di conseguenza, se una paziente desidera iniziare o proseguire l'uso di un contraccettivo ormonale, potrà farlo dopo l'assunzione di ellaOne, ad ogni modo si deve consigliare alle donne l'uso di un metodo contraccettivo di barriera affidabile fino alla comparsa delle mestruazioni successive.

Popolazioni speciali

L'uso concomitante di ellaOne con farmaci induttori di CYP3A4 non è raccomandato a causa della loro interazione (ad es. barbiturici (compresi primidone e fenobarbital), fenitoina, fosfenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, medicinali di origine vegetale contenenti *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni), rifampicina, rifabutina, griseofulvina, efavirenz, nevirapina e l'uso a lungo termine di ritonavir).

L'uso di ellaOne in donne con asma grave in trattamento con glucocorticoidi per via orale non è raccomandato.

Questo medicinale contiene lattosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziale capacità da parte di altri farmaci di interferire con ulipristal acetato

Ulipristal acetato è metabolizzato da CYP3A4 *in vitro*.

- Induttori di CYP3A4

I risultati *in vivo* mostrano che la somministrazione di ulipristal acetato con un induttore forte di CYP3A4 come la rifampicina riduce notevolmente C_{max} e AUC di ulipristal acetato di almeno il 90% e diminuisce l'emivita di ulipristal acetato di 2,2 volte, con una corrispondente riduzione dell'esposizione a ulipristal acetato di circa 10 volte. Per questo l'uso concomitante di ellaOne con induttori di CYP3A4 (ad es. barbiturici (compresi primidone e fenobarbital), fenitoina, fosfenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, medicinali di origine vegetale contenenti *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni), rifampicina, rifabutina, griseofulvina, efavirenz e nevirapina) riduce le concentrazioni plasmatiche di ulipristal acetato, con una conseguente possibile riduzione dell'efficacia di ellaOne. Per le donne che hanno usato nelle ultime 4 settimane medicinali che si comportano da induttori enzimatici, ellaOne non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4) e deve essere considerato l'uso di una contraccezione di emergenza non ormonale (ovvero spirale intrauterina in rame, Cu-IUD).

- Inibitori di CYP3A4

Risultati *in vivo* hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di ulipristal acetato con un inibitore potente e un inibitore moderato di CYP3A4 aumenta C_{max} e AUC di ulipristal

acetato fino ad un massimo di 2 e 5,9 volte, rispettivamente. È improbabile che gli effetti degli inibitori di CYP3A4 abbiano conseguenze cliniche.

L'inibitore di CYP3A4 ritonavir può avere anche un effetto di induzione su CYP3A4 se viene usato per un periodo prolungato. In tali casi, ritonavir potrebbe ridurre le concentrazioni plasmatiche di ulipristal acetato. L'uso concomitante di questi medicinali non è quindi raccomandato (vedere paragrafo 4.4). L'induzione dell'enzima si esaurisce lentamente e gli effetti sulla concentrazione plasmatica di ulipristal acetato possono manifestarsi anche se la donna ha smesso di assumere un induttore dell'enzima nelle ultime 4 settimane.

Medicinali che influiscono sul pH gastrico

La somministrazione concomitante di ulipristal acetato (compressa da 10 mg) con l'inibitore della pompa protonica esomeprazolo (20 mg al giorno per 6 giorni) ha determinato una riduzione media della C_{max} di circa il 65%, un ritardo del T_{max} (da una mediana di 0,75 ore a 1,0 ore) e un aumento dell'area sotto la curva (AUC) media del 13%. La rilevanza clinica di questa interazione per la somministrazione di una dose singola di ulipristal acetato come contraccezione d'emergenza non è nota.

Potenziale capacità da parte di ulipristal acetato di interferire con altri medicinali

Contraccettivi ormonali

Poiché ulipristal acetato si lega con grande affinità al recettore del progesterone, può interferire con l'azione di medicinali contenenti progestinici.

- L'azione anticoncezionale di contraccettivi ormonali combinati e di contraccettivi a base di soli progestinici può risultare ridotta.
- L'uso concomitante di ulipristal acetato e di un metodo contraccettivo d'emergenza contenente levonorgestrel non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non inibiscono significativamente CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Dopo la somministrazione di una dose singola, è improbabile che si verifichi l'induzione di CYP1A2 e CYP3A4 da parte di ulipristal acetato o del suo metabolita attivo. È dunque improbabile che la somministrazione di ulipristal acetato alteri la clearance di prodotti medicinali metabolizzati da questi enzimi.

