

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVANTE compressa rivestita con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di ulipristal acetato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 240,0 mg di lattosio (come monoidrato) e 1,35 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa bianca, rotonda, biconvessa, rivestita con film del diametro di 9,0-9,2 mm, con impresso "U30" su un lato.

### 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.

Questa 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

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun adeguamento della dose.

##### *Compromissione epatica*

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

#### *Compromissione epatica grave*

In assenza di studi specifici, EVANTE 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 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 o più (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**

Ulipristal acetato è destinato esclusivamente all'uso occasionale. 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).

Ulipristal acetato 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 anormale 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. È 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 proprio medico (vedere paragrafo 4.6).

Ulipristal acetato inibisce o ritarda l'ovulazione (vedere paragrafo 5.1). Se l'ovulazione si è già verificata, questo 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 ulipristal acetato 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).

#### Contraccezione dopo l'assunzione di ulipristal acetato

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. Pertanto 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 di ulipristal acetato non è controindicato in caso di assunzione continua di un contraccettivo ormonale regolare, l'ulipristal acetato può ridurre la sua 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 ulipristal acetato, 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 ulipristal acetato 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 in donne con asma grave in trattamento con glucocorticoidi per via orale non è raccomandato.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit totale di lattasi, o di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **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 del 90% o più 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 EVANTE 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 EVANTE.

Per le donne che hanno usato nelle ultime 4 settimane medicinali che si comportano da induttori enzimatici, EVANTE 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'AUC (area sotto la curva) 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

EVANTE 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 EVANTE 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 a EVANTE nella specie umana non suggeriscono problemi per la sicurezza. Tuttavia è importante che eventuali gravidanze di donne che hanno assunto EVANTE siano segnalate su <https://ulipristal-pregnancy-registry.com/it/>. Lo scopo di questo registro su Web è raccogliere informazioni sulla sicurezza da donne che hanno assunto EVANTE in gravidanza o che hanno iniziato una gravidanza dopo aver assunto EVANTE. 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 EVANTE 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 EVANTE 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**

EVANTE altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari: dopo l'assunzione di EVANTE 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| MedDRA                                                            | Reazioni avverse (frequenza)                                    |                                                                                               |                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classificazione per sistemi e organi                              | Comune                                                          | Non comune                                                                                    | Raro                                                                                            |
| Infezioni e infestazioni                                          |                                                                 | Influenza                                                                                     |                                                                                                 |
| Disturbi del sistema immunitario                                  |                                                                 |                                                                                               | Reazioni di ipersensibilità inclusi eruzione cutanea, orticaria, angioedema                     |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                       |                                                                 | Disturbi dell'appetito                                                                        |                                                                                                 |
| Disturbi psichiatrici                                             | Disturbi dell'umore                                             | Disturbi emotivi<br>Ansia<br>Insonnia<br>Disturbi da iperattività<br>Alterazioni della libido | Disorientamento                                                                                 |
| Patologie del sistema nervoso                                     | Cefalea<br>Capogiri                                             | Sonnolenza<br>Emicrania                                                                       | Tremori<br>Disturbi dell'attenzione<br>Disgueusia<br>Sincope                                    |
| Patologie dell'occhio                                             |                                                                 | Disturbi visivi                                                                               | Sensazione oculare anomala<br>Iperemia oculare<br>Fotofobia                                     |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                           |                                                                 |                                                                                               | Vertigini                                                                                       |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                 |                                                                 |                                                                                               | Gola secca                                                                                      |
| Patologie gastrointestinali                                       | Nausea*<br>Dolore addominale*<br>Fastidio addominale<br>Vomito* | Diarrea<br>Bocca secca<br>Dispepsia<br>Flatulenza                                             |                                                                                                 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                   |                                                                 | Acne<br>Lesioni cutanee<br>Prurito                                                            |                                                                                                 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Mialgia<br>Dolore dorsale                                       |                                                                                               |                                                                                                 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella             | Dismenorrea<br>Dolore pelvico<br>Dolorabilità mammaria          | Menorragia<br>Secrezione vaginale<br>Disturbi mestruali<br>Metrorragia<br>Vaginite            | Prurito genitale<br>Dispareunia<br>Cisti ovarica rotta<br>Dolore vulvo-vaginale<br>Ipomenorrea* |

|                                                                          |            |                                                |      |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|------|
|                                                                          |            | Vampate di calore<br>Sindrome<br>premenstruale |      |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Stanchezza | Brividi<br>Malessere<br>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).

Esperienza 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  $\pm 7$  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 intermenstruale 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 ulipristal acetato negli studi di fase III, solo lo 0,4% ha riferito un sanguinamento intermenstruale abbondante.

Negli studi di fase III, 82 donne sono state arruolate più di una volta e hanno quindi ricevuto più di una dose di ulipristal acetato (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 intermenstruale.

#### 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **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; tuttavia 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 alta 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 <sup>1,§</sup>                       |                 |                        |                                |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|--------------------------------|
|                                                                  | Placebo<br>n=50 | Levonorgestrel<br>n=48 | Ulipristal acetato<br>n=34     |
| <b>Trattamento prima dell'aumento di LH</b>                      | n=16<br>0,0%    | n=12<br>25,0%          | n=8<br>100%<br>$p < 0,005^*$   |
| <b>Trattamento dopo l'aumento di LH ma prima del picco di LH</b> | n=10<br>10,0%   | n=14<br>14,3%<br>NS†   | n=14<br>78,6%<br>$p < 0,005^*$ |
| <b>Trattamento dopo il picco di LH</b>                           | n=24<br>4,2%    | n=22<br>9,1%<br>NS†    | n=12<br>8,3%<br>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 antiglucocorticoidi 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 (%)<br>nelle 72 ore successive a un rapporto sessuale non protetto o al fallimento di altri mezzi contraccettivi <sup>2</sup> |                   | Rapporto degli odds [IC 95%] del rischio di gravidanza, ulipristal acetato vs levonorgestrel <sup>2</sup> |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | Ulipristal acetate                                                                                                                                | Levonorgestrel    |                                                                                                           |
| HRA2914-507                              | 0,91<br>(7/773)                                                                                                                                   | 1,68<br>(13/773)  | 0,50 [0,18-1,24]                                                                                          |
| HRA2914-513                              | 1,78<br>(15/844)                                                                                                                                  | 2,59<br>(22/852)  | 0,68 [0,35-1,31]                                                                                          |
| Metanalisi                               | 1,36<br>(22/1617)                                                                                                                                 | 2,15<br>(35/1625) | 0,58 [0,33-0,99]                                                                                          |

2: Glasier et al, Lancet 2010

Due studi forniscono dati sull'efficacia di ulipristal acetato somministrata fino a 120 ore dopo un rapporto sessuale non protetto. In uno studio clinico in aperto su donne arruolate 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.

| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>   | <b>Sottopeso<br/>0 - 18,5</b> | <b>Normale<br/>18,5-25</b> | <b>Sovrappeso<br/>25-30</b> | <b>Obesa<br/>30-</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------|
| <b>N totale</b>                 | 128                           | 1866                       | 699                         | 467                  |
| <b>N gravidanze</b>             | 0                             | 23                         | 9                           | 12                   |
| <b>Tasso di gravidanze</b>      | 0,00%                         | 1,23%                      | 1,29%                       | 2,57%                |
| <b>Intervallo di confidenza</b> | 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 ulipristal acetato 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  $176 \pm 89$  ng/ml a circa 1 ora (0,5-2,0 h) dalla somministrazione, ed un  $AUC_{0-\infty}$  di  $556 \pm 260$  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  $AUC_{0-\infty}$  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. È 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 embrioletale 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

Amido pregelatinizzato (mais)

Sodio amido glicolato

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Acido stearico (E570)

Talco (E553b)

Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC-PVDC-alluminio contenente 1 compressa.

La scatola contiene un blister trasparente.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Farmitalia S.r.l.  
Via Pinciana 25  
00198 Roma

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

AIC n. 046058018 - "30 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: ottobre 2020  
Data del rinnovo più recente: 3 gennaio 2024

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Data di revisione: