

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ellaOne 30 mg Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 30 mg Ulipristalacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 237 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene marmorierte, runde gewölbte Tabletten mit beidseitiger Prägung „ella“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Notfallkontrazeption innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Zur Behandlung wird eine Tablette baldmöglichst und nicht später als 120 Stunden (5 Tage) nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption eingenommen.

ellaOne kann zu jedem Zeitpunkt des Menstruationszyklus eingenommen werden. Wenn innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme von ellaOne Erbrechen auftritt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden.

Bei Verzögerungen der Menstruationsblutung oder bei auftretenden Schwangerschaftssymptomen muss vor der Anwendung von ellaOne eine bereits bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen sein.

Besondere PatientengruppenEingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da hierzu keine gezielten Studien vorliegen, können keine alternativen Dosisempfehlungen für ellaOne gegeben werden.

Schwere Leberfunktionsstörungen

Da hierzu keine gezielten Studien vorliegen, kann die Anwendung von ellaOne bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von ellaOne bei Kindern im präpubertären Alter für die Indikation der Notfallkontrazeption.

Jugendliche: ellaOne ist für alle Frauen im gebärfähigen Alter einschließlich jugendlicher geeignet. Es wurden keine Unterschiede bei Sicherheit oder Wirksamkeit im Vergleich zu erwachsenen Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ellaOne ist ausschließlich zur sporadischen Anwendung gedacht und sollte keinesfalls eine regelmäßige Kontrazeption ersetzen. In jedem Fall sollten die betroffenen Frauen über die Durchführung einer planmäßigen Kontrazeption beraten werden.

ellaOne ist nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft geeignet und darf nicht von Frauen eingenommen werden, bei denen der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht bzw. bei denen eine Schwangerschaft bekannt ist. ellaOne führt jedoch nicht zum Abbruch einer bestehenden Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Durch Notfallkontrazeption mit ellaOne wird der Eintritt einer Schwangerschaft nicht in jedem Fall verhindert.

Falls die nächste Menstruationsblutung länger als 7 Tage ausbleibt, die Menstruation ungewöhnlich verläuft, auf eine Schwangerschaft hindeutende Symptome auftreten oder im Zweifelsfall, muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Wie bei jeder Schwangerschaft ist die Möglichkeit einer ektopen Schwangerschaft zu berücksichtigen. Es ist wichtig zu wissen, dass eine ektopische Schwangerschaft durch das Auftreten uteriner Blutungen nicht ausgeschlossen ist. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls Sie nach der Einnahme von ellaOne schwanger werden (siehe Abschnitt 4.6).

ellaOne hemmt oder verzögert die Ovulation (siehe Abschnitt 5.1). Falls die Ovulation bereits stattgefunden hat, ist ellaOne nicht mehr wirksam. Da der Zeitpunkt der Ovulation nicht vorhergesagt werden kann, muss die Einnahme von ellaOne so bald wie möglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr erfolgen.

Über die Wirksamkeit von ellaOne bei Einnahme nach mehr als 120 Stunden (5 Tage) nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr liegen keine Daten vor.

Begrenzte und nicht eindeutige Daten weisen darauf hin, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von ellaOne verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Frauen sollte das Notfallkontrazeptivum schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden, unabhängig vom Körpergewicht der Frau oder ihrem BMI.

Nach der Einnahme von ellaOne kann die folgende Menstruationsblutung einige Tage verfrüht oder verspätet auftreten. Bei etwa 7 % der Frauen trat die Menstruation mehr als 7 Tage früher als erwartet auf, bei etwa

18,5 % verzögerte sie sich um mehr als 7 Tage und bei 4 % um mehr als 20 Tage.

Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und Notfallkontrazeptiva auf Basis von Levonorgestrel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kontrazeption nach Einnahme von ellaOne

ellaOne ist ein Notfallkontrazeptivum zur Senkung des Risikos einer Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr, gewährleistet jedoch keine Kontrazeption bei späterem Geschlechtsverkehr. Aus diesem Grund sollten Frauen nach der Anwendung von Notfallkontrazeption bis zur nächsten Menstruationsblutung eine zuverlässige Barriere-Methode anwenden.

Obwohl die Anwendung von ellaOne keine Kontraindikation zur weiteren Anwendung einer regelmäßigen hormonellen Kontrazeption darstellt, kann ellaOne die kontrazeptive Wirkung beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5). Aus diesem Grund können Frauen zwar nach der Anwendung von ellaOne die Anwendung hormoneller Kontrazeption beginnen oder fortsetzen, sofern sie dies wünschen, sie sollten jedoch bis zur nächsten Menstruationsblutung eine zuverlässige Barriere-Methode anwenden.

Besondere Patientengruppen

Die gleichzeitige Anwendung von ellaOne und CYP3A4-Induktoren wird auf Grund von Wechselwirkungen nicht empfohlen (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Efavirenz, Phosphorytoin, Nevirapin, Oxcarbazepin, Primidon, Rifabutin, Johanniskraut/*Hypericum perforatum*, dauerhafte Anwendung von Ritonavir).

Die Anwendung bei Frauen mit schwerem Asthma, die durch Einnahme von Glucocorticoiden behandelt werden, wird nicht empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenMögliche Beeinflussung von Ulipristalacetat durch andere Arzneimittel

Ulipristalacetat wird *in vitro* durch CYP3A4 metabolisiert.

– CYP3A4-Induktoren

In-vivo-Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von Ulipristalacetat mit einem starken CYP3A4-Induktor wie beispielsweise Rifampicin die C_{max} und die AUC von Ulipristalacetat deutlich um 90 % oder mehr senkt und die Halbwertszeit von Ulipristalacetat um das 2,2-fache verkürzt, was einer ca. 10-fachen Verringerung der Ulipristalacetat-Exposition entspricht. Die gleichzeitige Gabe von ellaOne und CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Efavirenz, Phosphorytoin, Nevirapin, Oxcarbazepin, Primidon, Rifabutin, Johanniskraut/*Hypericum perforatum*) setzt somit die Plasmakonzentrationen von Ulipristalacetat herab und kann zu einer

ellaOne 30 mg Tablette

HRA Pharma

verringerten Wirksamkeit von ellaOne führen und wird somit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

– CYP3A4-Inhibitoren

In-vivo-Ergebnisse zeigten auf, dass die Gabe von Ulipristalacetat mit einem wirksamen und einem moderaten CYP3A4-Hemmer die C_{max} und die AUC von Ulipristalacetat um das maximal 2- bzw. 5,9-fache erhöhten. Die Wirkungen der CYP3A4-Inhibitoren haben höchstwahrscheinlich keine klinischen Auswirkungen.

Wird der CYP3A4-Inhibitor Ritonavir über einen längeren Zeitraum angewendet, kann dieser ebenfalls eine induzierende Wirkung auf CYP3A4 haben. In diesem Fall kann Ritonavir die Plasmakonzentration von Ulipristalacetat verringern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Enzyminduktion lässt langsam nach und die Wirkung auf die Plasmakonzentration von Ulipristalacetat kann noch innerhalb von 2–3 Wochen nach Absetzen des Enzyminduktors durch die Patientin auftreten.

Arzneimittel mit Auswirkungen auf den gastrischen pH-Wert

Die Gabe von Ulipristalacetat (10 mg Tablette) zusammen mit dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol (20 mg täglich für 6 Tage) führte zu einer ungefähr 65 % geringeren durchschnittlichen C_{max} , einer verzögerten T_{max} (von einem Mittelwert von 0,75 Stunden auf 1,0 Stunden) und einer um 13 % höheren mittleren AUC. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung für die Gabe von Einzeldosierungen Ulipristalacetat als Notfallkontrazeptivum ist nicht bekannt.

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Ulipristalacetat

Hormonelle Kontrazeptiva

Da Ulipristalacetat mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor gebunden wird, kann die Wirkung gestagenhaltiger Arzneimittel beeinträchtigt werden:

- Die kontrazeptive Wirkung von hormonellen Kombinationspräparaten oder rein gestagenhaltigen Arzneimitteln kann vermindert sein.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und Notfallkontrazeptiva auf Basis von Levonorgestrel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Daten zeigen, dass die hemmende Wirkung von Ulipristalacetat und seinem Metaboliten auf CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19,

2D6, 2E1 und 3A4 nicht erheblich bzw. in Konzentrationen von klinisch relevanter Bedeutung ist. Nach einer Einzeldosis ist eine Induktion von CYP1A2 und CYP3A4 durch Ulipristalacetat oder seinem aktiven Metaboliten nicht zu erwarten. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung von Ulipristalacetat sich auf die Clearance von Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, auswirkt.

P-gp- (P-Glycoprotein-) Substrate

Die *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Ulipristalacetat ein P-gp-Hemmer bei klinisch relevanten Konzentrationen sein kann. Die *In-vivo*-Ergebnisse für das P-gp-Substrat Fexofenadin waren nicht eindeutig. Die Wirkungen von Ulipristalacetat auf P-gp-Substrate haben höchstwahrscheinlich keine klinischen Auswirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ellaOne ist nicht geeignet zur Anwendung während der Schwangerschaft und darf nicht von Frauen eingenommen werden, bei denen der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht bzw. bei denen eine Schwangerschaft bekannt ist (siehe Abschnitt 4.2).

ellaOne führt nicht zum Abbruch einer bestehenden Schwangerschaft.

Gelegentlich kann nach der Einnahme von ellaOne eine Schwangerschaft auftreten. Obwohl kein teratogenes Potenzial festgestellt wurde, sind die tierexperimentellen Daten in Bezug auf die Reproduktionstoxizität nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3). Begrenzte humanmedizinische Daten hinsichtlich der Exposition gegenüber ellaOne während der Schwangerschaft deuten auf keine Sicherheitsbedenken hin. Dennoch sollte jede Schwangerschaft nach Einnahme von ellaOne an www.hra-pregnancy-registry.com gemeldet werden. Sinn und Zweck dieser Internet-Datenbank ist die Sammlung von Sicherheitsinformationen über Frauen, die ellaOne während einer Schwangerschaft eingenommen haben oder nach der Einnahme von ellaOne schwanger werden. Sämtliche gesammelten Patientendaten werden vertraulich behandelt.

Stillzeit

Ulipristalacetat wird über die Muttermilch abgegeben (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkungen für Neugeborene/Säuglinge wurden nicht untersucht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen

werden. Nach der Einnahme von ellaOne ist das Stillen für eine Woche auszusetzen. Während dieser Zeit sollte die Muttermilch abgepumpt und entsorgt werden, um die Milchbildung anzuregen.

Fertilität

Ein schnelles Wiedereinstellen der Fertilität nach der Behandlung mit ellaOne zur Notfallverhütung ist wahrscheinlich. Aus diesem Grund ist es ratsam, während des weiteren Geschlechtsverkehrs bis zur nächsten Menstruationsblutung eine zuverlässige Barriere-methode anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ellaOne kann geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben: nach Einnahme von ellaOne treten häufig leichtes bis mäßig starkes Schwindelgefühl, gelegentlich Somnolenz und Verschwommensehen auf; in seltenen Fällen wurden Aufmerksamkeitsstörungen beobachtet. Die Patientin sollte darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen darf, wenn sie diese Symptome an sich bemerkt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauch- und Unterleibsschmerzen (Dysmenorrhö).

Die Sicherheit der Anwendung von Ulipristalacetat wurde in klinischen Entwicklungsstudien an insgesamt 4.718 Frauen untersucht.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die in dem Phase-III-Programm an 2.637 Frauen beobachtet wurden. Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

MedDRA	Nebenwirkungen (Häufigkeit)			
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Influenza	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitstörungen	
Psychiatrische Erkrankungen		Affektive Störungen	Emotionale Störungen Angst Schlaflosigkeit Hyperaktivitätsstörung Veränderungen der Libido	Desorientierung

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

MedDRA	Nebenwirkungen (Häufigkeit)			
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Somnolenz Migräne	Tremor Aufmerksamkeitsstörung Dysgeusie Synkope
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Abnormes Gefühl in den Augen okuläre Hyperämie Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Trockener Rachen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit* Bauchschmerzen* Unwohlsein in der Bauchgegend Erbrechen*	Diarrhö Mundtrockenheit Verdauungsstörungen Meteorismus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Akne Dermatose Pruritus	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhö Unterleibsschmerzen Spannungen in der Brust	Menorrhagie Vaginalausfluss Menstruationsbeschwerden Metrorrhagie Vaginitis Hitzewallungen Prämenstruelles Syndrom	Genitalpruritus Dyspareunie Rupturierte Ovarialzyste Vulvovaginale Schmerzen Hypomenorrhö*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Schüttelfrost Unwohlsein Pyrexie	Durst

* Das Symptom könnte ebenso auf eine nicht diagnostizierte Schwangerschaft (oder damit zusammenhängende Komplikationen zurückzuführen sein)

Jugendliche: Das in Studien und nach der Marktzulassung beobachtete Sicherheitsprofil bei Frauen im Alter von unter 18 Jahren ähnelt dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen während der Phase-III-Studien (siehe Abschnitt 4.2).

Erfahrungen nach der Marktzulassung: die nach der Marktzulassung spontan gemeldeten Nebenwirkungen ähnelten in ihrer Art und Häufigkeit dem während der Phase-III-Studien beschriebenen Sicherheitsprofil.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei der Mehrzahl der Frauen (74,6%) setzte in den Phase-III-Studien die nachfolgende Menstruationsblutung in einem Zeitraum von ± 7 Tagen um den erwarteten Zeitpunkt ein. Bei 6,8% kam die Menstruation mehr als 7 Tage früher, bei 18,5% mehr als 7 Tage später als erwartet und lag bei 4% der Frauen bei einer Verzögerung von über 20 Tagen.

Ein kleiner Teil der Frauen (8,7%) beobachtete Zwischenblutungen mit einer durchschnittlichen Dauer von 2,4 Tagen. In der Mehrzahl der Fälle (88,2%) wurden diese als Schmierblutungen beschrieben. Nur 0,4% der Frauen, die ellaOne im Rahmen der Phase-III-Studien erhielten, gaben eine starke Zwischenblutung an.

82 Frauen wurden mehrfach in die Phase-III-Studien aufgenommen und erhielten dementsprechend mehr als eine Dosis ellaOne (73 Frauen nahmen zweimal, 9 Frauen dreimal teil). Diese Patientinnen unterschieden sich bezüglich der Arzneimittelsicherheit (d.h. Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen, Änderungen von Dauer und Stärke der Menstruationsblutung, Häufigkeit von Zwischenblutungen) nicht vom Gesamtkollektiv.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nachfolgend angeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Ulipristalacetat liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Frauen wurden ohne Sicherheitsbedenken Einzeldosen von bis zu 200 mg gegeben. Solche hohen Dosen waren gut verträglich. Sie führten jedoch bei diesen Frauen zu einem verkürzten Menstruationszyklus (die uterine Blutung trat 2–3 Tage früher als erwartet ein). Bei einigen Frauen kam es zu einer längeren Blutungsdauer, wobei die Blutung nicht sehr stark war (Schmierblutung). Es gibt keine Gegenmittel, und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Notfallverhütungsmittel. ATC-Code: G03AD02.

Ulipristalacetat ist ein oral wirksamer synthetischer selektiver Progesteronrezeptor-Modulator, dessen Wirkung auf einer hochaffinen Bindung an den menschlichen Progesteronrezeptor beruht. Als Mechanismus bei der Anwendung zur Notfallkontrazeption wird die Hemmung oder Verzögerung

ellaOne 30 mg Tablette

HRA Pharma

der Ovulation durch Unterdrückung des LH-Anstiegs angesehen. Pharmakodynamische Daten zeigen, dass Ulipristalacetat selbst bei umgehend vor der Ovulation eingenommenen Dosen (nach bereits erfolgtem LH-Anstieg) Follikeldurchbrüche in 78,6 % der Fälle um mindestens 5 Tage verzögern kann ($p < 0,005$ vs. Levonorgestrel und vs. Placebo) (siehe Tabelle 1).

Daneben hat Ulipristalacetat auch hohe Affinität zum Glucocorticoidrezeptor; *in vitro* zeigten sich beim Tier antiglucocorticoide Wirkungen. Beim Menschen wurden diese Wirkungen allerdings selbst nach wiederholter Anwendung einer Tagesdosis von 10 mg nicht beobachtet. Ulipristalacetat hat nur minimale Affinität zum Androgenrezeptor und keine Affinität zu menschlichen Estrogen- oder Mineralocorticoidrezeptoren.

Die Ergebnisse zweier unabhängiger, randomisierter kontrollierter Studien (siehe Tabelle 2) zeigten, dass die Wirksamkeit von Ulipristalacetat der von Levonorgestrel nicht unterlegen ist, wenn die Frauen zwischen 0 und 72 Stunden nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption eine Notfallkontrazeption anwendeten. Als die Daten aus den Studien in einer Metaanalyse kombiniert wurden, war das Schwangerschaftsrisiko mit Ulipristalacetat signifikant geringer als mit Levonorgestrel ($p = 0,046$).

Zwei Versuche liefern Wirksamkeitsdaten über ellaOne, das 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen wurde. In einer offenen klinischen Studie, die Frauen einschloss, die zur Notfallkontrazeption kamen und zwischen 48 und 120 Stunden nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption mit Ulipristalacetat behandelt wurden, wurde eine Schwangerschaftsquote von 2,1 % (26/1241) festgestellt. Zudem liefert die zweite, oben beschriebene komparative Studie Daten über 100 Frauen, die 72 bis 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit Ulipristalacetat behandelt wurden und bei denen keine Schwangerschaft beobachtet wurde.

Begrenzte und nicht eindeutige Daten aus klinischen Studien deuten auf einen möglichen Trend hin zu einer verringerten Kontrazeption mit Ulipristalacetat bei einem hohen Körpergewicht oder BMI (siehe Abschnitt 4.4). Die nachstehend dargestellte Metaanalyse der vier klinischen Studien zu Ulipristalacetat umfasst keine Daten von Frauen, die weiterhin ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten.

Siehe Tabelle 3

Die Anwendungsbeobachtung nach der Marktzulassung zur Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von ellaOne bei Jugendlichen im Alter von 17 Jahren oder jünger zeigte keine Unterschiede im Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Vergleich zu erwachsenen Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 30 mg wird Ulipristalacetat rasch resorbiert.

Tabelle 1

Verhinderung der Ovulation ^{1,§}			
	Placebo n = 50	Levonorgestrel n = 48	Ulipristalacetat n = 34
Behandlung vor LH-Anstieg	n = 16 0,0 %	n = 12 25,0 %	n = 8 100 % $p < 0,005^*$
Behandlung nach LH-Anstieg, jedoch vor LH-Spitze	n = 10 10,0 %	n = 14 14,3 % NS [†]	n = 14 78,6 % $p < 0,005^*$
Behandlung nach LH-Spitze	n = 24 4,2 %	n = 22 9,1 % NS [†]	n = 12 8,3 % NS [*]

¹: Brache *et al*, *Contraception* 2013

[§]: definiert als Vorhandensein eines nicht durchgebrochenen dominanten Follikels fünf Tage nach Behandlung in der späten Follikelreifungsphase

*: im Vergleich zu Levonorgestrel

NS: Nicht statistisch bedeutsam

†: im Vergleich zum Placebo

Tabelle 2

Randomisierte kontrollierte Studie	Schwangerschaftsrate (%) innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption ²		Odds ratio [95 % HI] des Schwangerschaftsrisikos, Ulipristalacetat vs Levonorgestrel ²
	Ulipristalacetat	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]
Metaanalyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33–0,99]

²: Glasier *et al*, *Lancet* 2010

Tabelle 3

BMI (kg/m ²)	Untergewichtig 0–18,5	Normal 18,5–25	Übergewichtig 25–30	Adipös 30–
N gesamt	128	1866	699	467
N Schwangerschaften	0	23	9	12
Schwangerschaftsrate	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Konfidenzintervall	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

Der Plasmaspitzenpegel von 176 ± 89 ng/ml wird etwa 1 Stunde (0,5–2,0 h) nach der Einnahme erreicht, die Fläche unter der Kurve ($AUC_{0-\infty}$) beträgt 556 ± 260 ng·h/ml.

Bei Einnahme von Ulipristalacetat mit einem fettreichen Frühstück war die durchschnittliche C_{max} um 45 % vermindert und der Medianwert der T_{max} verlängert (von 0,75 auf 3 Stunden), während die mittlere $AUC_{0-\infty}$ um 25 % höher lag als bei der Nüchtereinnahme. Ähnliche Ergebnisse wurden für den pharmakologisch wirksamen, monodemethylierten Metaboliten gefunden.

Verteilung

Ulipristalacetat liegt weitgehend (> 98 %) gebunden an Plasmaproteine wie Albumin, saures Alpha-1-Glycoprotein und HDL (High density lipoprotein) vor.

Ulipristalacetat ist eine lipophile Verbindung und in der Muttermilch enthalten. Hierbei

besteht eine durchschnittliche, tägliche Exkretion von 13,35 µg [0–24 Stunden], 2,16 µg [24–48 Stunden], 1,06 µg [48–72 Stunden], 0,58 µg [72–96 Stunden] und 0,31 µg [96–120 Stunden].

In-Vitro-Daten deuten darauf hin, dass Ulipristalacetat ein Hemmer von BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*)-Transportern in der Darmregion sein könnte. Die Wirkungen von Ulipristalacetat auf BCRP haben höchstwahrscheinlich keine klinischen Auswirkungen.

Ulipristalacetat ist kein Substrat für OATP1B1 oder OATP1B3.

Biotransformation/Elimination

Ulipristalacetat wird intensiv zu monodemethylierten, didemethylierten und hydroxylierten Metaboliten verstoffwechselt. Der monodemethylierte Metabolit ist pharmakologisch wirksam. *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass der Abbau überwiegend über CYP3A4

sowie zu einem geringen Anteil über CYP-1A2 und CYP2A6 verläuft. Die terminale Halbwertszeit von Ulipristalacetat im Plasma betrug nach einer Einzeldosis von 30 mg $32,4 \pm 6,3$ Stunden, die mittlere orale Clearance (Cl/F) lag bei $76,8 \pm 64,0$ l/h.

Besondere Patientengruppen

Bei Frauen mit renalen oder hepatischen Funktionsstörungen wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ulipristalacetat durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die meisten in den allgemeinen Toxizitätsstudien festgestellten Wirkungen waren auf den Wirkungsmechanismus als Modulator an Progesteron- und Glucocorticoidrezeptoren zurückzuführen. Antiprogesteronwirkungen traten bei einer der therapeutischen Anwendung vergleichbaren Exposition auf.

Informationen aus Studien zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität liegen nur in begrenztem Umfang vor, da in diesen Studien keine Bemessung der Exposition vorgenommen wurde. Ulipristalacetat wirkt embryolethal bei Ratten, Kaninchen (in wiederholten Dosen über 1 mg/kg) und Affen. Die Sicherheit in Bezug auf menschliche Embryonen bei den genannten wiederholten Dosen ist nicht bekannt. Bei Dosierungen, die ausreichend niedrig für eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft waren, wurden in den tierexperimentellen Studien keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

Studien zur Kanzerogenität (bei Ratten und Mäusen) zeigten, dass Ulipristalacetat nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PE-PVDC-Aluminium-Blisterpackung mit 1 Tablette.

Der Umkarton enthält eine Blisterpackung mit 1 Tablette.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/522/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Stand: April 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt