



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 octobre 2015

### ELLAONE 30 mg, comprimé

B/1 (CIP : 34009 394 503 7 7)

Laboratoire HRA PHARMA

DCI	ulipristal acétate
Code ATC (2013)	G03AD02 (contraception d'urgence)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Modification des conditions d'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication concernée	<b>« Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale 15 mai 2009 (procédure centralisée) Rectificatifs le 30/09/2014 et le 07/01/2015
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament non soumis à prescription médicale

Classement ATC	G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03A : Contraception hormonale à usage systémique G03AD : Contraception d'urgence G03AD02 : Ulipristal acetate
----------------	--

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 09/09/2010 (JO du 15/09/2010).

Dans son avis d'inscription du 13 janvier 2010, la Commission a considéré que le SMR de ELLAONE était important dans l'indication de l'AMM.

L'AMM de ELLAONE a été modifiée (rectificatif du 07/01/2015) :

- le paragraphe posologie et mode d'administration contient désormais la mention suivante « Adolescents : ELLAONE convient à toute femme en âge de procréer, y compris les adolescentes. Aucune différence n'a été observée au niveau de la sécurité ou de l'efficacité par rapport aux femmes adultes âgées de 18 ans ou plus »
- ELLAONE est un médicament non soumis à prescription médicale alors qu'il était auparavant sur liste I.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. ».

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1</sup> :

<b>Référence</b>	<b>HRA2914-515: Prospective Observational Single Arm Open-Label Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of ellaOne® (Ulipristal Acetate) for Emergency Contraception in Postmenarcheal Adolescent Girls and Adult Women – Rapport d'étude non publié</b>
<b>Type de l'étude</b>	Etude prospective observationnelle.
<b>Date et durée de l'étude</b>	15 décembre 2010 – 18 janvier 2013
<b>Objectif de l'étude</b>	L'objectif principal était d'étudier la tolérance d'ellaOne en utilisation courante chez des adolescentes et des femmes adultes. Le taux de grossesses observé après utilisation d'ellaOne en contraception d'urgence était un objectif secondaire ainsi que le suivi des éventuelles grossesses et des nouveaux nés.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	Adolescentes ou femmes adultes ayant eu une prescription d'ellaOne® pour contraception d'urgence dans un des centres investigateurs. Acceptant de fournir les informations requises par le protocole concernant les 2 cycles menstruels suivant la prise d'ellaOne (saignements, rapports sexuels, contraception, traitements concomitants, événements indésirables) et une éventuelle grossesse (accouchement, état de santé du nouveau-né)
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	Etude multicentrique internationale : Suède, Royaume Uni, France, USA, Allemagne
<b>Produits étudiés</b>	Dose unique d'ellaOne
<b>Taille de l'échantillon</b>	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 350 dont 175 adolescentes. En prévoyant 30% de pertues de vue, il était prévu d'inclure au total 250 adolescentes et 250 femmes adultes.
<b>Taux de grossesse</b>	Le taux de grossesse a été calculé sur la population en ITT modifiée : femmes ayant pris le traitement dont l'issue était connue (enceinte ou non).
<b>RESULTATS</b>	
<b>Nombre de sujets analysés</b>	579 femmes ont été incluses, dont 279 < 18 ans (parmi lesquelles 76 avaient moins de 16 ans). Leur âge médian était de 18 ans (13 – 46 ans).
<b>Durée du suivi</b>	Deux mois après la prise d'ellaOne
<b>Taux de grossesses</b>	Il a été calculé sur une population de 464 patientes (ITT modifié soit 80,1% de la population incluse) dont 242 patientes < 18 ans. Sept patientes ont été enceintes, soit 1,5% de la population en ITT modifié, dont 2 âgées de moins de 18 ans.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

#### ► Données de l'étude HRA2914-515:

Des informations concernant la tolérance après prise d'ELLAONE (saignements ou événements indésirables) ont été disponibles pour 472 patientes sur 579 incluses.

Un ou plusieurs événements indésirables ont été signalés par 148 patientes / 472 (31,4%) dont 57 (12,1%) ont eu des événements indésirables potentiellement liés au traitement.

<sup>1</sup> Rapport d'étude non publié HRA2914-515: Prospective Observational Single Arm Open-Label Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of ellaOne® (Ulipristal Acetate) for Emergency Contraception in Postmenarcheal Adolescent Girls and Adult Women (Protocol 2914-010) Final Clinical Study Report - 29 January 2013

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (10,8% des patientes), nausées (6,4%), douleurs abdominales (3,4%), douleurs abdominales hautes (3,2%). L'incidence des différents événements indésirables a été semblable dans les deux classes d'âge.

Il y a eu un événement indésirable grave (infection virale), considéré comme non lié au traitement.

Les événements indésirables ont été considérés comme potentiellement liés au traitement (lien coté comme certain, possible ou probable) pour 57 patientes (12,1%, soit 9,6% < 18 ans et 14,6% ≥ 18 ans). Les plus fréquents ont été des nausées (4,7%), céphalées (3,0%), douleurs abdominales (2,1%), vertiges (1,3%).

Événements d'intérêt particulier : une dysménorrhée a été signalée par 2% (n=9) des patientes (5<18 ans et 4 ≥ 18 ans). Des métrorragies ont été signalées par 21% des patientes, avec un délai médian de survenue de 10 jours après la prise d'ELLAONE (0 à 68 jours). Des ménorragies ont été signalées par 30% des patientes, plus fréquentes chez les ≥ 18 ans (37%) que chez les <18 ans (23%). Des modifications de la durée du cycle pendant lequel a eu lieu le traitement ou le suivant (plus de 7 jours) ont été plus fréquentes chez les <18 ans (53%) que chez les ≥ 18 ans (37%).

Cette étude, réalisée sur une population limitée, n'a pas mis en évidence de différences notables de tolérance à ELLAONE chez les patientes âgées de moins de 18 ans par rapport à celles âgées de 18 ans ou plus.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 15/05/2009 au 14/05/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) concernant notamment les rubriques « Posologie et mode d'administration », « mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « fertilité, grossesse et allaitement », « effets indésirables ».