Substrati della P-glicoproteina (P-gp)

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato potrebbe essere un inibitore della P-gp a concentrazioni clinicamente rilevanti. I risultati *in vivo* con il substrato della P-gp fexofenadina non hanno fornito risultati definitivi. È improbabile che gli effetti dei substrati della P-gp possano avere conseguenze cliniche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ellaOne non è destinato all'uso durante la gravidanza e non deve essere assunto da donne in gravidanza effettiva o sospetta (vedere paragrafo 4.2).

Ulipristal acetato non interrompe una gravidanza esistente.

Dopo l'assunzione di ulipristal acetato può occasionalmente instaurarsi una gravidanza. Anche se non si è riscontrato alcun potenziale teratogenico, i risultati ottenuti su specie animali sono insufficienti per una valutazione della tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati limitati relativi all'esposizione in gravidanza ad ellaOne nella specie umana non suggeriscono problemi per la sicurezza, ma è importante che eventuali gravidanze di donne che hanno assunto ellaOne siano segnalate su www.hra-pregnancy-registry.com. Lo scopo di questo registro su Web è raccogliere

informazioni sulla sicurezza da donne che hanno assunto ellaOne in gravidanza o che hanno iniziato una gravidanza dopo aver assunto ellaOne. Tutti i dati raccolti delle pazienti rimarranno anonimi.

Allattamento

Ulipristal acetato viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). L'effetto sui neonati/lattanti non è stato studiato. Non si possono escludere rischi per il bambino allattato con latte materno. Dopo l'assunzione di ulipristal acetato per la contraccezione di emergenza, l'allattamento con latte materno non è raccomandato per una settimana. Durante questo periodo si raccomanda alla madre di prelevare il latte dal seno e di eliminarlo per mantenerne attiva la produzione.

Fertilità

Dopo il trattamento con ulipristal acetato come contraccettivo d'emergenza si prevede un rapido ritorno alla fertilità. Si deve pertanto consigliare alle donne l'uso di un metodo di barriera affidabile per tutti i rapporti sessuali successivi fino alle mestruazioni successive.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ulipristal acetato ha un'influenza trascurabile o moderata sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari: dopo l'assunzione di ellaOne sono comuni capogiri da lievi a moderati; sonnolenza e vista annebbiata sono invece episodi non comuni; raramente sono stati riferiti disturbi dell'attenzione. La paziente deve essere informata che non deve guidare o usare macchinari se riscontra tali sintomi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state cefalea, nausea, dolore addominale e dismenorrea.

La sicurezza di ulipristal acetato è stata valutata in 4.718 donne durante il programma di sviluppo clinico.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riporta le reazioni avverse registrate nel programma di fase III su 2.637 donne.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate per frequenza e secondo la classificazione per sistemi e organi in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse (frequenza)		
	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Influenza	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disturbi dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Disturbi dell'umore	Disturbi emotivi Ansia Insonnia Disturbi da iperattività Alterazioni della libido	Disorientamento
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza Emicrania	Tremori Disturbi dell'attenzione Disgeusia Sincope
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi	Sensazione oculare anomala Iperemia oculare Fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Gola secca
Patologie gastrointestinali	Nausea* Dolore addominale* Fastidio addominale Vomito*	Diarrea Bocca secca Dispepsia Flatulenza	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Lesioni cutanee Prurito	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia Dolore dorsale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dismenorrea Dolore pelvico Dolorabilità mammaria	Menorragia Secrezione vaginale Disturbi mestruali Metrorragia Vaginite Vampate di calore Sindrome premestruale	Prurito genitale Dispareunia Cisti ovarica rotta Dolore vulvo-vaginale Ipomenorrea*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Brividi Malessere Piressia	Sete

*Sintomo che può essere correlato anche a una gravidanza non diagnosticata (o a complicanze correlate)

Adolescenti: il profilo di sicurezza osservato in donne di età inferiore a 18 anni negli studi e nell'esperienza post-marketing è simile a quello osservato in donne adulte durante il programma di fase III (vedere paragrafo 4.2).

Post-marketing: le reazioni avverse segnalate spontaneamente nella fase post-marketing sono state simili per natura e frequenza al profilo di sicurezza descritto durante il programma di fase III.

Descrizione di alcune reazioni avverse

La maggioranza delle donne (74,6%) negli studi di fase III ha avuto le mestruazioni successive alla data prevista o entro ± 7 giorni, mentre nel 6,8% di loro le mestruazioni sono apparse oltre 7 giorni prima del previsto e il 18,5% ha registrato un ritardo di più di 7 giorni sulla data prevista per l'inizio delle mestruazioni. Il ritardo è stato maggiore di 20 giorni nel 4% delle donne.

Una minoranza (8,7%) delle donne ha riferito un sanguinamento intermestruale per una durata media di 2,4 giorni. Nella maggioranza dei casi (88,2%) il sanguinamento è stato descritto come spotting. Tra le donne che hanno assunto ellaOne negli studi di fase III, solo lo 0,4% ha riferito un sanguinamento intermestruale abbondante.

Negli studi di fase III, 82 donne sono state arruolate più di una volta e hanno quindi ricevuto più di una dose di ellaOne (73 donne sono state arruolate due volte e 9 donne sono state arruolate tre volte). Non sono state osservate differenze nella sicurezza di questi soggetti in termini di incidenza e gravità delle reazioni avverse, variazioni di durata o volume delle mestruazioni o incidenza del sanguinamento intermestruale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con ulipristal acetato è scarsa. Sono state somministrate a donne delle singole dosi del farmaco fino a 200 mg senza problemi di sicurezza. Tali dosi elevate sono state ben tollerate, ma le donne hanno avuto un ciclo mestruale più breve (il sanguinamento uterino si è verificato 2-3 giorni prima del previsto) e in alcune di esse la durata del sanguinamento è stata prolungata, sebbene in quantità non eccessiva (spotting). Non esistono antidoti e il trattamento successivo deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, contraccettivi d'emergenza. Codice ATC: G03AD02.

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, che agisce legandosi con grande affinità al recettore umano del progesterone. Quando viene usato per la contraccezione di emergenza, il meccanismo d'azione consiste nell'inibire o ritardare l'ovulazione mediante la soppressione della salita di ormone luteinizzante (LH). Dati farmacodinamici mostrano che, anche se assunto immediatamente prima del momento in cui è prevista l'ovulazione (quando LH ha già iniziato ad aumentare), ulipristal acetato è in grado di posticipare la rottura follicolare per almeno 5 giorni nel 78,6% dei casi ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel e vs. placebo, vedere tabella).

Prevenzione dell'ovulazione ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristal acetato n=34
Trattamento prima dell'aumento di LH	n=16 0,0%	n=12 25,0%	n=8 100% p<0,005*
Trattamento dopo l'aumento di LH ma prima del picco di LH	n=10 10,0%	n=14 14,3% NS†	n=14 78,6% p<0,005*
Trattamento dopo il picco di LH	n=24 4,2%	n=22 9,1% NS†	n=12 8,3% NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: definita come la presenza di un follicolo dominante integro cinque giorni dopo il trattamento in fase follicolare tardiva

*: rispetto a levonorgestrel

NS: non statisticamente significativo

†: rispetto al placebo

Ulipristal acetato manifesta anche grande affinità per il recettore dei glucocorticoidi, ed effetti antiglicocorticoidi sono stati registrati negli animali, *in vivo*. Tuttavia, tali effetti non sono stati osservati nell'uomo, anche dopo ripetute somministrazioni, alla dose giornaliera di 10 mg. Ulipristal acetato mostra minima affinità per il recettore degli androgeni e nessuna affinità per i recettori umani degli estrogeni o dei mineralcorticoidi.

I risultati ottenuti da due studi clinici indipendenti, randomizzati, controllati (vedere Tabella) su donne che si erano presentate per ricevere una contraccezione d'emergenza tra 0 e 72 ore dopo un rapporto sessuale non protetto o il fallimento di altri mezzi contraccettivi, hanno mostrato che l'efficacia di ulipristal acetato non è inferiore a quella di levonorgestrel. Quando i dati dei due studi sono stati combinati attraverso una metanalisi, con ulipristal acetato il rischio di gravidanza è stato significativamente ridotto rispetto al levonorgestrel (p=0,046).

Sperimentazione controllata randomizzata	Tasso di gravidanza (%) nelle 72 ore successive a un rapporto sessuale non protetto o al fallimento di altri mezzi contraccettivi ²		Rapporto degli odds [IC 95%] del rischio di gravidanza, ulipristal acetato vs levonorgestrel ²
	Ulipristal acetato	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]
Metanalisi	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2: Glasier et al, Lancet 2010

Due studi forniscono dati sull'efficacia di ellaOne somministrata fino a 120 ore dopo un rapporto sessuale non protetto. In uno studio clinico in aperto su donne che si erano presentate per ricevere la contraccezione d'emergenza e alle quali è stato somministrato ulipristal acetato tra 48 e 120 ore dopo un rapporto sessuale non protetto, si è osservato un tasso di gravidanza del 2,1% (26/1241). In aggiunta, il secondo studio comparativo sopraindicato fornisce anche dati relativi a 100 donne trattate con ulipristal acetato da 72 a 120 ore dopo un rapporto sessuale non protetto, nelle quali non sono state riscontrate gravidanze.

Dati limitati e non conclusivi dalle sperimentazioni cliniche suggeriscono la possibile tendenza a un calo dell'efficacia contraccettiva di ulipristal acetato in donne con peso corporeo o BMI elevato (vedere paragrafo 4.4). La metanalisi dei quattro studi clinici condotti su ulipristal acetato presentata di seguito escludeva le donne che hanno avuto ulteriori rapporti sessuali non protetti.

BMI (kg/m ²)	Sottopeso 0 – 18,5	Normale 18,5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa 30-
N totale	128	1866	699	467
N di gravidanze	0	23	9	12
Tasso di gravidanze	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Intervallo di confidenza	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Uno studio osservazionale post-marketing di valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ellaOne in adolescenti di età inferiore o uguale a 17 anni non ha mostrato differenze nel profilo di sicurezza ed efficacia rispetto a donne adulte di almeno 18 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di una singola dose di 30 mg, ulipristal acetato viene assorbito rapidamente, con un picco di concentrazione plasmatica di 176 ± 89 ng/ml a circa 1 ora (0,5-2,0 h) dalla somministrazione, ed un AUC_{0-∞} di 556 ± 260 ng.h/ml.

La somministrazione di ulipristal acetato accompagnata da una prima colazione ricca di grassi ha portato a una riduzione della C_{max} media di circa il 45%, un ritardo di T_{max} (mediana da 0,75 a 3 ore) e un aumento del valore medio di AUC_{0-∞} pari al 25%, in confronto alla somministrazione a digiuno. Risultati simili sono stati ottenuti per il metabolita attivo mono-demetilato.

Distribuzione

Ulipristal acetato si lega fortemente (>98%) alle proteine plasmatiche, incluse albumina, alfa-1-glicoproteina acida e lipoproteine ad alta densità.

Ulipristal acetato è un composto lipofilo e viene distribuito nel latte materno con un'escrezione media giornaliera di 13,35 µg [0-24 ore], 2,16 µg [24-48 ore], 1,06 µg [48-72 ore], 0,58 µg [72-96 ore] e 0,31 µg [96-120 ore].

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato può essere un inibitore dei trasportatori della BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, proteina di resistenza del cancro al seno) a livello intestinale. E' improbabile che gli effetti di ulipristal acetato sulla BCRP abbiano conseguenze cliniche.

Ulipristal acetato non è un substrato di OATP1B1 o OATP1B3.

Biotrasformazione/eliminazione

Ulipristal acetato è ampiamente metabolizzato a derivati mono-demetilati, di-demetilati e idrossilati. Il metabolita mono-demetilato è farmacologicamente attivo. Dati ottenuti *in vitro* indicano che gli enzimi principalmente coinvolti sono CYP3A4 e, in misura minore, CYP1A2 e CYP2A6. L'emivita terminale di ulipristal acetato nel plasma dopo la somministrazione di una singola dose di 30 mg è stimata a $32,4 \pm 6,3$ ore, con una clearance orale media (CL/F) di $76,8 \pm 64,0$ L/h.

Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi farmacocinetici su ulipristal acetato in soggetti femminili con funzioni renali o epatiche compromesse.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. La maggior parte dei risultati ottenuti in studi di tossicità generale si riferiva al meccanismo d'azione di ulipristal acetato come modulatore dei recettori di progesterone e glucocorticoidi, manifestando un'attività antiprogesterone ad esposizioni simili ai livelli terapeutici.

I dati provenienti da studi di tossicità riproduttiva sono limitati per l'assenza di misurazioni dell'esposizione in questi stessi studi. Ulipristal acetato ha un effetto embriofetale in ratti, conigli (a dosi ripetute superiori a 1 mg/kg) e scimmie. Non si hanno dati sulla sicurezza per l'embrione umano con queste dosi ripetute. A dosi sufficientemente basse da mantenere in atto una gestazione in specie animali, non sono stati osservati effetti teratogeni.

Gli studi di carcinogenicità (nel ratto e nel topo) hanno mostrato che ulipristal acetato non è carcinogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Povidone

Croscarmellosio sodico

Magnesio stearato

Rivestimento con film:

Alcool polivinilico (E1203)

Macrogol (E1521)

Talco (E553b)

Titanio diossido (E171)

Polisorbato 80 (E433)

Ossido di ferro giallo (E172)

Silicato di alluminio e potassio (E555)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-PVDC (con filtro UV) / alluminio contenente 1 compressa.

La scatola contiene un blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/522/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2009
Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG/MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Cenexi
17 rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francia

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina, s/n Pol. Ind. Navatejera
24008 Navatejera, León
Spagna

Delpharm Lille S.A.S.
Parc d'activités Roubaix-Est
22, rue de Toufflers
CS 50070
59452 Lys-Lez-Lannoy
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco