

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG



HRA PHARMA

RUE BERANGER 15
75 003 PARIJS
FRANKRIJK

TEL: +33(0) 1 40 33 11 30
FAX: +33(0) 1 40 33 12 31

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

ZWANGERSCHAPSREGISTER
ellaOne® (ulipristalacetaat 30 mg) post-marketing surveillance

Geachte dokter, geachte apotheker,

In overleg met het Europees geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG), wenst HRA-Pharma u te informeren over het zwangerschapsregister voor ellaOne.

ellaOne® (ulipristalacetaat 30 mg) is een noodanticonceptie die geïndiceerd is binnen 120 uur na onbeschermd seks of falen van de anticonceptie. Het EMA heeft ellaOne® op 07 januari 2015 via een gecentraliseerde procedure het statuut van vrij verkrijgbaar geneesmiddel verleend. Dat statuut is al van kracht in verschillende Europese landen.

Hoewel ellaOne® het risico op een zwangerschap significant verlaagt (van 5,5 tot 0,9% indien binnen 24 uur ingenomen, in Glasier *et al.*, 2010), kan het niet alle zwangerschappen voorkomen. Daarom is er sinds de lancering van het product een zwangerschapsregister geopend, om makkelijker informatie te kunnen verzamelen over zwangerschappen met blootstelling aan ellaOne® om welke reden dan ook. Dat was een verplichte voorwaarde van het EMA. Toen het EMA het statuut van vrij verkrijgbaar geneesmiddel verleende aan ellaOne®, legde het de voorwaarde op dat het zwangerschapsregister voortgezet werd, en uitgebreid naar alle beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg die zorg verstrekken aan zwangere vrouwen.

Tot dusver werden op basis van de gegevens die verzameld zijn via dit zwangerschapsregister en andere gegevens afkomstig van post-marketing surveillance, 1.119 gevallen van zwangerschappen met blootstelling aan ellaOne® genoteerd: ze verschaffen geruststellende gegevens over veiligheid en het resultaat van de zwangerschap (PSUR 11, Juli 2017).

We hebben uw input nodig voor de follow-up van gevallen van zwangerschap bij vrouwen die ellaOne® hebben gebruikt en we willen u vriendelijk verzoeken om dergelijke gevallen te melden via het betreffende register (www.hra-pregnancy-registry.com).

In het specifieke geval van een abortuskliniek verzoeken wij u erop toe te zien dat elke zwangere vrouw wordt gevraagd of ze noodanticonceptie heeft gebruikt en indien ja, welk product.

U vindt de link hieronder en in de Samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de bijsluiter over ellaOne®.

"Elke vrouw die onbedoeld ellaOne® innam tijdens haar zwangerschap of zwanger werd ondanks inname van ellaOne® kan via de website rechtstreeks informatie in verband met veiligheid doorgeven. Ook elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft toegang tot de website om gegevens in verband met veiligheid door te geven via deze beveiligde tool.

Om de onlinevragenlijst in te vullen, ga naar:

www.hra-pregnancy-registry.com

Kies uw taal in het dropdownmenu rechts op het scherm en volg de instructies."

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van ellaOne te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per e-mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van HRA-Pharma op het telefoonnummer 0800 24935 of per e-mail naar info-benelux@hra-pharma.com

Bijlage : SKP ellaOne

Hoogachtend,



Delphine Cossard, EU QPPV

HRA-Pharma



Edwin Hoet, Country Manager

HRA-Pharma Benelux

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ellaOne 30 mg tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 30 mg ulipristalacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 237 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot roomwit-gemarmerde tablet, doorsnede 9 mm, met ronde hoeken, waarin aan beide zijden “ella” is gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noodanticonceptie binnen 120 uur (5 dagen) na onbeschermd seksuele gemeenschap of falen van de anticonceptie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling bestaat uit één tablet die zo spoedig mogelijk, maar niet later dan 120 uur (5 dagen) na onbeschermd seksuele gemeenschap of falen van de anticonceptie oraal moet worden ingenomen.

De tablet kan op elk tijdstip tijdens de menstruele cyclus worden ingenomen.

Indien binnen 3 uur na de inname van de tablet braken optreedt, moet nog een tablet worden ingenomen.

Wanneer de menstruatie van een vrouw laat is of in geval van zwangerschapssymptomen dient vóór toediening van de tablet zwangerschap te worden uitgesloten.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis:

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis:

Omdat er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd, kunnen geen alternatieve dosisaanbevelingen voor ulipristalacetaat worden gegeven.

Ernstige leverfunctiestoornis:

Omdat er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd, wordt ulipristalacetaat niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

Er is geen relevante toepassing van ulipristalacetaat bij kinderen in de prepuberteitsleeftijd voor de indicatie noodanticonceptie.

Adolescenten:

Ulipristalacetaat voor noodanticonceptie is geschikt voor iedere vrouw die kinderen kan krijgen, inclusief adolescenten. Er zijn geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid aangetoond in vergelijking met volwassen vrouwen van 18 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ellaOne is uitsluitend voor incidenteel gebruik. Het mag in geen geval een reguliere anticonceptiemethode vervangen. Vrouwen dient te allen tijde te worden geadviseerd een reguliere anticonceptiemethode toe te passen.

Ulipristalacetaat is niet bedoeld voor gebruik tijdens de zwangerschap en dient niet ingenomen te worden door een vrouw van wie vermoed wordt of bekend is dat zij zwanger is. Het onderbreekt echter geen bestaande zwangerschap (zie rubriek 4.6).

ellaOne voorkomt niet in alle gevallen zwangerschap

In het geval dat de volgende menstruatie meer dan 7 dagen te laat is, als de menstruatie abnormaal van aard is of bij symptomen die wijzen op zwangerschap of in geval van twijfel, dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. Zoals met elke zwangerschap, dient gedacht te worden aan de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap. Het is belangrijk te weten dat het optreden van uterine bloeding ectopische zwangerschap niet uitsluit. Vrouwen die zwanger raken na het innemen van ulipristalacetaat dienen contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.6).

Ulipristalacetaat remt de ovulatie of stelt deze uit (zie rubriek 5.1). Wanneer ovulatie reeds heeft plaatsgevonden, is het niet effectief meer. De timing van de ovulatie kan niet worden voorspeld en daarom dient de tablet zo snel mogelijk na onbeschermded gemeenschap te worden ingenomen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van ulipristalacetaat wanneer het meer dan 120 uur (5 dagen) na onbeschermded gemeenschap wordt ingenomen.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens suggereren dat de werkzaamheid van ellaOne verminderd zou kunnen zijn bij toenemend lichaamsgewicht of body mass index (BMI) (zie rubriek 5.1). Alle vrouwen moeten zo snel mogelijk na onbeschermded gemeenschap noodanticonceptie innemen, ongeacht het lichaamsgewicht of BMI van de vrouw.

Na gebruik van de tablet kan de menstruatie soms enkele dagen vroeger of later dan verwacht optreden. Bij ongeveer 7% van de vrouwen traden de menstruatieperioden meer dan 7 dagen eerder dan verwacht op. Bij 18,5% van de vrouwen was er een vertraging van meer dan 7 dagen en bij 4% was de vertraging meer dan 20 dagen.

Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en noodanticonceptie die levonorgestrel bevat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie na het innemen van ellaOne

Ulipristalacetaat is een noodanticonceptivum dat het risico op zwangerschap na onbeschermdde gemeenschap vermindert maar geen anticonceptiebescherming biedt voor een volgende gemeenschap. Daarom dienen vrouwen na het gebruik van noodanticonceptie te worden geadviseerd een betrouwbare barrièremethode te gebruiken tot haar volgende menstruatie.

Hoewel het gebruik van ulipristalacetaat voor noodanticonceptie geen contra-indicatie vormt voor voortgezet gebruik van reguliere hormonale anticonceptie, kan ellaOne de anticonceptieve werking ervan verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom, wanneer een vrouw wil beginnen of doorgaan met hormonale anticonceptie, kan zij dit doen na het gebruik van ellaOne. Zij dient echter geadviseerd te worden tot de volgende menstruatie een betrouwbare barrièremethode te gebruiken.

Specifieke populaties

Gelijktijdig gebruik van ellaOne en CYP3A4-inductoren (zoals barbituraten (inclusief primidon en fenobarbital), fenytoïne, fosfenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, kruidengeneesmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, efavirenz, nevirapine en langdurig gebruik van ritonavir) wordt niet aanbevolen vanwege interacties.

Gebruik bij vrouwen met ernstige astma die worden behandeld met orale glucocorticoiden wordt niet aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vermogen van andere geneesmiddelen om invloed op ulipristalacetaat uit te oefenen

Ulipristalacetaat wordt *in vitro* door CYP3A4-inductoren gemetaboliseerd.

- CYP3A4-inductoren

In-vivo-resultaten laten zien dat toediening van ulipristalacetaat met een sterke CYP3A4-inductor zoals rifampicine de C_{max} en de AUC van ulipristalacetaat aanzienlijk vermindert (met 90% of meer) en de halfwaardetijd van ulipristalacetaat vermindert met een factor van 2,2, overeenkomend met een ongeveer 10-voudig verminderde blootstelling aan ulipristalacetaat. Gelijktijdig gebruik van ellaOne met CYP3A4-inductoren (zoals barbituraten (inclusief primidon en fenobarbital), fenytoïne, fosfenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, kruidenmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, efavirenz en nevirapine) verlaagt daardoor de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat en kan de werkzaamheid van ellaOne verminderen. Voor vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt, wordt ellaOne niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en moet niet-hormonale noodanticonceptie (d.w.z. een koperhoudend spiraaltje (Cu-IUD)) worden overwogen.

- CYP3A4-remmers

In-vivo-resultaten laten zien dat toediening van ulipristalacetaat met een krachtige of een matige CYP3A4-remmer de C_{max} en de AUC van ulipristalacetaat verhoogt met een factor van respectievelijk maximaal 2 en 5,9. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van CYP3A4-remmers klinische consequenties hebben.

Langdurig gebruik van de CYP3A4-remmer ritonavir kan ook een inducerend effect hebben op CYP3A4. In dergelijke gevallen kan ritonavir de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat verminderen. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). De enzyminductie neemt slechts langzaam af en zelfs wanneer een vrouw in de afgelopen 4 weken met het gebruik van een enzyminductor is gestopt, kunnen effecten op de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat optreden.

Geneesmiddelen die de maag-pH beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van ulipristalacetaat (tablet van 10 mg) en de protonpompremmer esomeprazol (20 mg dagelijks gedurende 6 dagen) leidde tot een ongeveer 65% lagere gemiddelde C_{max} , een latere T_{max} (van mediaan 0,75 uur tot 1 uur) en een 13% hogere gemiddelde AUC. De klinische relevantie van deze interactie voor de toediening van een enkelvoudige dosis ulipristalacetaat als noodanticonceptie is niet bekend.

Vermogen van ulipristalacetaat om invloed op andere geneesmiddelen uit te oefenen

Hormonale anticonceptiva

Omdat ulipristalacetaat met hoge affiniteit aan de progesteronreceptor bindt, kan het de werking van progestageenhoudende geneesmiddelen verstoren:

- De anticonceptieve werking van gecombineerde hormonale anticonceptiva en van anticonceptiva die alleen progestageen bevatten, kan verminderd zijn.
- Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en noodanticonceptie die levonorgestrel bevat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In-vitro-gegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat en de actieve metaboliet niet significant CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 remmen bij klinisch relevante concentraties. Na toediening van een enkele dosis is inductie van CYP1A2 en CYP3A4 door ulipristalacetaat of de actieve metaboliet niet waarschijnlijk. Daarom is het onwaarschijnlijk dat toediening van ulipristalacetaat de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

P-glycoproteïne (P-gp)-substraten

In-vitro-gegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat P-gp kan remmen bij klinisch relevante concentraties. *In-vivo*-resultaten met het P-gp-substraat fexofenadine waren niet doorslaggevend. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van de P-gp-substraten klinische gevolgen hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ellaOne is niet bedoeld voor gebruik tijdens de zwangerschap en dient niet te worden ingenomen door een vrouw van wie vermoed wordt of bekend is dat zij zwanger is (zie rubriek 4.3).

Ulipristalacetaat onderbreekt geen bestaande zwangerschap.

Na het innemen van ulipristalacetaat kan er soms een zwangerschap optreden. Ofschoon geen teratogeen potentieel is waargenomen, zijn de diergegevens met betrekking tot de reproductietoxiciteit ontoereikend (zie rubriek 5.3). Beperkte gegevens van mensen met betrekking tot zwangerschapsblootstelling aan ellaOne geven geen redenen tot bezorgdheid. Toch is het belangrijk dat elke zwangerschap bij een vrouw die ellaOne heeft ingenomen wordt gemeld op www.hra-pregnancy-registry.com. Het doel van deze webbased registratie is het verzamelen van veiligheidsinformatie van vrouwen die tijdens de zwangerschap ellaOne hebben ingenomen of die zwanger worden na het innemen van ellaOne. Alle gegevens over patiënten zullen anoniem blijven.

Borstvoeding

Ulipristalacetaat wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Het effect op pasgeboren baby's/zuigelingen is niet onderzocht. Er kan niet worden uitgesloten dat dit schadelijk kan zijn voor de zuigeling. Aanbevolen wordt om na inname van ulipristalacetaat voor noodanticonceptie minstens één week geen borstvoeding te geven, maar de moedermelk af te kolven en weg te gooien om de melkproductie te blijven stimuleren.

Vruchtbaarheid

Na een behandeling met ulipristalacetaat als noodanticonceptie is het waarschijnlijk dat de vruchtbaarheid snel terugkeert. Men dient vrouwen te adviseren tot de volgende menstruatie een betrouwbare barrièremethode te gebruiken bij elke volgende gemeenschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ulipristalacetaat heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen: lichte tot matig ernstige duizeligheid komt na gebruik van ellaOne vaak voor, sufheid en wazig zien soms; aandachtsstoornissen zijn zelden gerapporteerd. De patiënt dient gewaarschuwd te worden geen voertuig te besturen of machines te gebruiken wanneer zij dergelijke symptomen ondervinden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en dysmenorroe.

De veiligheid van ulipristalacetaat is tijdens klinische onderzoeken bij 4.718 vrouwen geëvalueerd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen vermeld die werden gerapporteerd in een fase III-onderzoek met 2.637 vrouwen.

De bijwerkingen hieronder zijn ingedeeld op basis van hun frequentie en systeem/orgaanklasse in overeenstemming met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA	Bijwerkingen (frequentie)			
	Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Influenza	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Stoornissen van de eetlust	
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornissen		Emotionele stoornis Angst Slapeloosheid Hyperactiviteitsstoornis Veranderingen in libido	Desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid		Somnolentie Migraine	Tremor Aandachtsstoornis Dysgeusie Syncope
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornissen	Abnormale sensatie in het oog Oculaire hyperemie Fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Droge keel
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid* Buikpijn* Ongemakkelijk gevoel in de buik Braken*		Diarree Droge mond Dyspepsie Flatulentie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Acne Huidlaesies Jeuk	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie Rugpijn			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Dysmenorroe Bekkenpijn Gevoelige borsten		Menorragie Vaginale afscheiding Menstruatiestoornis Metrorragie Vaginitis Opvliegers Premenstrueel syndroom	Genitale pruritus Dyspareunie Geruptureerde ovariumcyste Vulvovaginale pijn Hypomenorroe*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Moeheid		Koude rillingen Malaise Koorts	Dorst

*Symptoom dat ook verband kan houden met een niet-gediagnosticeerde zwangerschap (of gerelateerde complicaties)

Adolescenten: het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij vrouwen jonger dan 18 jaar oud in onderzoeken en postmarketing komt overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassenen tijdens het fase III-programma (zie rubriek 4.2).

Postmarketingervaring: de bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd uit postmarketingervaring kwamen in aard en frequentie overeen met het veiligheidsprofiel dat tijdens het fase III-onderzoek werd beschreven.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij de meeste vrouwen (74,6%) in de fase III-onderzoeken trad de volgende menstruatie op de verwachte tijd op of binnen ± 7 dagen, terwijl de menstruatie bij 6,8% meer dan 7 dagen eerder dan verwacht begon en bij 18,5% meer dan 7 dagen na het verwachte begin. Deze vertraging was bij 4% van de vrouwen meer dan 20 dagen

Een gering aantal vrouwen (8,7%) meldde intermenstrueel bloedverlies, dat gemiddeld 2,4 dagen duurde. In de meeste gevallen (88,2%) werd dit bloedverlies als licht beschreven. Van de vrouwen die in het fase III-onderzoek ellaOne kregen, meldde slechts (0,4%) zwaar intermenstrueel bloedverlies.

82 vrouwen werden vaker dan één keer in het fase III-onderzoek opgenomen. Deze vrouwen kregen dan ook meer dan één dosis ellaOne (73 vrouwen werden tweemaal in het onderzoek opgenomen, 9 vrouwen driemaal). Bij deze proefpersonen waren er geen veiligheidsverschillen wat de incidentie en ernst van bijwerkingen, verandering van de duur of het volume van de menstruatie en de incidentie van intermenstrueel bloedverlies betreft.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van ulipristalacetaat is beperkt. Enkelvoudige doses tot 200 mg zijn gebruikt bij vrouwen bij wie geen reden tot bezorgdheid bestaat. Dergelijke hoge doses werden goed verdragen; deze vrouwen hadden echter een kortere menstruatiecyclus (uteriene bloeding trad 2-3 dagen eerder op dan verwacht zou worden) en bij sommige vrouwen was de duur van de bloeding langer, hoewel de hoeveelheid niet excessief was (spotting). Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, noodcontraceptie. ATC-code: G03AD02.

Ulipristalacetaat is een oraal werkzame, synthetische selectieve progesteronreceptormodulator die zijn werking uitoefent door met hoge affiniteit aan de humane progesteronreceptor te binden. Bij gebruik voor noodanticonceptie is het werkingsmechanisme remming of uitstel van de ovulatie via onderdrukking van de stijging van luteïniserend hormoon (LH). Uit farmacodynamische gegevens blijkt dat ulipristalacetaat, zelfs wanneer het onmiddellijk voor de ovulatie wordt ingenomen (wanneer LH al is begonnen te stijgen), in staat is de eisprong in 78,6 % van de gevallen ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel en vs. placebo) gedurende ten minste 5 dagen uit te stellen (zie de tabel).

Preventie van ovulatie ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristalacetaat n=34
Behandeling vóór stijging van LH	n=16 0,0 %	n=12 25,0 %	n=8 100 % p<0,005*
Behandeling na stijging van LH maar vóór LH piek	n=10 10,0 %	n=14 14,3 % NS†	n=14 78,6 % p<0,005*
Behandeling na LH piek	n=24 4,2 %	n=22 9,1 % NS†	n=12 8,3 % NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: gedefinieerd als aanwezigheid van niet-geruptureerde dominante follikel vijf dagen na behandeling in de late folliculaire fase

*: in vergelijking met levonorgestrel

NS: niet-statistisch significant

†: in vergelijking met placebo

Ulipristalacetaat heeft tevens een hoge affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor en bij dieren zijn *in-vivo*-antiglucocorticoïde effecten waargenomen. Bij mensen zijn dergelijke effecten echter niet gezien, ook niet na herhaalde toediening in een dagelijkse dosis van 10 mg. Ulipristalacetaat heeft minimale affiniteit voor de androgeenreceptor en geen affiniteit voor de humane oestrogeen- of mineralocorticoïdreceptoren.

De resultaten van twee onafhankelijke, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken (zie tabel) bij vrouwen die tussen 0 en 72 uur na onbeschermd gemeenschap of falen van de anticonceptie om noodanticonceptie vroegen, lieten zien dat de werkzaamheid van ulipristalacetaat als noodanticonceptivum niet onderdoet voor die van levonorgestrel. Toen de gegevens uit de twee onderzoeken werden gecombineerd via meta-analyse, bleek dat het risico op zwangerschap met ulipristalacetaat significant was verminderd vergeleken met levonorgestrel (p=0,046).

Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek	Aantal zwangerschappen (%) binnen 72u na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falen van anticonceptie ²		Oddsratio [95%-BI] van risico op zwangerschap, ulipristalacetaat vs levonorgestrel ²
	• Ulipristalacetaat	• Levonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18-1,24]
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35-1,31]
Meta-analyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2 – Glasier et al, Lancet 2010

Tijdens twee onderzoeken zijn werkzaamheidsgegevens verzameld over ellaOne gebruikt tot 120 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap. In een open-label klinisch onderzoek bij vrouwen die tussen 48 en 120 uur na onbeschermd gemeenschap om noodanticonceptie vroegen en die behandeld werden met ulipristalacetaat, werd een zwangerschapspercentage van 2,1 (26/1241) gezien. Bovendien leverde het tweede vergelijkende onderzoek ook gegevens op over 100 vrouwen die 72 tot 120 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap met ulipristalacetaat werden behandeld en vervolgens niet zwanger bleken.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens uit klinische onderzoeken wijzen op een mogelijke trend voor een verminderde anticonceptieve werkzaamheid van ulipristalacetaat bij een hoog lichaamsgewicht of hoge BMI (zie rubriek 4.4). In de hieronder weergegeven meta-analyse van de vier klinische onderzoeken die werden uitgevoerd met ulipristalacetaat zijn vrouwen uitgesloten die meerdere keren onbeschermd gemeenschap hebben gehad.

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0 - 18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas 30-
N totaal	128	1866	699	467
N zwangerschappen	0	23	9	12
Zwangerschapspercentage	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Betrouwbaarheidsinterval	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Een postmarketing observationeel onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van ellaOne bij adolescenten van 17 jaar en jonger werd geëvalueerd vertoonde geen verschil in het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel in vergelijking met volwassen vrouwen van 18 jaar en ouder.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg wordt ulipristalacetaat snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1 uur (0,5-2,0 uur) na de inname een piekplasmaconcentratie van 176 ± 89 ng/ml wordt bereikt; de $AUC_{0-\infty}$ is 556 ± 260 ng.h/ml.

Inname van ulipristalacetaat met een vetrijk ontbijt leidde tot een ongeveer 45% lagere gemiddelde C_{max} , een latere T_{max} (van gemiddeld 0,75 uur naar 3 uur) en een 25% hogere gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ in vergelijking met inname in nuchtere toestand. Dezelfde resultaten werden voor de actieve, enkelvoudig gedemethyleerde metaboliet verkregen.

Distributie

Ulipristalacetaat is in sterke mate (> 98%) aan plasma-eiwitten gebonden, waaronder albumine, alfa-1-zure glycoproteïne en hoge-dichtheidslipoproteïne.

Ulipristalacetaat is een lipofiele verbinding die in de moedermelk wordt uitgescheiden met een dagelijks gemiddelde van 13,35 µg [0-24 uur], 2,16 µg [24-48 uur], 1,06 µg [48-72 uur], 0,58 µg [72-96 uur] en 0,31 µg [96-120 uur].

In-vitro-gegevens geven aan dat ulipristalacetaat een remmer van BCRP- (borstkankerresistentieproteïne-)transporters op het intestinale niveau kan zijn. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van ulipristalacetaat op BCRP enige klinische gevolgen hebben.

Ulipristalacetaat is geen substraat voor hetzij OATP1B1 of OATP1B3.

Biotransformatie/eliminatie

Ulipristalacetaat wordt voor een groot deel omgezet in enkelvoudig gedemethyleerde, tweevoudig gedemethyleerde en gehydroxyleerde metabolieten. De enkelvoudig gedemethyleerde metaboliet is farmacologisch actief. *In-vitro*-gegevens wijzen erop dat het metabolisme hoofdzakelijk door CYP3A4 wordt gemedieerd, en voor een klein deel door CYP1A2 en CYP2A6. De terminale halfwaardetijd van ulipristalacetaat in het plasma wordt na een enkelvoudige dosis van 30 mg op $32,4 \pm 6,3$ uur geschat, met een gemiddelde orale klaring (CL/F) van $76,8 \pm 64,0$ l/h.

Speciale patiëntgroepen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met ulipristalacetaat gedaan bij vrouwen met een verminderde nier- of leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. De meeste bevindingen in algemene toxiciteitsonderzoeken hielden verband met het werkingsmechanisme van ulipristalacetaat als modulator van progesteron- en glucocorticoïdreceptoren, waarbij antiprogesteron-werkzaamheid werd gezien bij blootstellingen die met de therapeutische spiegel overeenkomen.

Informatie uit reproductietoxiciteitsonderzoeken is beperkt als gevolg van het ontbreken van blootstellingsmeting in deze onderzoeken. Ulipristalacetaat heeft een embryoletale werking bij ratten, konijnen (in herhaalde doses boven 1 mg/kg) en apen. Bij deze herhaalde doses is de veiligheid voor een menselijk embryo niet bekend. In doses die laag genoeg waren om bij de dierspecies de zwangerschap in stand te houden, werden geen teratogene effecten waargenomen.

Uit carcinogeniteitsonderzoeken (bij ratten en muizen) bleek ulipristalacetaat niet carcinogeen te zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Povidon
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrip van PVC-PE-PVDC-aluminium met 1 tablet.
Doordrukstrip van PVC-PVDC-aluminium met 1 tablet.

Elke verpakking bevat één doordrukstrip.
Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/522/001
EU/1/09/522/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2009
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{DD/MM/JJJJ}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ellaOne 30 mg filmomhulde tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 30 mg ulipristalacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 237 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Goudkleurige, schildvormige filmomhulde tablet (doorsnede ongeveer 10,8 mm) waarin aan beide zijden "ella" is gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noodanticonceptie binnen 120 uur (5 dagen) na onbeschermd seksuele gemeenschap of falen van de anticonceptie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling bestaat uit één tablet die zo spoedig mogelijk, maar niet later dan 120 uur (5 dagen) na onbeschermd seksuele gemeenschap of falen van de anticonceptie oraal moet worden ingenomen.

De tablet kan op elk tijdstip tijdens de menstruele cyclus worden ingenomen.

Indien binnen 3 uur na de inname van de tablet braken optreedt, moet nog een tablet worden ingenomen.

Wanneer de menstruatie van een vrouw laat is of in geval van zwangerschapssymptomen dient vóór toediening van de tablet zwangerschap te worden uitgesloten.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis:

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis:

Omdat er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd, kunnen geen alternatieve dosisaanbevelingen voor ulipristalacetaat worden gegeven.

Ernstige leverfunctiestoornis:

Omdat er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd, wordt ulipristalacetaat niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

Er is geen relevante toepassing van ulipristalacetaat bij kinderen in de prepuberteitsleeftijd voor de indicatie noodanticonceptie.

Adolescenten:

Ulipristalacetaat voor noodanticonceptie is geschikt voor iedere vrouw die kinderen kan krijgen, inclusief adolescenten. Er zijn geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid aangetoond in vergelijking met volwassen vrouwen van 18 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ellaOne is uitsluitend voor incidenteel gebruik. Het mag in geen geval een reguliere anticonceptiemethode vervangen. Vrouwen dient te allen tijde te worden geadviseerd een reguliere anticonceptiemethode toe te passen.

Ulipristalacetaat is niet bedoeld voor gebruik tijdens de zwangerschap en dient niet ingenomen te worden door een vrouw van wie vermoed wordt of bekend is dat zij zwanger is. Het onderbreekt echter geen bestaande zwangerschap (zie rubriek 4.6).

ellaOne voorkomt niet in alle gevallen zwangerschap

In het geval dat de volgende menstruatie meer dan 7 dagen te laat is, als de menstruatie abnormaal van aard is of bij symptomen die wijzen op zwangerschap of in geval van twijfel, dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. Zoals met elke zwangerschap, dient gedacht te worden aan de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap. Het is belangrijk te weten dat het optreden van uterine bloeding ectopische zwangerschap niet uitsluit. Vrouwen die zwanger raken na het innemen van ulipristalacetaat dienen contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.6).

Ulipristalacetaat remt de ovulatie of stelt deze uit (zie rubriek 5.1). Wanneer ovulatie reeds heeft plaatsgevonden, is het niet effectief meer. De timing van de ovulatie kan niet worden voorspeld en daarom dient de tablet zo snel mogelijk na onbeschermded gemeenschap te worden ingenomen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van ulipristalacetaat wanneer het meer dan 120 uur (5 dagen) na onbeschermded gemeenschap wordt ingenomen.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens suggereren dat de werkzaamheid van ellaOne verminderd zou kunnen zijn bij toenemend lichaamsgewicht of body mass index (BMI) (zie rubriek 5.1). Alle vrouwen moeten zo snel mogelijk na onbeschermded gemeenschap noodanticonceptie innemen, ongeacht het lichaamsgewicht of BMI van de vrouw.

Na gebruik van de tablet kan de menstruatie soms enkele dagen vroeger of later dan verwacht optreden. Bij ongeveer 7% van de vrouwen traden de menstruatieperioden meer dan 7 dagen eerder dan verwacht op. Bij 18,5% van de vrouwen was er een vertraging van meer dan 7 dagen en bij 4% was de vertraging meer dan 20 dagen.

Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en noodanticonceptie die levonorgestrel bevat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie na het innemen van ellaOne

Ulipristalacetaat is een noodanticonceptivum dat het risico op zwangerschap na onbeschermd gemeenschap vermindert maar geen anticonceptiebescherming biedt voor een volgende gemeenschap. Daarom dienen vrouwen na het gebruik van noodanticonceptie te worden geadviseerd een betrouwbare barrièremethode te gebruiken tot haar volgende menstruatie.

Hoewel het gebruik van ulipristalacetaat voor noodanticonceptie geen contra-indicatie vormt voor voortgezet gebruik van reguliere hormonale anticonceptie, kan ellaOne de anticonceptieve werking ervan verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom, wanneer een vrouw wil beginnen of doorgaan met hormonale anticonceptie, kan zij dit doen na het gebruik van ellaOne. Zij dient echter geadviseerd te worden tot de volgende menstruatie een betrouwbare barrièremethode te gebruiken.

Specifieke populaties

Gelijktijdig gebruik van ellaOne en CYP3A4-inductoren (zoals barbituraten (inclusief primidon en fenobarbital), fenytoïne, fosfenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, kruidengeneesmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, efavirenz, nevirapine en langdurig gebruik van ritonavir) wordt niet aanbevolen vanwege interacties.

Gebruik bij vrouwen met ernstige astma die worden behandeld met orale glucocorticoïden wordt niet aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vermogen van andere geneesmiddelen om invloed op ulipristalacetaat uit te oefenen

Ulipristalacetaat wordt *in vitro* door CYP3A4-inductoren gemetaboliseerd.

- CYP3A4-inductoren

In-vivo-resultaten laten zien dat toediening van ulipristalacetaat met een sterke CYP3A4-inductor zoals rifampicine de C_{max} en de AUC van ulipristalacetaat aanzienlijk vermindert (met 90% of meer) en de halfwaardetijd van ulipristalacetaat vermindert met een factor van 2,2, overeenkomend met een ongeveer 10-voudig verminderde blootstelling aan ulipristalacetaat. Gelijktijdig gebruik van ellaOne met CYP3A4-inductoren (zoals barbituraten (inclusief primidon en fenobarbital), fenytoïne, fosfenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, kruidengeneesmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, efavirenz en nevirapine) verlaagt daardoor de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat en kan de werkzaamheid van ellaOne verminderen. Voor vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt, wordt ellaOne niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en moet niet-hormonale noodanticonceptie (d.w.z. een koperhoudend spiraaltje (Cu-IUD)) worden overwogen.

- CYP3A4-remmers

In-vivo-resultaten laten zien dat toediening van ulipristalacetaat met een krachtige of een matige CYP3A4-remmer de C_{max} en de AUC van ulipristalacetaat verhoogt met een factor van respectievelijk maximaal 2 en 5,9. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van CYP3A4-remmers klinische consequenties hebben.

Langdurig gebruik van de CYP3A4-remmer ritonavir kan ook een inducerend effect hebben op CYP3A4. In dergelijke gevallen kan ritonavir de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat verminderen. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). De

enzyminductie neemt slechts langzaam af en zelfs wanneer een vrouw in de afgelopen 4 weken met het gebruik van een enzyminductor is gestopt, kunnen effecten op de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat optreden.

Geneesmiddelen die de maag-pH beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van ulipristalacetaat (tablet van 10 mg) en de protonpompremmer esomeprazol (20 mg dagelijks gedurende 6 dagen) leidde tot een ongeveer 65% lagere gemiddelde C_{max} , een latere T_{max} (van mediaan 0,75 uur tot 1 uur) en een 13% hogere gemiddelde AUC. De klinische relevantie van deze interactie voor de toediening van een enkelvoudige dosis ulipristalacetaat als noodanticonceptie is niet bekend.

Vermogen van ulipristalacetaat om invloed op andere geneesmiddelen uit te oefenen

Hormonale anticonceptiva

Omdat ulipristalacetaat met hoge affiniteit aan de progesteronreceptor bindt, kan het de werking van progestageenhoudende geneesmiddelen verstoren:

- De anticonceptieve werking van gecombineerde hormonale anticonceptiva en van anticonceptiva die alleen progestageen bevatten, kan verminderd zijn.
- Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en noodanticonceptie die levonorgestrel bevat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In-vitro-gegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat en de actieve metabooliet niet significant CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 remmen bij klinisch relevante concentraties. Na toediening van een enkele dosis is inductie van CYP1A2 en CYP3A4 door ulipristalacetaat of de actieve metabooliet niet waarschijnlijk. Daarom is het onwaarschijnlijk dat toediening van ulipristalacetaat de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

P-glycoproteïne (P-gp)-substraten

In-vitro-gegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat P-gp kan remmen bij klinisch relevante concentraties. *In-vivo*-resultaten met het P-gp-substraat fexofenadine waren niet doorslaggevend. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van de P-gp-substraten klinische gevolgen hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ellaOne is niet bedoeld voor gebruik tijdens de zwangerschap en dient niet te worden ingenomen door een vrouw van wie vermoed wordt of bekend is dat zij zwanger is (zie rubriek 4.3).

Ulipristalacetaat onderbreekt geen bestaande zwangerschap.

Na het innemen van ulipristalacetaat kan er soms een zwangerschap optreden. Ofschoon geen teratogeen potentieel is waargenomen, zijn de diergegevens met betrekking tot de reproductietoxiciteit ontoereikend (zie rubriek 5.3). Beperkte gegevens van mensen met betrekking tot zwangerschapsblootstelling aan ellaOne geven geen redenen tot bezorgdheid. Toch is het belangrijk dat elke zwangerschap bij een vrouw die ellaOne heeft ingenomen wordt gemeld op www.hra-pregnancy-registry.com. Het doel van deze webbased registratie is het verzamelen van veiligheidsinformatie van vrouwen die tijdens de zwangerschap ellaOne hebben ingenomen of die zwanger worden na het innemen van ellaOne. Alle gegevens over patiënten zullen anoniem blijven.

Borstvoeding

Ulipristalacetaat wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Het effect op pasgeboren baby's/zuigelingen is niet onderzocht. Er kan niet worden uitgesloten dat dit schadelijk kan zijn voor de zuigeling. Aanbevolen wordt om na inname van ulipristalacetaat voor noodanticonceptie minstens

één week geen borstvoeding te geven, maar de moedermelk af te kolven en weg te gooien om de melkproductie te blijven stimuleren.

Vruchtbaarheid

Na een behandeling met ulipristalacetaat als noodanticonceptie is het waarschijnlijk dat de vruchtbaarheid snel terugkeert. Men dient vrouwen te adviseren tot de volgende menstruatie een betrouwbare barrièremethode te gebruiken bij elke volgende gemeenschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ulipristalacetaat heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen: lichte tot matig ernstige duizeligheid komt na gebruik van ellaOne vaak voor, sufheid en wazig zien soms; aandachtsstoornissen zijn zelden gerapporteerd. De patiënt dient gewaarschuwd te worden geen voertuig te besturen of machines te gebruiken wanneer zij dergelijke symptomen ondervinden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en dysmenorroe.

De veiligheid van ulipristalacetaat is tijdens klinische onderzoeken bij 4.718 vrouwen geëvalueerd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen vermeld die werden gerapporteerd in een fase III-onderzoek met 2.637 vrouwen.

De bijwerkingen hieronder zijn ingedeeld op basis van hun frequentie en systeem/orgaanklasse in overeenstemming met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA	Bijwerkingen (frequentie)			
	Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Influenza	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Stoornissen van de eetlust	
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornissen		Emotionele stoornis Angst Slapeloosheid Hyperactiviteitstoornis Veranderingen in libido	Desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid		Somnolentie Migraine	Tremor Aandachtsstoornis Dysgeusie Syncope
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornissen	Abnormale sensatie in het oog Oculaire hyperemie Fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Droge keel
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid* Buikpijn* Ongemakkelijk gevoel in de buik Braken*		Diarree Droge mond Dyspepsie Flatulentie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Acne Huidlaesies Jeuk	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie Rugpijn			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Dysmenorroe Bekkenpijn Gevoelige borsten		Menorragie Vaginale afscheiding Menstruatiestoornis Metrorragie Vaginitis Opvliegers Premenstrueel syndroom	Genitale pruritus Dyspareunie Geruptureerde ovariumcyste Vulvovaginale pijn Hypomenorroe*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Moeheid		Koude rillingen Malaise Koorts	Dorst

*Symptoom dat ook verband kan houden met een niet-gediagnosticeerde zwangerschap (of gerelateerde complicaties)

Adolescenten: het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij vrouwen jonger dan 18 jaar oud in onderzoeken en postmarketing komt overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassenen tijdens het fase III-programma (zie rubriek 4.2).

Postmarketingervaring: de bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd uit postmarketingervaring kwamen in aard en frequentie overeen met het veiligheidsprofiel dat tijdens het fase III-onderzoek werd beschreven.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij de meeste vrouwen (74,6%) in de fase III-onderzoeken trad de volgende menstruatie op de verwachte tijd op of binnen ± 7 dagen, terwijl de menstruatie bij 6,8% meer dan 7 dagen eerder dan verwacht begon en bij 18,5% meer dan 7 dagen na het verwachte begin. Deze vertraging was bij 4% van de vrouwen meer dan 20 dagen

Een gering aantal vrouwen (8,7%) meldde intermenstrueel bloedverlies, dat gemiddeld 2,4 dagen duurde. In de meeste gevallen (88,2%) werd dit bloedverlies als licht beschreven. Van de vrouwen die in het fase III-onderzoek ellaOne kregen, meldde slechts (0,4%) zwaar intermenstrueel bloedverlies.

82 vrouwen werden vaker dan één keer in het fase III-onderzoek opgenomen. Deze vrouwen kregen dan ook meer dan één dosis ellaOne (73 vrouwen werden tweemaal in het onderzoek opgenomen, 9 vrouwen driemaal). Bij deze proefpersonen waren er geen veiligheidsverschillen wat de incidentie en ernst van bijwerkingen, verandering van de duur of het volume van de menstruatie en de incidentie van intermenstrueel bloedverlies betreft.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van ulipristalacetaat is beperkt. Enkelvoudige doses tot 200 mg zijn gebruikt bij vrouwen bij wie geen reden tot bezorgdheid bestaat. Dergelijke hoge doses werden goed verdragen; deze vrouwen hadden echter een kortere menstruatiecycclus (uteriene bloeding trad 2-3 dagen eerder op dan verwacht zou worden) en bij sommige vrouwen was de duur van de bloeding langer, hoewel de hoeveelheid niet excessief was (spotting). Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, noodcontraceptie. ATC-code: G03AD02.

Ulipristalacetaat is een oraal werkzame, synthetische selectieve progesteronreceptormodulator die zijn werking uitoefent door met hoge affiniteit aan de humane progesteronreceptor te binden. Bij gebruik voor noodanticonceptie is het werkingsmechanisme remming of uitstel van de ovulatie via onderdrukking van de stijging van luteïniserend hormoon (LH). Uit farmacodynamische gegevens blijkt dat ulipristalacetaat, zelfs wanneer het onmiddellijk voor de ovulatie wordt ingenomen (wanneer LH al is begonnen te stijgen), in staat is de eisprong in 78,6 % van de gevallen ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel en vs. placebo) gedurende ten minste 5 dagen uit te stellen (zie de tabel).

Preventie van ovulatie ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristalacetaat n=34
Behandeling vóór stijging van LH	n=16 0,0 %	n=12 25,0 %	n=8 100 % p<0,005*
Behandeling na stijging van LH maar vóór LH piek	n=10 10,0 %	n=14 14,3 % NS†	n=14 78,6 % p<0,005*
Behandeling na LH piek	n=24 4,2 %	n=22 9,1 % NS†	n=12 8,3 % NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: gedefinieerd als aanwezigheid van niet-geruptureerde dominante follikel vijf dagen na behandeling in de late folliculaire fase

*: in vergelijking met levonorgestrel

NS: niet-statistisch significant

†: in vergelijking met placebo

Ulipristalacetaat heeft tevens een hoge affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor en bij dieren zijn *in-vivo*-antiglucocorticoïde effecten waargenomen. Bij mensen zijn dergelijke effecten echter niet gezien, ook niet na herhaalde toediening in een dagelijkse dosis van 10 mg. Ulipristalacetaat heeft minimale affiniteit voor de androgeenreceptor en geen affiniteit voor de humane oestrogeen- of mineralocorticoïdreceptoren.

De resultaten van twee onafhankelijke, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken (zie tabel) bij vrouwen die tussen 0 en 72 uur na onbeschermd gemeenschap of falen van de anticonceptie om noodanticonceptie vroegen, lieten zien dat de werkzaamheid van ulipristalacetaat als noodanticonceptivum niet onderdoet voor die van levonorgestrel. Toen de gegevens uit de twee onderzoeken werden gecombineerd via meta-analyse, bleek dat het risico op zwangerschap met ulipristalacetaat significant was verminderd vergeleken met levonorgestrel (p=0,046).

Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek	Aantal zwangerschappen (%) binnen 72u na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falen van anticonceptie ²		Oddsratio [95% BI] van risico op zwangerschap, ulipristalacetaat vs. levonorgestrel ²
	• Ulipristalacetaat	• Levonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18-1,24]
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35-1,31]
Meta-analyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2 – Glasier et al, Lancet 2010

Tijdens twee onderzoeken zijn werkzaamheidsgegevens verzameld over ellaOne gebruikt tot 120 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap. In een open-label klinisch onderzoek bij vrouwen die tussen 48 en 120 uur na onbeschermd gemeenschap om noodanticonceptie vroegen en die behandeld werden met ulipristalacetaat, werd een zwangerschapspercentage van 2,1 (26/1241) gezien. Bovendien leverde het tweede vergelijkende onderzoek ook gegevens op over 100 vrouwen die 72 tot 120 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap met ulipristalacetaat werden behandeld en vervolgens niet zwanger bleken.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens uit klinische onderzoeken wijzen op een mogelijke trend voor een verminderde anticonceptieve werkzaamheid van ulipristalacetaat bij een hoog lichaamsgewicht of hoge BMI (zie rubriek 4.4). In de hieronder weergegeven meta-analyse van de vier klinische onderzoeken die werden uitgevoerd met ulipristalacetaat zijn vrouwen uitgesloten die meerdere keren onbeschermd gemeenschap hebben gehad.

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0 - 18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas 30-
N totaal	128	1866	699	467
N zwangerschappen	0	23	9	12
Zwangerschapspercentage	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Betrouwbaarheidsinterval	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Een postmarketing observationeel onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van ellaOne bij adolescenten van 17 jaar en jonger werd geëvalueerd vertoonde geen verschil in het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel in vergelijking met volwassen vrouwen van 18 jaar en ouder.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg wordt ulipristalacetaat snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1 uur (0,5-2,0 uur) na de inname een piekplasmaconcentratie van 176 ± 89 ng/ml wordt bereikt; de $AUC_{0-\infty}$ is 556 ± 260 ng.h/ml.

Inname van ulipristalacetaat met een vetrijk ontbijt leidde tot een ongeveer 45% lagere gemiddelde C_{max} , een latere T_{max} (van gemiddeld 0,75 uur naar 3 uur) en een 25% hogere gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ in vergelijking met inname in nuchtere toestand. Dezelfde resultaten werden voor de actieve, enkelvoudig gedemethyleerde metaboliet verkregen.

Distributie

Ulipristalacetaat is in sterke mate (> 98%) aan plasma-eiwitten gebonden, waaronder albumine, alfa-1-zure glycoproteïne en hoge-dichtheidslipoproteïne.

Ulipristalacetaat is een lipofiele verbinding die in de moedermelk wordt uitgescheiden met een dagelijks gemiddelde van 13,35 µg [0-24 uur], 2,16 µg [24-48 uur], 1,06 µg [48-72 uur], 0,58 µg [72-96 uur] en 0,31 µg [96-120 uur].

In-vitro-gegevens geven aan dat ulipristalacetaat een remmer van BCRP- (borstkankerresistentieproteïne-)transporters op het intestinale niveau kan zijn. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van ulipristalacetaat op BCRP enige klinische gevolgen hebben.

Ulipristalacetaat is geen substraat voor hetzij OATP1B1 of OATP1B3.

Biotransformatie/eliminatie

Ulipristalacetaat wordt voor een groot deel omgezet in enkelvoudig gedemethyleerde, tweevoudig gedemethyleerde en gehydroxyleerde metabolieten. De enkelvoudig gedemethyleerde metaboliet is farmacologisch actief. *In-vitro*-gegevens wijzen erop dat het metabolisme hoofdzakelijk door CYP3A4 wordt gemedieerd, en voor een klein deel door CYP1A2 en CYP2A6. De terminale halfwaardetijd van ulipristalacetaat in het plasma wordt na een enkelvoudige dosis van 30 mg op $32,4 \pm 6,3$ uur geschat, met een gemiddelde orale klaring (CL/F) van $76,8 \pm 64,0$ l/h.

Speciale patiëntgroepen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met ulipristalacetaat gedaan bij vrouwen met een verminderde nier- of leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. De meeste bevindingen in algemene toxiciteitsonderzoeken hielden verband met het werkingsmechanisme van ulipristalacetaat als modulator van progesteron- en glucocorticoïdreceptoren, waarbij antiprogesteron-werkzaamheid werd gezien bij blootstellingen die met de therapeutische spiegel overeenkomen.

Informatie uit reproductietoxiciteitsonderzoeken is beperkt als gevolg van het ontbreken van blootstellingsmeting in deze onderzoeken. Ulipristalacetaat heeft een embryoletale werking bij ratten, konijnen (in herhaalde doses boven 1 mg/kg) en apen. Bij deze herhaalde doses is de veiligheid voor een menselijk embryo niet bekend. In doses die laag genoeg waren om bij de dierspecies de zwangerschap in stand te houden, werden geen teratogene effecten waargenomen.

Uit carcinogeniteitsonderzoeken (bij ratten en muizen) bleek ulipristalacetaat niet carcinogeen te zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Povidon

Croscarmellosematrium

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)

Macrogol (E1521)

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Polysorbaat 80 (E433)

Geel ijzeroxide (E172)

Kaliumaluminiumsilicaat (E555)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor het bewaren van dit geneesmiddel zijn geen speciale omstandigheden vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrip van PVC-PVDC-aluminium (met UV-filter) met 1 tablet.

De verpakking bevat één doordrukstrip.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/522/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2009
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{DD/MM/JJJJ}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.