La grossesse a été supprimée de la liste des contre-indications d'ELLAONE, avec toutefois les précisions suivantes :

- dans le paragraphe « Posologie et mode d'administration » : toute grossesse doit être exclue avant d'administrer ELLAONE
- dans les paragraphes « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « grossesse et allaitement » : ELLAONE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être pris par une femme chez laquelle on soupçonne une grossesse ou qui est enceinte.

► L'EPAR<sup>2</sup> ayant conclu à l'autorisation de l'utilisation d'ELLAONE sans prescription médicale et chez les adolescentes de moins de 18 ans a demandé le maintien d'un registre des grossesses destiné à collecter des données concernant le suivi clinique et l'issue des grossesses consécutives à un échec d'ELLAONE ou ayant été exposées par erreur à ELLAONE. Ce registre est accessible par internet (cf paragraphe 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement du RCP).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ELLAONE a fait l'objet de 92 101 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

<sup>2</sup> ellaOne-H-C-1027-II-0021: EPAR - Assessment Report – Variation.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001027/WC500181904.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001027/WC500181904.pdf)

## 04.4 Stratégie contraceptive

Les données acquises de la science sur la contraception d'urgence et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4,5</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 13 janvier 2010, la place d'ELLAONE dans la stratégie contraceptive n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 13 janvier 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'accès à une contraception adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique,
- ▀ ELLAONE entre dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques (NORLEVO 1,5 mg, LEVONORGESTREL BIOGARAN 1,5 mg, DIU au cuivre).
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.

- ▀ Intérêt de santé publique :

En France, une grossesse sur trois serait non désirée<sup>6</sup> et on estime à 230 000 le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées en 2013<sup>7</sup>. Leur nombre est relativement stable depuis 2006 et varie peu chaque année. Bien qu'une tendance à la hausse du nombre des IVG ait été observée en 2013, elle est suivie d'une tendance à la baisse en 2014.

Sur cette base et compte tenu des conséquences psychologiques et du retentissement social associé, le poids sur la santé publique induit par les grossesses non désirées et les IVG peut être considéré comme important.

Assurer un accès à une contraception adaptée dont la contraception d'urgence pour toutes les femmes qui décident d'en avoir recours et réduire la fréquence des IVG (notamment chez les jeunes femmes) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 97 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Malgré l'usage répandu des méthodes contraceptives médicalisées<sup>9</sup>, il persiste un besoin de santé publique vu la stabilité du nombre d'IVG pratiquées ces dernières années, y compris chez les mineures et les 18-19 ans<sup>7</sup>. Si la réponse à ce besoin passe avant tout par une meilleure information sur les méthodes de contraception disponibles, sur leur utilisation et leur efficacité conduisant à une meilleure adaptation de la contraception aux besoins des femmes et des couples, la contraception d'urgence (CU) en tant que méthode « de rattrapage » après un rapport sexuel non ou mal protégé est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique. En effet, près de deux tiers des IVG intervient chez des femmes

<sup>3</sup> HAS - Améliorer l'information sur la contraception d'urgence - Recommandation en santé publique - Avril 2013

<sup>4</sup> HAS - Contraception d'urgence : prescription et délivrance à l'avance - Recommandations en santé publique - Avril 2013

<sup>5</sup> HAS - Fiche Mémo - Contraception d'urgence - Décembre 2013

<sup>6</sup> Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

<sup>7</sup> Vilain A., 2015, « Les interruptions volontaires de grossesse en 2013 », Études et Résultats, DREES, n° 924, juillet.

utilisant une méthode de contraception médicalisée ou le préservatif<sup>8</sup>. Cependant, son utilisation doit être encouragée pour permettre d'en observer un impact en termes de réduction du nombre d'IVG car malgré l'ouverture de l'accès à la CU sans ordonnance et malgré sa gratuité pour les mineures, cette méthode « de rattrapage » reste encore sous-utilisée. En 2010, 11,0 % des jeunes femmes de 15 à 29 ans sexuellement actives au cours des derniers douze mois déclarent avoir utilisé la contraception d'urgence<sup>9</sup>. Ces taux d'utilisation restent inférieurs à ceux observés dans d'autres pays européens.

ELLAONE, en permettant une utilisation de la contraception d'urgence jusqu'à 5 jours après un rapport à risque, apporte donc une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. Son utilisation désormais possible sans prescription médicale et chez les adolescentes lèvent les freins à l'accès d'ELLAONE par rapport au lévonorgestrel, même si son coût supérieur peut demeurer un frein financier à son utilisation pour les femmes y ayant recours sans ordonnance.

Ainsi, au vu des données cliniques déjà disponibles sur l'efficacité d'ELLAONE par rapport au lévonorgestrel et compte tenu des nouvelles données observationnelles sur sa tolérance, notamment chez les adolescentes, il reste attendu un impact de santé publique **faible** pour la spécialité ELLAONE qui sera facilité par ses nouvelles modalités de délivrance.

En conséquence, l'intérêt de santé publique pour la spécialité ELLAONE est **faible**.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELLAONE reste important dans l'indication de l'AMM.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

### ► Taux de remboursement proposé : 65 %

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>8</sup> Moreau C., Desfreres J., Bajos N. Circonstances des échecs et prescriptions post-IVG : analyses des trajectoires contraceptives autour de l'IVG. Revue française des affaires sociales, janvier 2011 : p. 148-161.

<sup>9</sup> Gautier A., Kersaudy-Rahib D., Lydié N. Pratiques contraceptives des jeunes femmes de moins de 30 ans. In Beck F, Richard J-B. Les comportements de sante des jeunes Analyses du Baromètre santé 2010. p 145-154.

**ANNEXE**  
**ELLAONE 30mg, comprimé : rectificatifs d'AMM depuis la dernière évaluation par la CT.**

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>	
<p>Le traitement consiste à prendre un comprimé par voie orale le plus tôt possible, et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.</p> <p><del>Le comprimé peut être pris au cours ou en dehors des repas.</del></p> <p>En cas de vomissement dans les 3 heures suivant la prise d'ellaOne, un autre comprimé doit être pris.</p> <p>ellaOne peut être utilisé à n'importe quel moment du cycle menstruel.</p> <p><del>Une</del> grossesse doit être exclue avant d'administrer ellaOne.</p> <p><u>Insuffisance rénale ou hépatique :</u>            En l'absence d'études spécifiques, aucune recommandation posologique particulière ne peut être formulée.</p> <p><u>Insuffisance hépatique sévère :</u> en l'absence d'études spécifiques, ellaOne n'est pas recommandé.</p> <p><del>Enfants et adolescentes : Un nombre limité de femmes de moins de 18 ans ont été incluses dans les essais cliniques d'ellaOne.</del></p>	<p><u>Posologie</u></p> <p>Le traitement consiste à prendre un comprimé par voie orale le plus tôt possible, et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.</p> <p>ellaOne peut être utilisé à n'importe quel moment du cycle menstruel.</p> <p>En cas de vomissement dans les 3 heures suivant la prise d'ellaOne, un autre comprimé doit être pris.</p> <p><u>Si le cycle menstruel d'une femme a du retard ou en cas de symptômes de grossesse, toute</u> grossesse doit être exclue avant d'administrer ellaOne.</p> <p><u>Populations spéciales</u></p> <p><u>Insuffisance rénale</u>            Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u>            En l'absence d'études spécifiques, aucune autre recommandation posologique ne peut être formulée.</p> <p><u>Insuffisance hépatique sévère</u>            En l'absence d'études spécifiques, ellaOne n'est pas recommandé.</p> <p><u>Population pédiatrique</u>            Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ellaOne pour les enfants d'âge prépubère dans l'indication de la contraception d'urgence.</p> <p><u>Adolescentes :</u> ellaOne convient à toute femme en âge de procréer, y compris les adolescentes. Aucune différence n'a été observée au niveau de la sécurité ou de l'efficacité par rapport aux femmes adultes âgées de 18 ans et plus (voir rubrique 5.1)</p> <p><u>Mode d'administration</u>            Voie orale            Le comprimé peut être pris avec ou sans nourriture.</p>
<b>4.3 Contre-indications</b>	
<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p><del>Grossesse.</del></p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients <u>mentionnés à la rubrique 6.1.</u></p>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	
<p><del>L'utilisation simultanée d'une contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</del></p> <p>L'utilisation chez des femmes atteintes d'asthme sévère <del>insuffisamment contrôlé par un</del> glucocorticoïde oral n'est pas recommandée.</p>	

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<p><del>La contraception d'urgence avec ellaOne est une méthode contraceptive occasionnelle qui ne doit en aucun cas remplacer une contraception régulière. Il doit toujours être conseillé aux femmes d'adopter une méthode de contraception régulière.</del></p> <p><del>Bien que l'utilisation d'ellaOne ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation continue d'une contraception hormonale régulière, ellaOne est susceptible de réduire son action contraceptive (voir rubrique 4.5). Il est par conséquent recommandé, après une contraception d'urgence, que les rapports sexuels ultérieurs soient protégés par une méthode de contraception barrière fiable jusqu'au début des règles suivantes.</del></p> <p><del>Il n'est pas recommandé d'utiliser plusieurs fois ellaOne au cours d'un même cycle menstruel, la tolérance et l'efficacité d'une administration répétée au cours du même cycle menstruel n'ayant pas été étudiées.</del></p> <p><del>La contraception d'urgence avec ellaOne n'empêche pas la survenue d'une grossesse dans tous les cas.</del></p> <p><del>Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'ellaOne chez les femmes ayant eu un rapport non protégé plus de 120 heures avant la prise d'ellaOne. En cas de doute, de retard des règles suivantes de plus de 7 jours, de saignements anormaux à la date prévue des règles ou de signes de grossesse, il faut exclure une grossesse par un test de grossesse. Si une grossesse survient après un traitement par ellaOne, comme pour toutes les grossesses, la possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée. Une grossesse extra-utérine peut se poursuivre malgré l'apparition de saignements utérins.</del></p> <p><del>Après la prise d'ellaOne, les règles peuvent parfois survenir quelques jours avant ou</del></p>	<p><u>ellaOne n'est qu'une méthode contraceptive occasionnelle. Elle ne doit en aucun cas remplacer une contraception régulière. Il doit toujours être conseillé aux femmes d'adopter une méthode de contraception régulière.</u></p> <p><u>ellaOne ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être pris par une femme chez laquelle on soupçonne une grossesse ou qui est enceinte. Toutefois, ellaOne n'interrompt pas une grossesse en cours (voir rubrique 4.6).</u></p> <p><u>ellaOne n'empêche pas la survenue d'une grossesse dans tous les cas.</u></p> <p><u>Si les règles suivantes ont plus de 7 jours de retard, si elles sont anormales, s'il y a des symptômes suggérant une grossesse ou en cas de doute, un test de grossesse doit être réalisé. Comme avec toute grossesse, la possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée. Il est important de savoir que la survenue de saignements utérins n'exclut pas la possibilité d'une grossesse extra-utérine. Les femmes qui sont enceintes après avoir pris ellaOne doivent contacter leur médecin (voir rubrique 4.6).</u></p> <p><u>ellaOne empêche ou retarde l'ovulation (voir rubrique 5.1). Si l'ovulation a déjà eu lieu, ellaOne n'est plus efficace. Le moment de l'ovulation ne peut être prévu et, en conséquence, ellaOne doit être pris le plus rapidement possible après un rapport non protégé.</u></p> <p><u>Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'ellaOne quand il est pris plus de 120 heures (5 jours) après un rapport non protégé.</u></p> <p><u>Des données limitées et non concluantes semblent indiquer qu'ellaOne a une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (voir rubrique 5.1). Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quels que soient le poids corporel ou l'IMC de la femme.</u></p> <p><u>Après la prise d'ellaOne, les règles peuvent parfois survenir quelques jours avant ou</u></p>

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<p>après la date prévue. Chez approximativement 7% des femmes, les règles avaient plus de 7 jours d'avance et, chez approximativement 18,5 % des femmes, plus de 7 jours de retard. Chez 4% des femmes, le retard était de plus de 20 jours.</p> <p>Ce médicament contient du lactose monohydraté. Il n'est donc pas indiqué chez les <del>patientes présentant des troubles héréditaires rares telles qu'une</del> intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.</p>	<p>après la date prévue. Chez approximativement 7% des femmes, les règles avaient plus de 7 jours d'avance et, chez approximativement 18,5% des femmes, plus de 7 jours de retard. Chez 4% des femmes, le retard était de plus de 20 jours.</p> <p><u>L'utilisation concomitante d'ulipristal acétate et de contraceptifs d'urgence contenant du lévonorgestrel n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</u></p> <p><u>Contraception après la prise d'ellaOne</u></p> <p>ellaOne est un contraceptif d'urgence qui réduit le risque de grossesse après un rapport non protégé mais ne confère aucune protection contraceptive pour les rapports éventuels suivants. En conséquence, il est conseillé aux femmes d'utiliser une méthode barrière fiable après l'utilisation d'une contraception d'urgence, jusqu'à leurs règles suivantes.</p> <p>Bien que l'utilisation d'ellaOne ne présente pas de contre-indication quant à la poursuite de l'utilisation d'une contraception hormonale régulière, ellaOne peut en amoindrir l'action contraceptive (voir rubrique 4.5). Donc, si une femme souhaite commencer ou continuer l'utilisation d'une contraception hormonale, elle peut le faire après avoir utilisé ellaOne ; il faut toutefois lui conseiller d'utiliser une méthode barrière fiable jusqu'à ses règles suivantes.</p> <p><u>Populations spécifiques</u></p> <p>L'utilisation concomitante d'ellaOne avec les inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée en raison du risque d'interaction médicamenteuse (par exemple, la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, l'éfavirenz, la fosphénytoïne, la névirapine, l'oxcarbazépine, la primidone, la rifabutine, le millepertuis/Hypericum perforatum, l'utilisation prolongée du ritonavir).</p> <p>L'utilisation d'ellaOne par des femmes souffrant d'asthme sévère et traitées par glucocorticoïdes oraux n'est pas recommandée.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Les patientes atteintes de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en Lapp lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent donc pas prendre ce médicament.</p>
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<p>L'ulipristal acétate est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 in vitro. <del>Aucune étude d'interaction spécifique avec d'autres médicaments n'a été effectuée in vivo.</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Capacité d'autres médicaments à affecter l'ulipristal acétate :</li> </ul>	<p><u>Capacité d'autres médicaments à affecter l'ulipristal acétate :</u></p> <p>L'ulipristal acétate est métabolisé par le CYP3A4 in vitro.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les inducteurs du CYP3A4</li> </ul> <p><u>Les résultats in vivo montrent que l'administration concomitante d'ulipristal acétate et</u></p>

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<p><del>Les inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, le ritonavir, le millepertuis/<i>Hypericum perforatum</i>) peuvent réduire la concentration plasmatique de l'ulipristal acétate, et ainsi diminuer son efficacité. Une utilisation simultanée n'est par conséquent pas recommandée. L'induction enzymatique disparaît lentement et les effets sur les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate peuvent encore se manifester chez une femme qui a arrêté le traitement par un inducteur enzymatique au cours des 2 à 3 dernières semaines.</del></p> <p><del>L'administration simultanée de médicaments qui augmentent le pH gastrique (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiacides et les antagonistes du récepteur H2) peut réduire la concentration plasmatique de l'ulipristal acétate, et ainsi diminuer son efficacité. Une utilisation simultanée n'est par conséquent pas recommandée.</del></p> <p><del>Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, la télichromycine, la clarithromycine, la néfazodone) peuvent augmenter l'exposition à l'ulipristal acétate. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue.</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>Capacité de l'ulipristal acétate à affecter d'autres médicaments :</del></li> </ul> <p><del>Comme l'ulipristal acétate se lie aux récepteurs de la progestérone avec une forte affinité, il peut interférer avec l'action des médicaments qui contiennent un progestatif:</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>l'action contraceptive de contraceptifs hormonaux combinés et de la contraception par progestatif seul peut être réduite ;</del></li> <li><del>l'utilisation <b>simultanée</b> de l'ulipristal acétate et d'une contraception d'urgence par le lévonorgestrel n'est pas recommandée.</del></li> </ul>	<p>d'un inducteur puissant du CYP3A4 comme la rifampicine réduit considérablement la Cmax et l'ASC de l'ulipristal acétate d'au moins 90% ainsi que sa demi-vie d'un facteur 2,2, ce qui correspond à une diminution d'un facteur 10 de l'exposition à l'ulipristal acétate. L'utilisation concomitante d'ellaOne avec des inducteurs du CYP3A4 (par ex. rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, éfavirenz, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, primidone, rifabutine, millepertuis/<i>Hypericum perforatum</i>) peut entraîner une diminution de l'efficacité d'ellaOne et n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Les inhibiteurs du CYP3A4</i></li> </ul> <p>Les résultats in vivo montrent que l'administration concomitante de l'ulipristal acétate et d'un inhibiteur puissant et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 augmente la Cmax et l'ASC de l'ulipristal acétate d'un facteur maximum respectivement de 2 et de 5,9. Les effets des inhibiteurs du CYP3A4 sont peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.</p> <p>Le ritonavir, inhibiteur du CYP3A4, peut également avoir un effet inducteur sur le CYP3A4 quand il est utilisé pendant une période de temps plus longue.</p> <p>Dans ce cas, le ritonavir pourrait réduire les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate. Leur utilisation concomitante n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'induction enzymatique disparaît lentement et les effets sur les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate peuvent se manifester chez une femme même si elle a arrêté de prendre un inducteur enzymatique au cours des 2 à 3 dernières semaines.</p> <p><i>Médicaments affectant le pH gastrique</i></p> <p>L'administration de l'ulipristal acétate (comprimé de 10 mg) simultanément avec l'inhibiteur de la pompe à protons, l'ésoméprazole (20 mg quotidiennement pendant 6 jours), a entraîné une baisse moyenne d'environ 65% de la Cmax, un Tmax retardé (à partir d'une médiane de 0,75 heures à 1,0 heure) et une augmentation de 13% de l'ASC. La pertinence clinique de cette interaction pour l'administration d'une dose unique d'ulipristal acétate en tant que contraception d'urgence n'est pas connue.</p> <p><u>Effets potentiels de l'ulipristal acétate sur les autres médicaments :</u></p> <p><i>Contraceptifs hormonaux</i></p> <p><u>Du fait que</u> l'ulipristal acétate se lie au récepteur de la progestérone avec une forte affinité, il peut interférer avec l'action des médicaments qui contiennent un progestatif:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>l'efficacité contraceptive de contraceptifs hormonaux combinés et de la contraception par progestatif seul peut être réduite ;</li> <li>l'utilisation <b>concomitante</b> de l'ulipristal acétate et d'une contraception d'urgence par le lévonorgestrel n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</li> </ul> <p><u>Les données in vitro indiquent que l'ulipristal acétate et son métabolite actif à des</u></p>

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
	<p>concentrations cliniquement pertinentes n'inhibent pas de manière significative les CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Après l'administration d'une dose unique, l'induction de CYP1A2 et de CYP3A4 par l'ulipristal acétate ou son métabolite actif est peu probable. L'administration de l'ulipristal acétate ne semble donc pas susceptible de modifier la clairance des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.</p> <p><i>Substrats P-gp (P-glycoprotéine)</i></p> <p>Les données in vitro indiquent que l'ulipristal acétate utilisé à des concentrations cliniquement pertinentes peut être un inhibiteur de P-gp. Les résultats in vivo avec le substrat de la P-gp, la fexofénadine, n'ont pas été concluants. Les effets sur les substrats de la P-gp sont donc peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.</p>
<b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b>	
<p><del>ellaOne est contre-indiqué pendant une grossesse existante ou suspectée (voir rubrique 4.3).</del></p> <p><del>Les données disponibles concernant l'effet sur le fœtus/nouveau-né d'une exposition à l'ulipristal acétate pendant la grossesse sont extrêmement limitées. Chez l'animal, les données concernant la toxicité sur la reproduction sont insuffisantes, même si aucun potentiel tératogène n'a été observé (voir rubrique 5.3).</del></p> <p><del>HRA Pharma tient un registre des grossesses pour suivre l'issue des grossesses chez les femmes exposées à ellaOne. Les patientes et les professionnels de santé sont encouragés à signaler toute grossesse exposée à ellaOne au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir rubrique 7).</del></p> <p><del>Il n'a pas été déterminé si l'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel humain ou animal. L'ulipristal acétate est un composé lipophile qui pourrait théoriquement être excrété dans le lait maternel.</del></p> <p><del>Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu.</del></p> <p><del>Après une prise d'ellaOne, l'allaitement n'est pas recommandé pendant au moins 36 heures.</del></p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>ellaOne ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être pris par une femme chez laquelle on soupçonne une grossesse ou qui est enceinte (voir rubrique 4.2).</p> <p>ellaOne n'interrompt pas une grossesse en cours.</p> <p>Une grossesse peut occasionnellement survenir après la prise d'ellaOne. Bien qu'aucun potentiel tératogène n'ait été observé, les données animales concernant la toxicité sur la reproduction sont insuffisantes (voir rubrique 5.3). Les données humaines limitées concernant l'exposition de la grossesse à ellaOne ne suggèrent aucune source de préoccupation. Cependant, il est important que toute grossesse chez une femme ayant pris ellaOne soit signalée sur le site <a href="http://www.hra-pregnancy-registry.com">www.hra-pregnancy-registry.com</a>. Le but de ce registre sur le web est de réunir des informations sur la sécurité chez les femmes qui ont pris ellaOne pendant leur grossesse ou qui sont enceintes après la prise d'ellaOne. Toutes les données recueillies chez les patientes resteront anonymes.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>L'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). L'effet sur le nouveau-né/le nourrisson n'a pas été étudié.</p> <p>Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.</p> <p>Après la prise d'ellaOne, l'allaitement n'est pas recommandé pendant une semaine. Pendant cette période, il est recommandé de tirer et de jeter le lait maternel afin de stimuler la lactation.</p> <p><u>Fertilité</u></p>

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<p>Un retour rapide à la fécondité est probable, suite à un traitement par ellaOne pour une contraception d'urgence. Il est recommandé aux femmes d'utiliser une méthode barrière fiable pour tous les rapports sexuels suivants, jusqu'à leurs prochaines règles.</p>	
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	
<p><del>Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.</del>            ellaOne peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : des sensations vertigineuses légères à modérées sont fréquentes après la prise d'ellaOne, somnolence et vision trouble sont peu fréquentes ; de rares troubles de l'attention ont été signalés.</p>	<p>ellaOne peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : des sensations vertigineuses légères à modérées sont fréquentes après la prise d'ellaOne, somnolence et vision trouble sont peu fréquentes ; de rares troubles de l'attention ont été signalés.</p> <p>Il sera recommandé à la patiente de ne pas conduire de véhicule ou d'utiliser de machines si elle ressent ce genre de symptômes (voir rubrique 4.8).</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	
<p><del>Les effets indésirables rapportés chez plus de 10 pour cent des patientes traitées par ulipristal étaient : maux de tête, nausées et douleurs abdominales.</del></p> <p>La tolérance de l'ulipristal acétate a été évaluée chez 4.718 femmes au cours du programme de développement clinique.</p> <p>Les effets indésirables rapportés au cours du programme de phase III portant sur 2.637 femmes sont présentés dans le tableau ci-après. <a href="#">La grande majorité des réactions indésirables était d'intensité légère ou modérée et disparaissait spontanément.</a></p> <p>Les effets indésirables énumérés ci-après sont classés en fonction des fréquences et des classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de <b>gravité</b>.</p> <p style="text-align: center;"><b>TABLEAU</b></p>	<p><a href="#">Résumé du profil de sécurité</a></p> <p>Les effets indésirables <b>le plus fréquemment rapportés</b> étaient les maux de tête, les nausées, les douleurs abdominales <b>et la dysménorrhée</b>.</p> <p>La tolérance de l'ulipristal acétate a été évaluée chez 4.718 femmes au cours du programme de développement clinique.</p> <p><a href="#">Tableau récapitulatif des effets indésirables</a></p> <p>Les effets indésirables rapportés au cours du programme de phase III portant sur 2.637 femmes sont présentés dans le tableau ci-après.</p> <p>Les effets indésirables énumérés ci-après sont classés en fonction des fréquences et des classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de <b>fréquence</b>.  <b>Les effets indésirables ci-dessous sont listés par système-organe et par ordre de fréquence : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à &lt;1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à &lt;1/100) et rare (≥1/10 000 à &lt;1/1 000).</b></p> <p style="text-align: center;"><b>TABLEAU</b></p> <p>Adolescentes : <a href="#">le profil de sécurité observé chez des femmes de moins de 18 ans, dans des études et post-commercialisation, est analogue à celui des adultes au cours du programme de phase III (voir rubrique 4.2).</a>        Expérience post-commercialisation : <a href="#">les effets indésirables spontanés rapportés en expérience post-commercialisation sont similaires en nature et en fréquence à celles</a></p>

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<p>Chez la majorité des femmes (74,6 %) dans les études de phase III, les règles suivantes ont eu lieu à la date prévue, ou dans les 7 jours avant ou après, alors que chez 6,8% des femmes elles sont survenues plus de 7 jours avant la date prévue et chez 18,5% avec un retard de plus de 7 jours par rapport à la date prévue. Ce retard était de plus de 20 jours chez 4% des femmes.</p> <p>Une minorité (8,7%) de femmes a signalé des saignements intermenstruels d'une durée moyenne de 2,4 jours. Dans la plupart des cas (88,2%), ce saignement était peu abondant (spotting). Parmi les femmes qui ont reçu ellaOne dans le cadre des études de phase III, seulement 4% ont signalé un saignement intermenstruel important.</p> <p>Dans les études de phase III, 82 femmes ont été incluses dans une étude plus d'une fois et ont donc reçu plus d'une dose d'ellaOne (73 femmes ont été incluses deux fois et 9 trois fois). Aucune différence n'a été observée chez ces sujets en termes de fréquence et de sévérité des événements indésirables, de modification de la durée ou du volume des règles ou de fréquence de survenue de saignements intermenstruels.</p>	<p>du profil de sécurité décrit au cours du programme de phase III (rubrique 4.2).</p> <p><a href="#">Description d'effets indésirables sélectionnés</a></p> <p>Chez la majorité des femmes (74,6%) dans les études de phase III, les règles suivantes ont eu lieu à la date prévue, ou dans les 7 jours avant ou après, alors que chez 6,8% des femmes elles sont survenues plus de 7 jours avant la date prévue et chez 18,5% avec un retard de plus de 7 jours par rapport à la date prévue. Ce retard était de plus de 20 jours chez 4% des femmes.</p> <p>Une minorité (8,7%) de femmes a signalé des saignements intermenstruels d'une durée moyenne de 2,4 jours. Dans la plupart des cas (88,2%), ce saignement était peu abondant (spotting). Parmi les femmes qui ont reçu ellaOne dans le cadre des études de phase III, seulement 4% ont signalé un saignement intermenstruel important.</p> <p>Dans les études de phase III, 82 femmes ont été incluses dans une étude plus d'une fois et ont donc reçu plus d'une dose d'ellaOne (73 femmes ont été incluses deux fois et 9 trois fois). Aucune différence n'a été observée chez ces sujets en termes de fréquence et de sévérité des événements indésirables, de modification de la durée ou du volume des règles ou de fréquence de survenue de saignements intermenstruels.</p> <p><a href="#">Déclaration des effets indésirables suspectés</a> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>).</p>
<b>4.9 Surdosage</b>	
<p>L'expérience concernant le surdosage avec l'ulipristal acétate est limitée. Des doses uniques atteignant 200 mg <del>ont été administrées à un nombre limité de sujets et aucun effet indésirable sévère ou grave n'a été rapporté.</del></p>	<p>L'expérience concernant le surdosage avec l'ulipristal acétate est limitée. Des doses uniques atteignant 200 mg <a href="#">ont été utilisées chez des femmes sans problème de sécurité particulier. Ces doses élevées ont été bien tolérées ; toutefois, ces femmes ont eu un cycle menstruel plus court (les saignements utérins se produisant 2-3 jours avant la date prévue) et, chez certaines femmes, la durée des saignements a été prolongée, bien qu'en faible quantité (spotting). Il n'y a pas d'antidote et tout traitement doit être symptomatique.</a></p>
<b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>	
<p>Classe pharmacothérapeutique : <del>autres hormones sexuelles et modulateurs. Code ATC : pas encore attribué.</del></p> <p>L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale qui agit en se liant avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone humaine. Le mécanisme d'action <del>primaire</del> est</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : <a href="#">hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs d'urgence. Code ATC : G03AD02</a></p> <p>L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale qui agit en se liant avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone humaine. <a href="#">Quand il est utilisé en contraception</a></p>

## Ancien RCP (Juillet 2010)

l'inhibition ou le retard de l'ovulation.

Des données pharmacodynamiques montrent que, même s'il est pris immédiatement avant la date d'ovulation prévue, l'ulipristal acétate est capable de retarder la rupture folliculaire chez certaines femmes.

L'ulipristal acétate a également une forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et des effets antiglucocorticoïdes ont été observés chez l'animal in vivo. Ces effets n'ont toutefois pas été observés chez l'homme, même après une administration réitérée à la dose journalière de 10 mg. Son affinité pour les récepteurs androgéniques est minimale et il n'a aucune affinité pour les récepteurs des œstrogènes ou des minéralocorticoïdes humains.

Les résultats de deux essais indépendants randomisés contrôlés (voir tableau) ont montré que l'efficacité de l'ulipristal acétate n'était pas inférieure à celle du lévonorgestrel chez des femmes qui se sont présentées pour une contraception d'urgence entre 0 et 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec de la méthode contraceptive. Quand les données des deux essais ont été réunies au moyen d'une méta-analyse, le risque d'une grossesse avec l'ulipristal acétate était réduit de façon significative par rapport au lévonorgestrel ( $p=0,046$ ).

## Nouveau RCP (Février 2015)

d'urgence, le mécanisme d'action est l'inhibition ou le retard de l'ovulation via la suppression du pic de lutéostimuline (LH).

Des données pharmacodynamiques montrent que, même s'il est pris immédiatement avant la date d'ovulation prévue (quand la LH a déjà commencé à augmenter), l'ulipristal acétate est capable de retarder la rupture folliculaire pendant au moins 5 jours dans 78,6% des cas ( $p<0,005$  vs lévonorgestrel et vs placebo) (voir tableau).

Prévention de l'ovulation <sup>1,§</sup>			
	Placebo n=50	Lévonorgestrel n=48	Ulipristal acétate n=34
Traitement avant le début de l'augmentation du taux de LH	n=16 0,0%	n=12 25,0%	n=8 100% $p<0,005^*$
Traitement après le début de l'augmentation du taux de LH mais avant pic de LH	n=10 10,0%	n=14 14,3% NS†	n=14 78,6% $p<0,005^*$
Traitement après le pic de LH	n=24 4,2%	n=22 9,1% NS†	n=12 8,3% NS*

<sup>1</sup> : Brache et al, Contraception 2013

<sup>§</sup> : défini comme la présence du follicule dominant non rompu cinq jours après un traitement en phase folliculaire tardive

\* : comparé au lévonorgestrel

NS statistiquement non significatif

† : comparé au placebo

L'ulipristal acétate a également une forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et des effets antiglucocorticoïdes ont été observés chez l'animal in vivo. Ces effets n'ont toutefois pas été observés chez l'homme, même après une administration réitérée d'une dose journalière de 10 mg. Son affinité pour les récepteurs androgéniques est minimale et il n'a aucune affinité pour les récepteurs des œstrogènes ou des minéralocorticoïdes humains.

Les résultats de deux essais indépendants randomisés contrôlés (voir tableau) ont montré que l'efficacité de l'ulipristal acétate n'était pas inférieure à celle du lévonorgestrel chez des femmes qui se sont présentées pour une contraception d'urgence entre 0 et 72 heures après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. Quand les données des deux essais ont été réunies au moyen d'une méta-analyse, le risque d'une grossesse avec l'ulipristal acétate était réduit de façon significative par rapport au lévonorgestrel ( $p=0,046$ ).

Ancien RCP (Juillet 2010)			
Essai randomisé contrôlé	Taux de grossesse (%)		Odds ratio (OR) [IC 95%] du risque de grossesse, ulipristal acétate vs lévonorgestrel <sup>1</sup>
	Dans les 72h consécutives à un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec de la méthode contraceptive <sup>1</sup>		
	Ulipristal acétate	Lévonorgestrel	
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]
Méta-analyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

1 – Glasier et al, Lancet 2010

Deux essais fournissent des données sur l'efficacité d'ellaOne jusqu'à 120 heures après un rapport sexuel non protégé. Dans une étude clinique en ouvert qui a recruté des femmes qui s'étaient présentées pour une contraception d'urgence et avaient été traitées par ulipristal acétate entre 48 et 120 heures après un rapport sexuel non protégé, un taux de grossesses de 2,1% (26/1241) a été observé. En outre, le deuxième essai comparatif décrit ci-dessus fournit également des données sur 100 femmes traitées par ulipristal acétate entre 72 et 120 heures après un rapport sexuel non protégé, chez lesquelles aucune grossesse n'a été observée.

Nouveau RCP (Février 2015)			
Essai randomisé contrôlé	Taux de grossesse (%)		Odds ratio (OR) [IC 95%] du risque de grossesse, ulipristal acétate vs lévonorgestrel <sup>2</sup>
	Dans les 72h consécutives à un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec de la méthode contraceptive <sup>2</sup>		
	Ulipristal acétate	Lévonorgestrel	
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]
Méta-analyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

2 : Glasier et al, Lancet 2010

Deux essais fournissent des données sur l'efficacité d'ellaOne jusqu'à 120 heures après un rapport sexuel non protégé. Dans une étude clinique en ouvert qui a recruté des femmes qui s'étaient présentées pour une contraception d'urgence et avaient été traitées par ulipristal acétate entre 48 et 120 heures après un rapport sexuel non protégé, un taux de grossesses de 2,1% (26/1241) a été observé. En outre, le deuxième essai comparatif décrit ci-dessus fournit également des données sur 100 femmes traitées par ulipristal acétate entre 72 et 120 heures après un rapport sexuel non protégé, chez lesquelles aucune grossesse n'a été observée.

Des données d'essais cliniques limitées et non concluantes semblent indiquer une tendance possible à une baisse de l'efficacité d'ulipristal acétate avec un poids corporel ou un IMC élevé (voir rubrique 4.4). La méta-analyse de quatre études cliniques conduites avec ulipristal acétate, présentée ci-dessous, a exclu les femmes qui avaient eu d'autres rapports sexuels non protégés.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Insuffisance pondérale 0 – 18,5	Normal 18,5-25	Surcharge pondérale 25-30	Obèse 30 -
<b>N total</b>	128	1866	699	467
<b>N de grossesses</b>	0	23	9	12
<b>Taux de grossesses</b>	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
<b>Intervalle de confiance</b>	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Une étude observationnelle post-commercialisation évaluant l'efficacité et la sécurité d'ellaOne chez des adolescentes âgées de 17 ans ou moins n'a démontré aucune différence quant au profil de sécurité et d'efficacité par rapport à celui de femmes adultes de 18 ans et plus.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Absorption

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<p><del>L'administration d'ulipristal acétate avec un petit déjeuner riche en lipides entraînait une baisse d'environ 45 % du Cmax moyen, un Tmax retardé (en moyenne de 0,75 heures à 3 heures) et une ASC<sub>0-∞</sub> moyenne 25% plus élevée qu'après administration à jeun. Des résultats similaires ont été obtenus pour le métabolite actif mono-déméthylé.</del></p> <p><del>L'absorption de l'ulipristal acétate est dépendante du pH et peut être réduite dans des situations où le pH gastrique se trouve augmenté, quelle qu'en soit la cause.</del></p> <p><u>Distribution</u> L'ulipristal acétate est en grande partie (&gt;98%) lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, l'α1-glycoprotéine acide et la lipoprotéine de haute densité.</p> <p><u>Métabolisme/élimination</u> L'ulipristal acétate est largement métabolisé en métabolites mono-déméthylés, di-déméthylés et hydroxylés. Le métabolite mono-déméthylé possède une activité pharmacologique. Les résultats d'études in vitro indiquent que ce métabolisme se fait essentiellement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire de CYP1A2 et CYP2D6. La demi-vie terminale de l'ulipristal acétate dans le plasma à la suite d'une administration unique de 30 mg est estimée à 32,4 ± 6,3 heures, avec une clairance orale moyenne (CL/F) de 76,8 ± 64,0 l/h.</p> <p><u>Populations particulières</u> Aucune étude pharmacocinétique avec l'ulipristal acétate n'a été effectuée chez des femmes présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique.</p>	<p>Après administration orale d'une dose unique de 30 mg, l'ulipristal acétate est rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique est de 176 ± 89 ng/ml et est atteint approximativement 1 heure (0,5 à 2,0 heures) après l'ingestion. L'aire sous la courbe (ASC)<sub>0-∞</sub> est de 556 ± 260 ng.h/ml.</p> <p>L'administration d'ulipristal acétate avec un petit déjeuner riche en lipides a entraîné une baisse moyenne d'environ 45% de la Cmax, un Tmax retardé (en moyenne de 0,75 heures à 3 heures) et une ASC<sub>0-∞</sub> moyenne 25% plus élevée qu'après administration à jeun. Des résultats similaires ont été obtenus pour le métabolite actif mono-déméthylé.</p> <p><u>Distribution</u> L'ulipristal acétate est en grande partie (&gt;98%) lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, l'α1-glycoprotéine acide et la lipoprotéine de haute densité.</p> <p>L'ulipristal acétate est un composé lipophile qui est distribué dans le lait maternel, avec une excrétion quotidienne moyenne de 13,35 µg [0-24 heures], 2,16 µg [24-48 heures], 1,06 µg [48-72 heures], 0,58 µg [72-96 heures] et 0,31 µg [96-120 heures].</p> <p>Les données in vitro indiquent que l'ulipristal acétate pourrait être un inhibiteur des transporteurs de la BCRP (Protéine de résistance du cancer du sein) au niveau intestinal. Les effets de l'ulipristal acétate sur la BCRP sont peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.</p> <p>L'ulipristal acétate n'est un substrat ni pour l'OATP1B1 ni pour l'OATP1B3.</p> <p><u>Biotransformation/élimination</u> L'ulipristal acétate est largement métabolisé en métabolites mono-déméthylés, di-déméthylés et hydroxylés. Le métabolite mono-déméthylé possède une activité pharmacologique. Les résultats d'études in vitro indiquent que ce métabolisme se fait essentiellement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire de CYP1A2 et CYP2A6. La demi-vie terminale de l'ulipristal acétate dans le plasma à la suite d'une administration unique de 30 mg est estimée à 32,4 ± 6,3 heures, avec une clairance orale moyenne (CL/F) de 76,8 ± 64,0 l/h.</p> <p><u>Populations particulières</u> Aucune étude pharmacocinétique avec l'ulipristal acétate n'a été effectuée chez des femmes présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique.</p>
<b>5.3 Données de sécurité précliniques</b>	
<p>Les données d'études non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, ne révèlent aucun risque particulier pour les femmes. La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées au mécanisme d'action de</p>	<p>Les données d'études non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, ne révèlent aucun risque particulier pour les femmes. La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées au mécanisme d'action de</p>

Ancien RCP (Juillet 2010)	Nouveau RCP (Février 2015)
<p>l'ulipristal acétate qui est un modulateur des récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes, une activité antiprogestérone étant observée à des expositions similaires aux niveaux thérapeutiques.</p> <p><del>Les données de toxicité sur la reproduction sont insuffisantes en raison de l'absence de données pharmacocinétiques humaines et animales. En raison de son mécanisme d'action, l'ulipristal acétate a un effet embryoléthale chez le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg) et le singe. La sécurité pour un embryon humain est inconnue. Chez l'animal, à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation, aucun potentiel tératogène n'a été observé.</del></p> <p>Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec l'ulipristal acétate.</p>	<p>l'ulipristal acétate qui est un modulateur des récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes, une activité antiprogestérone étant observée à des expositions similaires aux niveaux thérapeutiques.</p> <p>Les informations concernant la toxicité sur la reproduction sont limitées en raison de l'absence de mesures d'exposition dans ces études. L'ulipristal acétate a un effet embryoléthale chez le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg) et le singe. La sécurité pour un embryon humain est inconnue à doses répétées. Chez l'animal, à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation, aucun effet tératogène n'a été observé.</p> <p>Les études de carcinogénicité (chez le rat et la souris) ont démontré que l'ulipristal acétate n'était pas cancérogène.</p>