

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr^eella[®]

Comprimé d'acétate d'ulipristal

Comprimé, 30 mg, voie orale

Contraceptif d'urgence

Laboratoire HRA Pharma
200, avenue de Paris,
92320 Chatillon, France
www.hra-pharma.com

Date d'autorisation initiale :
23 janvier 2015

Date de révision :
16 février 2023

Importé et distribué par:
Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec)
H4S 1Z1

ella[®] est une marque déposée de Laboratoire HRA Pharma, utilisée sous licence par Allergan Inc., une société d'AbbVie.

Numéro de contrôle de la présentation : 268164

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|---|---------|
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fertilité | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Contraceptifs hormonaux | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance | 2023-02 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.4 Administration | 5 |
| 5 SURDOSAGE | 5 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 5 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 6 |
| 7.1 Populations particulières | 8 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 8 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent..... | 8 |
| 7.1.3 Enfants..... | 8 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 9 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables | 9 |
| 8.2 | Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 9 |
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques | 11 |
| 8.4 | Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives | 11 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation | 11 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 12 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses | 12 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement | 12 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 12 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 17 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 17 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 17 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 17 |
| 10.1 | Mode d'action | 17 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 17 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 21 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 25 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT | 25 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 26 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 26 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 26 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 26 |
| | Prévention de la grossesse..... | 26 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 31 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 31 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | 34 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ella (acétate d'ulipristal) est indiqué pour :

- la prévention d'une grossesse lorsque le médicament est pris dans les 120 heures (5 jours) après une relation sexuelle non protégée ou l'échec connu ou soupçonné d'un contraceptif. **ella** n'est pas conçu pour un usage courant à titre de contraceptif.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'**ella** ont été établies chez les femmes en âge de procréer. Cependant, les données sur l'innocuité et l'efficacité d'**ella** sont limitées chez les filles âgées de 16 à 18 ans. L'innocuité et l'efficacité devraient être comparables chez les adolescentes pubères de moins de 18 ans et les femmes de 18 ans et plus. L'utilisation d'**ella** avant les premières règles n'est pas indiquée.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : **ella** n'a pas été étudié dans cette population et n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes ménopausées.

2 CONTRE-INDICATIONS

- **ella** est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité à l'acétate d'ulipristal, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- **ella** est contre-indiqué en cas de grossesse avérée ou soupçonnée. Si on soupçonne une grossesse après une relation sexuelle antérieure, surtout si des saignements anormaux ont été observés récemment, un test de grossesse doit être effectué avant de prendre **ella**. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **ella** peut être pris à tout moment pendant le cycle menstruel.
- Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

- Insuffisance hépatique :

En l'absence d'études spécifiques, aucune autre recommandation posologique ne peut être émise pour **ella**. Insuffisance hépatique grave : en l'absence d'études spécifiques, **ella** n'est pas recommandé.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Il faut demander aux patientes de prendre un comprimé par voie orale dès que possible dans les cinq jours (120 heures) suivant une relation sexuelle non protégée ou l'échec avéré ou soupçonné d'un contraceptif. En cas de vomissements moins de trois heures après avoir pris **ella**, il faut prendre un autre comprimé.

- Enfants :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

L'acétate d'ulipristal n'a aucune utilité chez les enfants d'âge prépubère pour l'indication de contraception d'urgence.

4.4 Administration

Le comprimé se prend par voie orale avec ou sans aliments.

Un comprimé à prendre par voie orale aussitôt que possible, mais pas plus tard que 120 heures (5 jours) après une relation sexuelle non protégée ou l'échec avéré ou soupçonné de la méthode de contraception utilisée. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Contraceptifs hormonaux, 9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#).

5 SURDOSAGE

L'expérience du surdosage avec l'acétate d'ulipristal est limitée. Une dose unique pouvant atteindre 200 mg a été administrée à un nombre limité de sujets, et aucun effet indésirable grave ou sérieux n'a été signalé. De telles doses élevées ont été bien tolérées. Cependant, ces femmes ont connu un cycle menstruel plus court (saignement utérin survenant 2 à 3 jours plus tôt que prévu) et chez certaines femmes, la durée du saignement a été plus longue sans que le saignement ait été excessif (légers saignements vaginaux). Il n'existe aucun antidote et la prise en charge consiste à traiter les symptômes.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| orale | Comprimé, 30 mg d'acétate d'ulipristal | croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et povidone K-30. |

Le comprimé est blanc à crème, marbré, rond et courbé, et il présente l'inscription « **ella** » des deux côtés.

Le comprimé **ella** (acétate d'ulipristal) est offert dans une plaquette alvéolée en aluminium, PVC, PE et PVDC contenant 1 comprimé, le tout dans une boîte de carton.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les contraceptifs d'urgence **N'OFFRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA.

Un contraceptif d'urgence ne prévient pas la grossesse dans tous les cas. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité du produit chez les femmes qui ont eu une relation sexuelle non protégée plus de 120 heures avant de le prendre. En cas de doute, de retard des règles de plus de 7 jours, de saignements anormaux à la date prévue des menstruations ou de symptômes de grossesse, il faut procéder à un test de grossesse pour exclure la possibilité d'une grossesse.

Un examen physique ou pelvien de suivi est recommandé en cas de doute concernant l'état de santé général de la femme ou la présence d'une grossesse après la prise d'**ella**.

En cas de relations sexuelles après l'utilisation du contraceptif d'urgence, on recommande de recourir à une méthode de contraception de type barrière fiable jusqu'au début des prochaines menstruations.

ella n'est pas conçu pour un usage courant à titre de contraceptif. Il a été approuvé pour une utilisation en tant que contraceptif d'urgence uniquement. Dans des études cliniques de phase III, l'administration de doses multiples pendant différents cycles était permise, mais peu de données portent sur l'administration de trois doses ou moins sur une période de un à douze mois.

Chez les femmes qui utilisent le contraceptif d'urgence de façon répétitive, il faut discuter des autres options thérapeutiques.

L'efficacité d'**ella** n'a pas été évaluée chez les femmes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Une analyse de sous-groupes des données regroupées en fonction de l'IMC a montré un taux de grossesse de 3,1 % (IC à 95 % : 1,7 à 5,7) chez les femmes dont l'IMC était supérieur à 30 kg/m^2 (16 % de tous les sujets). Ce taux n'était pas significativement inférieur au taux de grossesse prévu de 4,5 % sans qu'un contraceptif d'urgence soit pris dans les 120 heures suivant une relation sexuelle non protégée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour étudier l'effet du médicament sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

ella est susceptible d'influer légèrement ou modérément sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines : un étourdissement léger ou modéré est fréquent après la prise d'un comprimé de 30 mg d'acétate d'ulipristal; une somnolence et une vision trouble sont peu fréquents; de rares cas de perturbation de l'attention ont été signalés. Il faut conseiller à la patiente de ne pas conduire ni utiliser de machines si de tels symptômes se manifestent.

Système endocrinien et métabolisme

- **Inducteurs du CYP3A4**

Un inducteur du CYP3A4 entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique d'**ella**.

Aussi, ella ne doit pas être administré avec des inducteurs du CYP3A4. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

- **Contraceptifs hormonaux**

Les données pharmacodynamiques montrent que les contraceptifs à base de progestatif peuvent nuire à la capacité d'**ella** à retarder l'ovulation. Si la patiente veut **commencer à prendre** ou **reprendre** régulièrement un contraceptif hormonal, elle peut le faire à condition d'**attendre au moins 5 jours après avoir pris ella** et d'utiliser une méthode de contraception de type barrière fiable jusqu'à ses prochaines menstruations. Si la patiente a pris **ella** en raison d'un échec avéré ou soupçonné de son contraceptif hormonal, consulter les renseignements d'ordonnance du contraceptif hormonal pour connaître la procédure à suivre. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Comme l'acétate d'ulipristal a une grande affinité de liaison au récepteur de la progestérone, il peut nuire à l'action des médicaments à base de progestatif. L'effet contraceptif des contraceptifs hormonaux combinés et des contraceptifs à base de progestatif seul peut être atténué. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Aucune étude n'a évalué l'effet d'une maladie hépatique sur l'élimination d'**ella**.

Aucune autre recommandation posologique ne peut être émise pour **ella**.

Insuffisance hépatique grave : **ella** n'est pas recommandé.

Fonction rénale

Aucune étude n'a évalué l'effet d'une maladie rénale sur l'élimination d'**ella**.

Aucune autre recommandation posologique ne peut être émise pour **ella**.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **Fertilité**

Grossesse avérée : **ella** n'est pas indiqué pour l'interruption d'une grossesse avérée. Si on soupçonne une grossesse après une relation sexuelle antérieure, surtout si des saignements anormaux ont été observés récemment, un test de grossesse doit être effectué avant de prendre **ella**.

Grossesse ectopique : en cas de grossesse après le traitement, il faut envisager la possibilité d'une grossesse ectopique. Une grossesse ectopique peut se poursuivre malgré la présence de saignements utérins.

Un examen physique ou pelvien de suivi est recommandé en cas de doute concernant l'état de santé général de la femme ou la présence d'une grossesse après la prise d'**ella**.

Effets sur le cycle menstruel : après la prise d'**ella**, les menstruations se déclenchent, parfois quelques jours plus tôt ou plus tard que prévu. Dans les essais cliniques, environ 7 % des femmes ont eu leurs menstruations plus de 7 jours avant le moment prévu. Chez 18,5 % des femmes, un retard de plus de 7 jours a été signalé, et chez 4 % d'entre elles, le retard dépassait 20 jours.

Si les menstruations tardent au-delà d'une semaine par rapport à la date prévue, un test de grossesse doit être effectué.

Après la prise d'**ella**, une méthode de contraception de type barrière fiable doit être utilisée au cours des relations sexuelles subséquentes pendant le même cycle menstruel. Si la patiente veut **commencer à prendre** ou **reprendre** régulièrement un contraceptif hormonal, elle peut le faire à condition d'**attendre au moins 5 jours après avoir pris ella** et d'utiliser une méthode de contraception de type barrière fiable jusqu'à ses prochaines menstruations. Si la patiente a pris **ella** en raison d'un échec avéré ou soupçonné de son contraceptif hormonal, consulter les renseignements d'ordonnance du contraceptif hormonal pour connaître la procédure à suivre.

Utilisation répétée : **ella** est conçu pour être utilisé comme contraceptif d'urgence de façon occasionnelle. Il ne doit pas remplacer une méthode de contraception régulière. L'utilisation répétée d'**ella** pendant un même cycle menstruel n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans un tel cas.

- **Risque tératogène**

Si aucun effet tératogène n'a été observé, les données chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets toxiques sur la reproduction. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Sensibilité et résistance

Ce médicament contient du lactose. Les patientes atteintes des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation d'**ella** est contre-indiquée en cas de grossesse avérée ou soupçonnée. **ella** n'interrompt pas une grossesse. Une grossesse peut parfois être détectée après la prise d'**ella**.

Les données limitées concernant l'exposition à **ella** pendant la grossesse n'évoquent aucun problème d'innocuité.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Après la prise d'**ella**, l'acétate d'ulipristal se retrouve dans le lait maternel. Les effets du médicament sur les nouveau-nés et les nourrissons n'ont pas fait l'objet d'études. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu.

Après la prise d'ella, l'allaitement est déconseillé pendant une semaine. Pendant ce temps, il est recommandé d'exprimer et de jeter le lait pour stimuler la lactation.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'**ella** ont été établies chez les femmes en âge de procréer. Cependant, les données sur l'innocuité et l'efficacité d'**ella** sont limitées chez les filles âgées de 16 à 18 ans. L'innocuité et l'efficacité devraient être comparables chez les adolescentes pubères de moins de 18 ans et les femmes de 18 ans et plus. L'utilisation d'**ella** avant les premières règles n'est pas indiquée.

7.1.4 Personnes âgées

ella n'a pas été étudié dans cette population de patients, et le médicament n'est pas conçu pour être utilisé chez les femmes ménopausées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent observés ($\geq 5\%$) dans les études cliniques chez les femmes recevant **ella** étaient les suivants : céphalées (9 %), nausées (9 %), douleur abdominale (5 %), dysménorrhée (5 %), fatigue et étourdissements.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

ella a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique ouvert (étude ouverte) et d'une étude comparative multicentrique, avec répartition aléatoire et à simple insu (étude comparative à simple insu). Dans ces études, un total de 2 637 (1 533 + 1 104) femmes réparties dans les groupes recevant l'acétate d'ulipristal à 30 mg ont été incluses dans l'analyse de l'innocuité. L'âge moyen des femmes ayant reçu l'acétate d'ulipristal était de 24,5 ans, et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 25,3. Parmi les participantes, 67 % étaient de race blanche, 20 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine, 2 % étaient d'origine asiatique et 12 % étaient d'une autre origine.

Le **Tableau 2** présente les effets indésirables observés chez au moins 1 % des patientes traitées par **ella**.

Tableau 2 – Effets indésirables associés au traitement observés chez au moins 1 % des patientes ayant participé aux études cliniques

| Effets indésirables les plus courants (terminologie MedDRA) | Étude ouverte | Étude comparative à simple insu | | Résultats regroupés |
|---|---|---|--|---|
| | Acétate d'ulipristal 30 mg n = 1 533 (%) | Acétate d'ulipristal 30 mg n = 1 104 (%) | Lévonorgestrel 1,5 mg n = 1 117 (%) | Acétate d'ulipristal 30 mg n = 2 637 (%) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Gêne abdominale* | 3,4 | 2,7 | 2,8 | 3,0 |
| Douleur abdominale (non précisée) | 6,8 | 3,1 | 4,5 | 5,2 |
| Nausées | 9,2 | 9,4 | 8,1 | 9,3 |

| Effets indésirables les plus courants (terminologie MedDRA) | Étude ouverte | Étude comparative à simple insu | | Résultats regroupés |
|--|---|---|--|---|
| | Acétate d'ulipristal 30 mg n = 1 533 (%) | Acétate d'ulipristal 30 mg n = 1 104 (%) | Lévonorgestrel 1,5 mg n = 1 117 (%) | Acétate d'ulipristal 30 mg n = 2 637 (%) |
| Douleur à la partie supérieure de l'abdomen | 2,2 | 1,8 | 2,9 | 2,0 |
| Vomissements | 1,0 | 1,0 | 0,4 | 1,0 |
| Troubles généraux et réactions au site d'administration | | | | |
| Fatigue | 3,4 | 3,6 | 2,6 | 3,5 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | | | |
| Myalgie** | 2,7 | 0,9 | 0,5 | 1,8 |
| Dorsalgie | 1,0 | 1,3 | 0,6 | 1,1 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Céphalées | 9,3 | 8,4 | 7,5 | 9,0 |
| Étourdissements | 3,5 | 3,1 | 3,0 | 3,3 |
| Troubles psychiatriques | | | | |
| Troubles de l'humeur | 1,5 | 0,5 | 0,5 | 1,2 |
| Troubles de l'appareil reproducteur et des seins | | | | |
| Sensibilité des seins | 1,0 | 1,8 | 1,7 | 1,4 |
| Dysménorrhée | 4,1 | 7,0 | 8,4 | 5,3 |
| Douleur pelvienne | 2,2 | 0,1 | 0,2 | 1,3 |
| * Comprend les termes privilégiés suivants : gêne abdominale, distension abdominale, contracture abdominale, gêne de l'estomac, flatulence | | | | |
| ** Comprend les termes privilégiés suivants : myalgie, spasme musculaire, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique | | | | |

Dans l'étude comparative à simple insu, le profil des effets indésirables était comparable dans les groupes recevant l'acétate d'ulipristal et le lévonorgestrel.

En tout, 9 % des femmes ayant participé à l'étude ont rapporté des saignements intermenstruels après avoir pris **ella**.

Pendant les études de phase III, des analyses de laboratoire ont été effectuées lors de la visite de sélection et à la fin de l'étude chez 112 sujets. Un sujet dont la fonction hépatique était normale à la visite de sélection a présenté une élévation isolée et modérée de l'ALAT (alanine-aminotransférase) et de l'ASAT (aspartate-aminotransférase) (ALAT = 74; limites normales inférieures à 55 unités/L);

(ASAT = 88; limites normales inférieures à 45 unités/L) 12 jours après avoir pris de l'acétate d'ulipristal. Selon l'investigateur, aucune autre anomalie biochimique n'a été associée au médicament. Aucun résultat anormal, quant à la fonction hépatique, n'a été observé chez les femmes ayant reçu des doses multiples d'acétate d'ulipristal dans les études de phase III.

Trois sujets dont les valeurs étaient normales lors de la visite de sélection ont présenté un taux d'hémoglobine légèrement sous la limite inférieure de la normale à la fin de l'étude.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles auditifs et labyrinthiques : vertige

Troubles oculaires : sensation anormale dans l'œil, hyperémie oculaire, photophobie, troubles visuels.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie,

Troubles généraux et réactions au site d'administration : frissons, malaise, pyrexie, soif

Infections et infestations : grippe

Troubles métaboliques et nutritionnels : troubles de l'appétit

Troubles du système nerveux : perturbation de l'attention, dysgueusie, migraine, somnolence, syncope, tremblements

Troubles psychiatriques : anxiété, désorientation, troubles affectifs, hyperactivité, insomnie, modification de la libido, troubles du sommeil

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dyspareunie, prurit génital, bouffées vasomotrices, hypoménorrhée, ménorragie, troubles menstruels, métrorragie, syndrome prémenstruel, kyste ovarien rompu, écoulement vaginal, vaginite, douleur vulvo-vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse de la gorge

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, lésions cutanées allergiques, réactions cutanées, prurit

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

La nature et la fréquence des effets indésirables rapportés spontanément après la commercialisation du produit correspondaient au profil d'innocuité décrit pendant les études de phase III.

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant la période d'utilisation qui a suivi l'homologation d'*ella* :

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke, éruption cutanée, enflure du visage et urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Sans objet

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude d'interactions médicament-comportement en bonne et due forme n'a été menée sur ella.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans ce tableau proviennent de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses ou y figurent en raison de l'ampleur ou de la gravité des interactions potentielles auxquelles ils sont associés (médicaments contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Dénomination commune | | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--|--------------------|---|---|
| Possibilité que d'autres médicaments altèrent l'effet de l'acétate d'ulipristal | | | | |
| Inducteurs du CYP3A4 rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, barbituriques, bosentan, carbamazépine, felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate | | EC | Peuvent diminuer les concentrations plasmatiques d'acétate d'ulipristal et, par conséquent, l'efficacité du médicament. | L'utilisation concomitante de ces produits n'est pas recommandée. |
| inhibiteur du CYP3A4 ritonavir | | LT | Le ritonavir peut exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 lorsqu'il est utilisé pendant une période prolongée. Il peut diminuer les concentrations plasmatiques d'acétate d'ulipristal. L'induction du système enzymatique s'atténue lentement | L'utilisation concomitante de ces produits n'est pas recommandée. |

| Dénomination commune | | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--|--------------------|--|--|
| | | | et, par conséquent, des effets sur les concentrations plasmatiques d'acétate d'ulipristal peuvent être observés même chez une femme ayant cessé de prendre un inducteur du système enzymatique depuis deux à trois semaines. | |
| Inhibiteurs du CYP3A4 itraconazole, kétoconazole | | EC | Augmentent les concentrations plasmatiques de l'acétate d'ulipristal. Voir 10.3 Pharmacocinétique . | Sans objet |
| Contraceptifs hormonaux | | EC | Les données pharmacodynamiques montrent que les contraceptifs à base de progestatif peuvent nuire à la capacité d' ella à retarder l'ovulation. | Si la patiente veut commencer ou reprendre une contraception hormonale, elle peut le faire à condition d'attendre au moins 5 jours après avoir pris ella et d'utiliser une méthode de contraception de type barrière fiable jusqu'à ses prochaines menstruations. Si la patiente a pris ella en raison d'un échec avéré ou soupçonné de son contraceptif hormonal, consulter les renseignements d'ordonnance du contraceptif hormonal pour connaître la procédure à suivre. |

| Dénomination commune | | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--|--------------------|--|---|
| Produits médicinaux ayant un effet sur le pH gastrique | | EC | L'administration concomitante d'acétate d'ulipristal (comprimé de 10 mg) et d'ésoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, (20 mg par jour pendant 6 jours) a entraîné une diminution d'environ 65 % de la C _{max} moyenne, un retard dans l'atteinte du t _{max} (d'une médiane de 0,75 heure à 1,0 heure) et une augmentation de 13 % de l'ASC moyenne. Les modifications observées ressemblent à celles qui ont été constatées chez les sujets alimentés et dont l'absence d'effets sur l'efficacité clinique d'une dose unique de 30 mg d'acétate d'ulipristal pour la contraception d'urgence a été démontrée. | Sans objet |
| Possibilité que l'acétate d'ulipristal altère l'effet d'autres médicaments | | | | |
| Contraceptifs hormonaux | | EC | Comme l'acétate d'ulipristal a une forte affinité de liaison au récepteur de la progestérone, il peut nuire à l'action des médicaments à base de progestérone : - L'effet contraceptif des contraceptifs | L'utilisation concomitante de l'acétate d'ulipristal et d'un contraceptif d'urgence à base de lévonorgestrel n'est pas recommandée. |

| Dénomination commune | | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|-----------------------------------|--|--------------------|---|---|
| | | | hormonaux combinés et des contraceptifs à base de progestérone seule peut être atténué. | |
| Contraceptifs hormonaux | | EC | Les données pharmacodynamiques montrent qu' ella peut nuire à l'action contraceptive d'un contraceptif oral lorsque la prise de celui-ci commence le lendemain de celle d' ella . | Si la patiente utilise une méthode de contraception hormonale après avoir pris ella (qu'elle commence à utiliser une nouvelle méthode contraceptive hormonale ou qu'elle continue d'utiliser sa méthode habituelle), on lui recommande, en cas de relations sexuelles, de recourir à une méthode de contraception de type barrière fiable jusqu'au début des prochaines menstruations. |
| Enzymes du cytochrome P450 | | EC | Des études <i>in vitro</i> ont montré qu' ella n'exerce aucun effet inducteur ou inhibiteur sur l'activité des enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que l'administration de l'acétate d'ulipristal modifie l'élimination des médicaments métabolisés par ces enzymes. | Sans objet |

| Dénomination commune | | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--|---------------------------|---|----------------------|
| Substrats P-glycoprotéiniques (P-gp) | | EC | Des données <i>in vitro</i> indiquent que l'ulipristal pourrait être un inhibiteur de la P-gp à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Par conséquent, l'administration conjointe d'acétate d'ulipristal et de substrats de la P-gp (p. ex., dabigatran étexilate, digoxine) pourrait accroître la concentration des substrats de la P-gp. Des données <i>in vivo</i> laissent croire que l'acétate d'ulipristal à 10 mg n'exerce aucun effet sur les transporteurs P-glycoprotéiniques. Cependant, aucune étude <i>in vivo</i> portant sur les interactions médicamenteuses entre l'acétate d'ulipristal à 30 mg et les transporteurs P-glycoprotéiniques n'a été effectuée. Voir 10.3 Pharmacocinétique . | Sans objet |
| Substrats de la BCRP | | T Données précliniques | L'acétate d'ulipristal est un inhibiteur de la BCRP (<i>Breast Cancer Resistance Protein</i> ou protéine de résistance au cancer du sein) au niveau de l'intestin. Les effets de l'acétate | Sans objet |

| Dénomination commune | | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--|--------------------|---|----------------------|
| | | | d'ulipristal sur les substrats de la BCRP sont peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques. | |
| Légende : EC = étude clinique; LT = données tirées de la littérature; T = théorique | | | | |

9.5 Interactions médicament-aliment

Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments. Voir 10.3 [Pharmacocinétique](#).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis/*Hypericum perforatum*, en tant qu'inducteur du CYP3A4, réduit les concentrations plasmatiques d'acétate d'ulipristal et, par conséquent, peut diminuer son efficacité. Voir 9.4 [Interactions médicament-médicament](#).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction du médicament avec les analyses de laboratoire n'a été observée pendant les évaluations cliniques.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Lorsqu'il est pris immédiatement avant l'ovulation, **ella** retarde la rupture du follicule. Par conséquent, il est probable que le principal mode d'action de l'acétate d'ulipristal, en tant que contraceptif d'urgence, soit l'inhibition ou le report de l'ovulation.

10.2 Pharmacodynamie

L'acétate d'ulipristal est un modulateur sélectif du récepteur de la progestérone qui exerce des effets antagonistes et agonistes partiels au niveau du récepteur de la progestérone. Chez l'humain, il se lie au récepteur de la progestérone, empêchant ainsi la progestérone d'occuper le récepteur.

Les caractéristiques pharmacodynamiques de l'acétate d'ulipristal varient en fonction du moment où il est administré pendant le cycle menstruel. L'administration du médicament au milieu de la phase folliculaire entraîne une inhibition de la folliculogenèse, une diminution de la concentration d'œstradiol et un report des saignements menstruels d'en moyenne deux jours. L'administration du médicament au moment de la concentration maximale de l'hormone lutéinisante (LH) retarde la rupture du follicule de 5 à 10 jours. L'administration du médicament au début de la phase lutéale ne retarde pas de façon significative la maturation de l'endomètre, mais elle en diminue légèrement l'épaisseur.

L'administration du médicament au milieu de la phase lutéale provoque des saignements précoces et une prolongation de la période de menstruations à la dose la plus élevée (200 mg).

Différentes études *in vitro* et *in vivo* ont été effectuées pour évaluer le profil pharmacologique de l'acétate d'ulipristal. Ces études ont montré que l'acétate d'ulipristal agit en tant que modulateur du récepteur de la progestérone en exerçant un moindre effet antagoniste au niveau du récepteur des glucocorticoïdes. Des études pharmacologiques d'innocuité n'ont montré aucun effet d'intérêt, même à des concentrations et à des doses nettement supérieures à celles nécessaires à l'antagonisme du récepteur de la progestérone.

Chez l'humain

Études HRA2914-511 et HRA2914-576

Dans cette étude avec permutation, 35 femmes ont reçu un placebo ou l'acétate d'ulipristal à 30 mg dans le cadre de cycles alternés lorsque le follicule dominant atteignait la taille de 18 mm, au moment présumé de la sécrétion de pointe de la LH.

Pendant les cycles avec le placebo, la rupture de tous les follicules dominants a été observée dans les cinq jours suivant le traitement. Par comparaison, aucune rupture du follicule dominant n'a été observée sur une période d'au moins cinq jours pendant 20 cycles de traitement sur 34 (58,8 %) avec l'acétate d'ulipristal. La différence entre l'acétate d'ulipristal et le placebo était hautement significative ($p < 0,0001$). L'ampleur de l'effet inhibiteur sur la rupture du follicule variait selon la sécrétion de LH au moment du traitement. Quand l'acétate d'ulipristal était administré avant la sécrétion de pointe de la LH, aucune rupture du follicule dominant n'a été observée dans 100 % (8/8) des cycles sur une période de cinq jours. Quand le médicament était administré après la sécrétion de pointe de la LH, mais avant l'atteinte de la concentration maximale, le taux d'inhibition de la rupture du follicule pendant la période de cinq jours était de 78,6 % (11/14). Par comparaison, quand l'acétate d'ulipristal était administré après l'atteinte de la concentration maximale de LH, une inhibition de la rupture du follicule n'a été observée que dans un cycle de traitement avec l'acétate d'ulipristal sur 12 (8,3 %) (Tableau 4).

Tableau 4 – Inhibition de la rupture du follicule cinq jours après l'administration du médicament, stratifiée selon la sécrétion de LH au moment du traitement

| | Acétate d'ulipristal n (%) [IC à 95 %] | Placebo n (%) [IC à 95 %] |
|--|--|---------------------------------|
| Traitement avant la sécrétion de pointe de la LH | 8/8 (100 %) [-] | 0/12 (0 %) [-] |
| Traitement après la sécrétion de pointe de la LH, mais avant l'atteinte de la concentration maximale | 11/14 (78,6 %) [49,2 - 95,3] | 0/6 (0 %) [-] |
| Traitement après l'atteinte de la concentration maximale de LH | 1/12 (8,3 %) [0,2 - 38,5] | 0/16 (0 %) [-] |
| IC : intervalle de confiance | | |

La durée du cycle menstruel (ajustée en fonction de la durée du cycle au début de l'étude) était significativement supérieure après le traitement avec l'acétate d'ulipristal qu'après le placebo ($32,7 \pm 3,7$ et $30,2 \pm 4,1$ jours, respectivement, $p = 0,0024$).

Les données brutes tirées de cette étude ainsi que les données de deux autres études comparables effectuées par les mêmes investigateurs et comparant différents contraceptifs d'urgence ont été regroupées et ont montré l'efficacité significativement supérieure de l'acétate d'ulipristal, comparativement à celle du lévonorgestrel, dans l'inhibition de l'ovulation après que le follicule dominant ait atteint la taille de 18 mm, un moment critique dans le cycle, lorsque le risque de grossesse atteint son point culminant (Brache, *et al.*, 2013, publication en ligne dans *Contraception* – HRA2914-576). Les résultats de cette analyse laissent croire que, comparativement au lévonorgestrel, l'acétate d'ulipristal permet de retarder la rupture du follicule d'au moins cinq jours chez une proportion significativement plus élevée de femmes lorsqu'il est administré à un stade avancé de la phase folliculaire, au moment où la concentration maximale de LH et l'ovulation sont imminentes (voir le [Tableau 5](#)).

Tableau 5 – Proportion de follicules dominants non rupturés cinq jours après la prise d'un contraceptif d'urgence à un stade avancé de la phase folliculaire

| | Placebo n = 50 | Lévonorgestrel n = 48 | Acétate d'ulipristal n = 34 |
|--|-------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Traitement avant la sécrétion de pointe de la LH | 0,0 % | 25,0 % | 100 % P < 0,005* |
| Traitement après la sécrétion de pointe de la LH, mais avant l'atteinte de la concentration maximale | 10,0 % | 14,3 % N.S. † | 78,6 % P < 0,005* |
| Traitement après l'atteinte de la concentration maximale de LH | 4,2 % | 9,1 % N.S. † | 8,3 % N.S. * |

* : comparativement au lévonorgestrel et au placebo.
N.S. : non statistiquement significatif.
† : comparativement au placebo.

Étude HRA2914-505 : administration d'une dose unique au milieu de la phase folliculaire

Dans le cadre de cette étude, 45 femmes ont reçu un placebo ou une dose unique d'acétate d'ulipristal (10, 50 ou 100 mg) au milieu de la phase folliculaire lorsque la taille du follicule dominant était d'environ 16 mm.

L'effet du traitement sur la durée du cycle menstruel variait en fonction de la dose. Dans les groupes recevant les doses de 50 et de 100 mg, les cycles de traitement étaient plus longs de quatre jours, en moyenne, comparativement à ceux des groupes recevant le placebo et la dose de 10 mg ($p < 0,01$). Le cycle de traitement a été prolongé d'une à deux semaines chez 30 %, 27 % et 9 % des sujets recevant les doses de 100 mg, 50 mg et 10 mg, respectivement. Cette prolongation était attribuable au retard des menstruations d'une semaine observé chez seulement 8 sujets (1 sujet recevant la dose de 10 mg, 3 sujets recevant la dose de 50 mg et 4 sujets recevant la dose de 100 mg).

Contraceptifs hormonaux après la prise d'ella :

Chez les femmes commençant une contraception hormonale (scénario d'instauration rapide) :

Lorsqu'un traitement par un contraceptif oral combiné (COC) contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel a été instauré le lendemain de la prise d'ella durant la phase folliculaire, ella n'a pas nui à la capacité du COC d'inhiber l'activité ovarienne, que l'on a évaluée en mesurant la taille du follicule par échographie transvaginale et les taux sériques de progestérone et d'estradiol : l'activité ovarienne a été inhibée chez 61,5 % (24/39) des sujets recevant ella et un COC et chez 62,2 % (23/37)

des sujets recevant un placebo et le COC. La fréquence d'ovulation était semblable dans le groupe recevant **ella** et le COC (33,3 % [13/39]) et dans le groupe recevant un placebo et le COC (32,4 % [12/37]).

L'instauration d'un traitement par un comprimé ne contenant qu'un progestatif, soit 75 µg de désogestrel, le lendemain de la prise d'**ella** durant la phase folliculaire a été associée à une fréquence d'ovulation plus élevée dans les six jours suivant la prise d'**ella**, comparativement à ce qui a été observé dans un groupe traité uniquement par **ella**, ainsi qu'à un épaissement relativement plus tardif (3 à 4 jours) du mucus cervical, comparativement à ce qui a été observé dans un groupe ayant reçu du désogestrel sans avoir pris **ella** au préalable (2 jours), ce qui semble indiquer que la prise préalable d'**ella** a un effet sur la capacité du désogestrel à inhiber la perméabilité du mucus.

Lorsqu'un traitement par un COC contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel a été instauré deux jours après la prise d'**ella**, la capacité d'**ella** à retarder l'ovulation, évaluée par échographie transvaginale, a diminué : une rupture du follicule est survenue chez 9 sujets sur 33 (27 %) en moins de 5 jours alors qu'une telle rupture est survenue chez 1 sujet sur 33 (3 %) dans le groupe traité uniquement par **ella**.

Chez les femmes reprenant une contraception hormonale combinée (scénario de comprimés oubliés) :

Les effets sur l'activité ovarienne du report ou de la reprise immédiate du traitement par un COC après la prise d'**ella** ont été étudiés chez 49 femmes ayant pris un COC contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel une fois par jour pendant 21 jours, puis un comprimé placebo pendant 7 jours, le tout durant au moins un cycle. Tous les sujets ont oublié trois comprimés consécutifs (jours 5 à 7) au cours de la première semaine de prise des comprimés du cycle suivant et ont pris **ella** le lendemain (jour 8). Ces sujets ont été répartis aléatoirement pour reprendre le traitement par le COC soit le jour même de la prise d'**ella**, soit cinq jours plus tard. Aucune ovulation associée à un possible risque de grossesse ne s'est produite dans l'un ou l'autre des groupes dans les cinq jours suivant la prise d'**ella**. Cependant, dans le groupe ayant attendu cinq jours pour reprendre le traitement par le COC, 4 femmes sur 23 (17,4 %) ont ovulé plus tard au cours du cycle (jours 18 à 26) tandis qu'aucune ovulation (0/26) ne s'est produite dans le groupe ayant repris le traitement par le COC le jour même de la prise d'**ella**. On ignore si l'on peut s'attendre à des résultats similaires dans le cas d'autres COC contenant un progestatif différent ou lorsque l'oubli de comprimés actifs survient au cours d'autres semaines du cycle de traitement.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Valeurs des paramètres pharmacocinétiques après l’administration d’un comprimé d’ella (acétate d’ulipristal) à 30 mg à 20 femmes volontaires en santé dans des conditions de jeûne

| | Moyenne (± É.T.) | | | | |
|---|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h)* | t _{1/2} (h) | ASC _{0-∞} (ng·h/mL) | ASC _{0-t} (ng·h/mL) |
| Acétate d’ulipristal | 176 (89) | 0,9 (0,5 à 2,0) | 32 (6,3) | 556 (260) | 548 (259) |
| Acétate d’ulipristal monodéméthylé | 69 (26) | 1,00 (0,8 à 2,0) | 27 (6,9) | 246 (59) | 240 (59) |

C_{max} = concentration maximale
ASC_{0-t} = aire sous la courbe de la concentration médicamenteuse entre le temps zéro et le moment de la dernière concentration mesurable
ASC_{0-∞} = aire sous la courbe de la courbe de la concentration médicamenteuse entre le temps zéro et l’infini
t_{max} = délai avant l’obtention de la concentration maximale
t_{1/2} = demi-vie d’élimination
* Médiane (intervalle)

Absorption

Après l’administration d’une dose unique d’ella à 20 femmes à jeun, les concentrations plasmatiques maximales d’acétate d’ulipristal et d’acétate d’ulipristal monodéméthylé, le métabolite actif, étaient de 176 et de 69 ng/mL et ont été atteintes après 0,9 et 1 heure, respectivement.

Effet des aliments : l’administration d’ella avec un déjeuner riche en matières grasses a été associée à une C_{max} moyenne inférieure d’environ 40 à 45 %, à un t_{max} retardé (d’un délai médian de 0,75 heure à 3 heures) et à une ASC_{0-∞} moyenne d’acétate d’ulipristal et d’acétate d’ulipristal monodéméthylé plus élevée de 20 à 25 %, comparativement aux valeurs observées lorsque les sujets étaient à jeun. Ces différences ne devraient pas altérer l’efficacité ou l’innocuité d’ella de façon significative sur le plan clinique; par conséquent, ella peut être pris avec ou sans aliments.

- Absorption : HRA2914-512 (tableau 7)

Le **Tableau 7** ci-dessous présente un sommaire des paramètres d’absorption individuels chez des sujets à jeun et alimentés pour l’acétate d’ulipristal et son principal métabolite monodéméthylé.

Tableau 7 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de l’acétate d’ulipristal et de 3877A

| Paramètre | Ulipristal | | 3877A | |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Sujets à jeun | Sujets alimentés | Sujets à jeun | Sujets alimentés |
| C_{max} (ng/mL) | 173 ± 68,5 | 99,2 ± 44,3 | 86,5 ± 30,0 | 54,0 ± 21,9 |
| t_{max} (h) | 0,75 (0,50 à 1,50) | 3,00 (0,50 à 5,00) | 0,75 (0,50 à 1,50) | 3,00 (0,50 à 5,00) |
| t_{lag} (h) | 0,00 (0,00 à 0,00) | 0,00 (0,00 à 0,50) | 0,00 (0,00 à 0,00) | 0,00 (0,00 à 0,50) |
| ASC_{0-t} (h•mcg/mL) | 0,467 ± 0,243 | 0,566 ± 0,285 ^a | 0,244 ± 0,0836 | 0,294 ± 0,0934 ^a |
| ASC_{0-∞} (h•mcg/mL) | 0,474 ± 0,256 ^a | 0,608 ± 0,292 ^b | 0,265 ± 0,0834 ^c | 0,310 ± 0,0912 ^b |

| Paramètre | Ulipristal | | 3877A | |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Sujets à jeun | Sujets alimentés | Sujets à jeun | Sujets alimentés |
| $t_{1/2}$ (h) | 37,2 ± 7,19 ^a | 36,0 ± 7,78 ^b | 30,0 ± 7,56 ^c | 28,9 ± 6,84 ^b |

Les valeurs correspondent aux moyennes ± É.T., mis à part la médiane (intervalle) pour le t_{max} et le $t_{1/2}$.
N = 18, mis à part ^aN = 17, ^bN = 16 et ^cN = 15.

Distribution

L'acétate d'ulipristal se lie fortement (> 94 %) aux protéines plasmatiques, y compris les lipoprotéines de haute densité, l'alpha-1-glycoprotéine acide et l'albumine.

L'acétate d'ulipristal est un composé lipophile qui est excrété dans le lait maternel, son excrétion quotidienne moyenne se chiffrant à 13,35 mcg (0-24 heures), 2,16 mcg (24 à 48 heures), 1,06 mcg (48 à 72 heures), 0,58 mcg (72 à 96 heures) et 0,31 mcg (96 à 120 heures).

Distribution : HRA2914-427 (tableau 8 sur la liaison aux protéines et aux composants du plasma)

L'acétate d'ulipristal se lie fortement aux cellules sanguines et aux protéines plasmatiques (liaison de 4,86 % aux cellules sanguines et de 94,09 % aux protéines plasmatiques), avec une fraction libre (fu) juste au-dessus de 1 %. Dans le plasma, l'acétate d'ulipristal est principalement lié à l'alpha-glycoprotéine acide (AGP), à l'albumine sérique humaine (HSA), aux lipoprotéines de haute densité (HDL) et aux lipoprotéines de faible densité (LDL). La liaison totale aux protéines est demeurée constante pour l'ensemble de l'intervalle des concentrations évaluées, malgré la liaison saturable à l'AGP.

Tableau 8 – Liaison relative de l'acétate d'ulipristal aux cellules sanguines et aux protéines plasmatiques humaines

| Type de test | Acétate d'ulipristal, µM (ng/mL) | Répartition simulée dans le sang (%) |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| Fraction libre (fu) | | 1,05 |
| Fraction liée | | 98,95 (4,86 + 94,09) |
| - aux cellules sanguines | 0,04-22 (19 - 10 500 ng/mL) | 4,86 |
| - aux protéines plasmatiques | 0,02-18,1 (9,5 - 8 600 ng/mL) | 94,09 |
| Liaison aux protéines plasmatiques individuelles (%) | | Σ 94,09 |
| - HSA avec AGNE (37,31 g/mL) (HSA/AGNE = 1,44) | 0,02-18,1 (9,5 - 8 600 ng/mL) | 15,51 |
| - AGP (1 g/L) | 0,02-15,7 (9,5 - 7 500 ng/mL) | 28,99 |
| - GG (11,5 g/L) | 0,02-9,5 (9,5 - 4 500 ng/mL) | 0,43 |
| - VLDL (0,5 g/L) | 0,007-7,3 (3,3 - 3 500 ng/mL) | 0,47 |
| - LDL (3 g/L) | 0,02-20,7 | 19,26 |

| Type de test | Acétate d'ulipristal, μM (ng/mL) | Répartition simulée dans le sang (%) |
|-----------------|--|--------------------------------------|
| | (9,5 - 9 800 ng/mL) | |
| - HDL (3,5 g/L) | 0,02-20,6 (9,5 - 9 800 ng/mL) | 29,44 |

Métabolisme

L'acétate d'ulipristal est métabolisé en métabolites monodéméthylé et didéméthylé. Des données *in vitro* indiquent que son métabolisme est principalement médié par le CYP3A4. Le métabolite monodéméthylé est actif du point de vue pharmacologique.

L'acétate d'ulipristal était métabolisé en deux métabolites dans les microsomes du foie humain. Aucun métabolisme important n'a été observé en l'absence de la β -NADPH, ce qui évoque le rôle du cytochrome P450 dans le métabolisme de l'acétate d'ulipristal (HRA2914-429). Dans les études menées avec les isoenzymes humaines recombinantes du cytochrome P450, le métabolisme de l'acétate d'ulipristal s'est avéré principalement médié par le CYP3A4 (HRA2914-430).

L'acétate d'ulipristal est métabolisé par N-déméthylation pour produire un dérivé monodéméthylé (CDB 3877) et un dérivé didéméthylé (CDB 3963). Le dérivé CDB 3877 présente un profil de liaison au récepteur hormonal comparable à celui de l'acétate d'ulipristal, mais sa puissance est moins élevée; le dérivé CDB 3963 est encore moins puissant. *In vivo*, le dérivé CDB 3877 s'est montré environ quatre fois moins actif que l'acétate d'ulipristal au test de Clauberg après l'administration d'une dose par voie orale, alors que le dérivé CDB 3963 n'a montré aucune activité au test de McGinty (les tests de Clauberg et de McGinty sont des modèles animaux d'activité anti-progestative).

Élimination

La demi-vie terminale de l'acétate d'ulipristal dans le plasma est estimée à $32,4 \pm 6,3$ heures après l'administration d'une dose unique de 30 mg.

Interactions médicamenteuses

Inducteurs du CYP3A4 : Après l'administration d'une dose unique de 30 mg d'acétate d'ulipristal, à la suite d'un traitement de neuf jours avec la rifampine à 600 mg une fois par jour, un inducteur puissant du CYP3A4, une diminution de 90 % et de 93 % de la C_{max} et l'ASC de l'acétate d'ulipristal, respectivement, a été observée. Une réduction de la C_{max} et de l'ASC de l'acétate d'ulipristal monodéméthylé de 84 % et 90 %, respectivement, a aussi été observée. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Inhibiteurs du CYP3A4 : Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'acétate d'ulipristal, à la suite d'un traitement de sept jours avec le kétoconazole à 400 mg une fois par jour, un inhibiteur puissant du CYP3A4, la C_{max} et l'ASC de l'acétate d'ulipristal étaient 2 et 5,9 fois plus élevées, respectivement. Si l'ASC de l'acétate d'ulipristal monodéméthylé était 2,4 fois plus élevée, la C_{max} a quant à elle diminué de 47 %. Aucune étude *in vivo* visant à évaluer les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec l'acétate d'ulipristal à 30 mg et des inhibiteurs du CYP3A4. Voir [9.4 interactions médicament-médicament](#).

Transporteurs P-glycoprotéiniques (P-gp) : L'administration d'une dose unique de 60 mg de fexofénadine, un substrat de la glycoprotéine P, 1,5 heure après une dose unique de 10 mg d'acétate d'ulipristal n'a entraîné aucune hausse de la C_{max} ou de l'ASC de la fexofénadine.

Études menées chez l'animal

Pharmacodynamie

L'administration d'acétate d'ulipristal à des rates le jour du proœstrus a entraîné l'inhibition de l'ovulation à des doses orales de 0,5 mg et plus par rate. À des doses orales uniques de 2 mg, l'acétate d'ulipristal n'a pas permis de prévenir les grossesses s'il était administré aux jours 0, 1, 2 ou 3 suivant l'accouplement, mais il s'avérait d'une très grande efficacité lorsqu'il était administré au jour 4, son effet étant légèrement inférieur au jour 5. L'effet post-coïtal pourrait être bloqué par l'administration conjointe de progestérone. Chez les lapines, des doses uniques aux jours 5 ou 6 ont eu plus d'effets après l'accouplement qu'au jour 4.

In vitro

Tableau 9 – Liaison de l'acétate d'ulipristal et de son métabolite actif, CDB 3877, aux récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes

| Composé | rhPR-B | | rhPR-A | | PR – lapine | | GR – lapine | |
|------------------------------------|------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|
| | CE ₅₀ | ALR | CE ₅₀ | ALR | CE ₅₀ | ALR | CR ₅₀ | ALR |
| Acétate d'ulipristal | 7,7 ± 0,5 | 99 | 8,5 ± 10,6 | 101 | 13,6 ± 0,6 | 85 | 15,4 ± 1,3 | 53 |
| Acétate d'ulipristal monodéméthylé | 8,8 ± 0,2 | 78 | 11,6 ± 1,0 | 74 | 11,8 ± 0,9 | 101 | 14,7 ± 0,8 | 55 |

Valeurs de CE₅₀ en nM; ALR en % par rapport à des valeurs de 100 % pour la progestérone ou la dexaméthasone

Pharmacocinétique

- **Élimination**

Une étude effectuée chez des singes cynomolgus avec l'acétate d'ulipristal radiomarqué administré par voie orale ou intraveineuse montre que le médicament est principalement excrété dans les fèces.

Tableau 10 – Excrétion de la radioactivité après l'administration d'une dose orale ou intraveineuse de 5 mg/kg d'acétate d'ulipristal marqué au ¹⁴C à des singes cynomolgus

| Excrétion | Pourcentage (%) de la dose administrée | |
|--------------------------------|--|--------------------|
| | Dose orale | Dose intraveineuse |
| Urine | 6,27 | 7,31 |
| Fèces | 44,67 | 66,90 |
| Produits de lavage des cages | 11,80 | 1,48 |
| Débris à l'intérieur des cages | 6,96 | 0,82 |
| Carcasse | -* | 1,22 |
| Récupération totale | 69,71 | 78,42 |

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer le médicament à une température de 15 à 25 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver la plaquette alvéolée dans l'emballage extérieur cartonné pour protéger le médicament de la lumière.

Garder le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

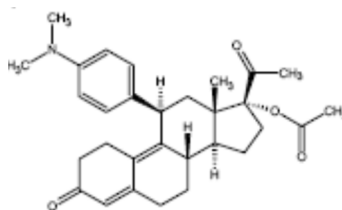
Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|--|---|
| Dénomination commune : | acétate d'ulipristal |
| Nom chimique : | 19-Norprégna-4,9-diène-3,20-dione, 17-(acétyloxy)-11-[4-(diméthylamino)phényl]-, (11β)- |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | C ₃₀ H ₃₇ NO ₄ ; 475,6 |
| Formule développée : | |



| | |
|-------------------------------|--|
| Propriétés physicochimiques : | L'acétate d'ulipristal est une poudre cristalline blanche à jaune. |
|-------------------------------|--|

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Prévention de la grossesse

Deux études cliniques pivots multicentriques ont été effectuées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'**ella**. Les principales données montrant l'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'ulipristal en tant que contraceptif d'urgence, lorsqu'il est pris 48 à 120 heures après une relation sexuelle non protégée, sont tirées d'une étude ouverte. Les principales données montrant l'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'ulipristal en tant que contraceptif d'urgence, lorsqu'il est pris 0 à 120 heures après une relation sexuelle non protégée, ainsi que l'indication de l'acétate d'ulipristal en tant que contraceptif d'urgence, lorsqu'il est pris jusqu'à 120 heures après une relation sexuelle non protégée, sont tirées d'une étude comparative à simple insu. Les femmes participant à ces deux études devaient obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de recevoir le contraceptif d'urgence. Les analyses principales de l'efficacité ont été effectuées auprès des sujets âgés de moins de 36 ans ayant eu une grossesse après avoir pris le médicament à l'étude.

Tableau 11 – Résumé du plan des études cliniques sur la prévention de la grossesse

| | Étude ouverte | Étude comparative à simple insu |
|--|---|--|
| Plan | Ouverte (étude 509) | Étude comparative avec répartition aléatoire, à simple insu (étude 513) |
| Fenêtre temporelle | 48 à 120 h après une relation sexuelle | Moins de 120 h après une relation sexuelle |
| Centres de l'étude | 45 cliniques de planification familiale (États-Unis) | 35 cliniques de planification familiale (24 aux États-Unis, 10 au Royaume-Uni et 1 en Irlande) |
| Traitements | Acétate d'ulipristal à 30 mg | Acétate d'ulipristal à 30 mg Lévonorgestrel à 1,5 mg |
| Calendrier de l'étude | Visite de suivi 5 à 7 jours après la date prévue des menstruations pour vérifier la présence ou l'absence d'une grossesse au moyen d'un test de grossesse et du retour des menstruations. Une autre visite une semaine plus tard, au besoin, pour confirmer l'absence de grossesse. | |
| Analyse principale de l'efficacité | Comparaison du taux de grossesse observé et du taux de grossesse prévu dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm). | |
| | | Non-infériorité de l'acétate d'ulipristal par rapport au lévonorgestrel |
| Condition nécessaire à la réussite de l'étude | Résultats positifs pour l'analyse principale de l'efficacité ET infériorité jusqu'à la limite d'intérêt clinique de 4 % | |
| Signalement des problèmes d'innocuité | Événements indésirables, saignements vaginaux et paramètres biochimiques (sous-groupe de patientes) | Événements indésirables et saignements vaginaux |

Tableau 12 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la prévention de la grossesse

| | Étude ouverte | Étude comparative à simple insu | |
|--|--|---|---|
| | Acétate d'ulipristal à 30 mg 48 à 120 h N = 1 533 | Acétate d'ulipristal à 30 mg 0 à 120 h N = 1 104 | Lévonorgestrel à 1,5 mg 0 à 120 h* N = 1 117 |
| Âge (années) | | | |
| - Moyenne ± É.T. | 24.4 ± 6.1 | 24.5 ± 6.1 | 24.9 ± 6.5 |
| - Intervalle | 18-50 | 16-52 | 16-55 |
| - 16 à 20 | 446 (29,1 %) | 347 (31,4 %) | 328 (29,4 %) |
| - 21 à 25 | 611 (39,9 %) | 362 (32,8 %) | 364 (32,6 %) |
| - 26 à 30 | 258 (16,8 %) | 215 (19,5 %) | 229 (20,5 %) |
| - 31 à 35 | 119 (7,8 %) | 108 (9,8 %) | 113 (10,1 %) |
| - ≥ 36 | 99 (6,5 %) | 72 (6,5 %) | 83 (7,4 %) |
| Race, n (%) | | | |
| - Blanche | 921 (60,3 %) | 804 (72,8 %) | 809 (72,4 %) |
| - Noire ou afro-américaine | 328 (21,5 %) | 210 (19,0 %) | 207 (18,5 %) |
| - Autre (y compris asiatique, hawaïenne et autres insulaires du Pacifique) | 279 (18,3 %) | 90 (8,2 %) | 101 (9,1 %) |
| Indice de masse corporelle (kg/m²) | | | |
| - Moyenne ± É.T. | 25.3 ± 6.2 | 25.3 ± 5.9 | 25.2 ± 5.7 |
| Durée moyenne du cycle menstruel, jours (intervalle) | 29,0 (24 à 35) | 28,7 (24 à 35) | 28,8 (23 à 40) |
| Femmes présentant des périodes de menstruations régulières l'année précédente (%) | 96,0 % | 98,6 % | 98,7 % |
| N^{bre} moyen de jours de saignements | 4.7 | 4.7 | 4.7 |
| Femmes ayant déclaré (%) | | | |
| - des saignements intermenstruels | 3,3 % | 0,8 % | 1,3 % |
| - une aménorrhée ou une oligoménorrhée | 7,1 % | 2,5 % | 2,7 % |
| Femmes ayant déjà été enceintes (%) | 52,4 % | 47,3 % | 47,8 % |
| Couples utilisant des condoms pour hommes dans les 3 mois précédant l'admission à l'étude (%) | 71,7 % | 82,1 % | 83,7 % |
| Femmes ayant déjà utilisé un contraceptif d'urgence (%) | 52,5 % | 54,9 % | 55,7 % |

| | Étude ouverte | Étude comparative à simple insu | |
|--|--|---|---|
| | Acétate d'ulipristal à 30 mg 48 à 120 h N = 1 533 | Acétate d'ulipristal à 30 mg 0 à 120 h N = 1 104 | Lévonorgestrel à 1,5 mg 0 à 120 h* N = 1 117 |
| Nombre de relations sexuelles non protégées avant le début du cycle de traitement | | | |
| Femmes ayant déclaré (%) | | | |
| - 0 relation sexuelle | 0,6 % | 0,1 % | 0,3 % |
| - 1 relation sexuelle | 84,9 % | 89,4 % | 88,5 % |
| - 2 relations sexuelles | 11,2 % | 7,5 % | 9,0 % |
| - 3 relations sexuelles | 2,3 % | 2,1 % | 1,9 % |
| - 4 relations sexuelles | 0,8 % | 0,9 % | 0,4 % |
| - 5 relations sexuelles ou plus | 0,2 % | 0,0 % | 0,0 % |
| Temps écoulé entre la relation sexuelle et le traitement | | | |
| Femmes (%) | | | |
| - ≤ 24 h | - | 33,0 % | 35,0 % |
| - 25 à 48 h | - | 35,0 % | 34,0 % |
| - 48 à 72 h | 69,2 % | 22,0 % | 20,0 % |
| - 73 à 96 h | 32,9 % | 7,0 % | 8,0 % |
| - ≥ 97 h | 13,1 % | 3,0 % | 3,0 % |

* Le lévonorgestrel à 1,5 mg est approuvé pour être utilisé seulement jusqu'à 72 heures après une relation sexuelle.

Étude ouverte (étude HRA2914-509)

Il s'agissait d'une étude multicentrique ouverte effectuée aux États-Unis. Des femmes en santé (n = 1 241) dont l'âge moyen était de 24 ans et ayant demandé un contraceptif d'urgence 48 à 120 heures après une relation sexuelle non protégée ont reçu une dose de 30 mg d'acétate d'ulipristal (**ella**).

Étude comparative à simple insu (étude HRA2914-513)

Il s'agissait d'une étude comparative multicentrique, à simple insu et avec répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'ulipristal à 30 mg (**ella**), comparativement à celles du lévonorgestrel (une autre forme de contraceptif d'urgence). Les sujets ont été recrutés dans 44 centres répartis dans trois pays, la majorité (66 %) ayant été recrutée aux États-Unis. Des femmes en santé (n = 1 893) dont l'âge moyen était de 25 ans et qui avaient demandé un contraceptif d'urgence moins de 120 heures après une relation sexuelle non protégée ont participé à l'étude et ont été réparties au hasard pour recevoir **ella** ou le lévonorgestrel à 1,5 mg. Le [Tableau 11](#) résume les principaux éléments du plan des études et le [Tableau 12](#) présente les caractéristiques démographiques initiales des deux études pivots de phase III sur l'efficacité et l'innocuité.

Résultat des études

Le **Tableau 13** et le **Tableau 14** résument les principaux résultats des deux études pivots de phase III.

Tableau 13 – Résultats des études HRA2914-509 et HRA2914-513 sur la prévention de la grossesse – Comparaison du taux de grossesse observé et du taux de grossesse prévu

| | .Étude ouverte | Étude comparative à simple insu | |
|---|---|---|---|
| | Population en ITTm (principal paramètre d'efficacité) 0 à 120 h | Population en ITTm 0 à 72 h | |
| | Acétate d'ulipristal (n = 1 241) | Acétate d'ulipristal (n = 843) | Lévonorgestrel (n = 851) |
| Grossesses observées (n) | 26 | 15 | 22 |
| Taux de grossesse prévu (%) | 5,53 % | 5,54 % | 5,43 % |
| Taux de grossesse observé (%; IC à 95 %) | 2,10 (1,41 - 3,10) | 1,78 (1,04 - 2,98) | 2,59 (1,68 - 3,94) |
| Remarques : | Limite supérieure de l'IC à 95 % = 3,10 < 4 % < 5,53 % Efficacité significativement supérieure par rapport au taux acceptable (5,53 %) et à la limite d'intérêt clinique (4 %) | Limite supérieure de l'IC à 95 % = 2,98 < 4 % < 5,54 % Efficacité supérieure au taux acceptable (5,54 %) et à la limite d'intérêt clinique (4 %) | Limite supérieure de l'IC à 95 % = 3,94 < 4 % < 5,43 % Efficacité supérieure au taux acceptable (5,43 %) et près de la limite d'intérêt clinique (4 %) |

Tableau 14 – Taux de grossesse selon le temps écoulé entre la relation sexuelle non protégée et le traitement par ella

| Temps écoulé entre la relation sexuelle et le traitement (h) | < 24 | | 24-48 | | 48-72 | | 73-96 | | 97-120 | |
|---|-------------------|-----------------|-------|----|-------|------|-------|------|--------|------|
| | ECSI ¹ | EO ² | ECSI | EO | ECSI | EO | ECSI | EO | ECSI | EO |
| N ^{bre} de sujets inclus | 312 | | 329 | | 203 | 693 | 63 | 390 | 34 | 158 |
| N ^{bre} de grossesses observées | 5 | | 7 | | 3 | 16 | 0 | 8 | 0 | 2 |
| Taux de grossesse (%) | 1,6 | | 2,13 | | 1,48 | 2,30 | 0,00 | 2,04 | 0,00 | 1,26 |

| Temps écoulé entre la relation sexuelle et le traitement (h) | < 24 | | 24-48 | | 48-72 | | 73-96 | | 97-120 | |
|--|-------------------|-----------------|-----------------------|----|-----------------------|------|-------|-----------------------|--------|-----------------------|
| | ECSI ¹ | EO ² | ECSI | EO | ECSI | EO | ECSI | EO | ECSI | EO |
| Rapport de cotes ³ (IC à 95 %) | N.D. | | 1,33 (0,42 - 4,25) | | 0,69 (0,18 - 2,70) | N.D. | 0,00 | 0,89 (0,38 - 2,09) | N.D. | 0,61 (0,13 - 2,92) |

¹ Étude comparative à simple insu
² Étude ouverte
³ Les rapports de cotes à un intervalle donné sont comparés à l'intervalle de 24 h précédent.

Les résultats des deux études étaient comparables et concluants du point de vue statistique : **ella** diminue de façon significative le risque de grossesse après une relation sexuelle non protégée, le taux de grossesse prévu estimé de 5,5 % passant à un taux de grossesse observé de 2,1 % (IC à 95 % [1,41 - 3,10]) dans l'étude ouverte et de 1,78 % (IC à 95 % [1,04 - 2,98 %]) dans l'étude comparative. Le taux de grossesse observé dans le groupe témoin recevant le lévonorgestrel était de 2,59 % (IC à 95 % [1,68 - 3,94]).

Analyse des données regroupées

Les données des deux études ont été regroupées pour obtenir la population totale de femmes traitées par l'acétate d'ulipristal jusqu'à 120 heures après une relation sexuelle non protégée et évaluer son efficacité. Une analyse d'évolution dans le temps a été effectuée à l'aide des cinq intervalles de 24 heures de la période de 0 à 120 heures entre une relation sexuelle non protégée et le traitement. Aucune différence significative n'a été observée quant aux taux de grossesse observé entre les cinq intervalles.

Une analyse de sous-groupes des données regroupées selon l'IMC a montré un taux de grossesse observé de 3,1 % (IC à 95 % :1,7 - 5,7) chez les femmes présentant un IMC supérieur à 30 kg/m² (16 % de tous les sujets). Ce taux n'était pas significativement inférieur au taux de grossesse prévu de 4,5 % sans qu'un contraceptif d'urgence soit pris dans les 120 heures après une relation sexuelle non protégée. Dans l'étude comparative, un effet comparable a été observé avec le contraceptif d'urgence témoin, soit le lévonorgestrel à 1,5 mg.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des données non cliniques issues d'études traditionnelles sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité de doses multiples et la génotoxicité ne montrent aucun risque particulier pour l'humain. La plupart des résultats observés dans le cadre des études sur la toxicité générale et sur la reproduction concernaient le mode d'action du médicament en tant que modulateur des récepteurs de la progestérone, une activité anti-progestérone ayant été observée à des expositions comparables aux doses thérapeutiques.

Toxicité de doses multiples

Les études sur la toxicité à long terme prévoyaient l'administration d'acétate d'ulipristal par voie orale à des rates et des guenons sur une période de six mois. Le **Tableau 15** résume les principaux résultats de ces études.

Tableau 15 – Résumé des principaux résultats des études de toxicologie d'une durée de six mois menées chez des rates et des guenons.

| Espèces | Plan de l'étude | Principaux résultats |
|---------|--|---|
| Rates | 6 mois, doses de 0, 1, 5 et 25 mg/kg/jour, administration par voie orale | Doses modérées et élevées : augmentation du poids corporel et de la consommation d'aliments; signes cliniques : masses dans la région axillaire s'avérant être des galactocèles; changements hématologiques : augmentation du nombre de leucocytes, de lymphocytes et de neutrophiles; diminution du nombre d'érythrocytes et du taux d'hématocrite et d'hémoglobine; changements biochimiques : diminution du taux de sodium et de chlorure; élévation du taux de globuline, de protéines totales et de cholestérol; résultats macroscopiques : augmentation du poids du foie et des surrénales et diminution du poids des ovaires, de l'utérus et de la glande thyroïde; changements histologiques : hypertrophie du cortex surrénal et des hépatocytes, kystes folliculaires ovariens, atrésie folliculaire et dilatation des glandes de l'utérus, hyperplasie hypophysaire; des changements dans les glandes mammaires et les ovaires ont également été observés à de faibles doses. |
| Guenons | 6 mois, doses de 0, 1, 5 et 25 mg/kg/jour, administration par voie orale | Doses élevées : agressivité, vomissements et selles aqueuses; diminution du nombre de lymphocytes et augmentation du nombre de neutrophiles; diminution du taux d'alanine-transférase et du cholestérol, augmentation du poids de la glande surrénale et diminution du poids du thymus, légère hypertrophie du cortex surrénalien. Doses modérées et élevées : interruption du cycle menstruel, diminution du nombre de lymphocytes et augmentation du nombre de neutrophiles segmentés; dilatation kystique des glandes endométriales, un animal recevant une dose élevée montrant une légère métaplasie squameuse. |

Les études de toxicité chez la rate et la guenon n'ont montré aucun signe de toxicité manifeste après l'administration de doses orales multiples. Les effets de l'acétate d'ulipristal étaient attribuables à la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et des appareils reproducteurs, et ils se sont manifestés par des changements dans l'hypophyse, la glande surrénale, les glandes mammaires, les ovaires et l'utérus, ainsi que par une élévation des taux sériques de corticostérone et de prolactine. Les effets sur le foie, soit l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie hépatocytaire, observés à des doses élevées dans le cadre de l'étude menée chez la rate semblent faire exception, bien qu'il s'agisse probablement d'une réaction adaptative à la charge métabolique accrue imposée par l'administration quotidienne d'acétate d'ulipristal. Dans le cadre de l'étude menée chez la rate, des changements liés au traitement ont été observés à toutes les doses, et il s'est avéré impossible d'établir une dose sans effet nocif observé (DSENO). Dans l'étude menée chez la guenon, la DSENO était de 25 mg/kg/jour.

Cancérogénicité : Aucune étude n'a été menée sur la cancérogénicité de l'acétate d'ulipristal.

Génotoxicité : Les études de génotoxicité n'ont montré aucun signe d'effet mutagène potentiel.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Des études sur la reproduction portant sur l'administration du médicament par voie orale ont été réalisées tant chez la rate que chez la lapine. Les DSENO pour l'apparition d'une toxicité étaient de 0,1 mg/kg/jour et de 0,3 mg/kg/jour chez la rate et la lapine, respectivement. Les doses de 3 et de 10 mg/kg/jour ont été associées à une diminution du taux de grossesse de 20 % et de 0 % chez les deux espèces. Les doses d'environ 1 mg/kg/jour chez la lapine et de plus de 0,3 mg/kg/jour chez la rate ont augmenté le taux de perte après implantation. L'exposition *in utero* à toute dose d'acétate d'ulipristal pendant la gestation n'a entraîné aucune augmentation des malformations fœtales, des anomalies du squelette ou d'autres effets toxiques sur le développement chez les fœtus ayant survécu, y compris les effets sur la fertilité de la progéniture survivante. Chez la rate, l'exposition à l'acétate d'ulipristal (> 2 mg/kg/jour) tard pendant la gestation a entraîné la perte des fœtus.

Durant la période d'organogenèse, des rates et des lapines gravides ont reçu des doses multiples d'acétate d'ulipristal. Des pertes embryo-fœtales ont été observées chez l'ensemble des rates gravides et chez la moitié des lapines gravides 12 et 13 jours après la prise du médicament à une exposition quotidienne correspondant au tiers et à la moitié de l'exposition chez l'humain, respectivement, en tenant compte de la surface corporelle (mg/m²). Dans ces études, aucune malformation n'a été observée chez les fœtus survivants. Aucun effet indésirable n'a été observé parmi la progéniture des rates gravides ayant reçu l'acétate d'ulipristal pendant la période d'organogenèse et jusqu'à la fin de la lactation à des expositions correspondant au vingt-quatrième de l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC. L'administration d'acétate d'ulipristal à des guenons gravides sur une période de quatre jours pendant le premier trimestre de la grossesse a entraîné l'interruption de la grossesse chez deux animaux sur cinq à des expositions au médicament trois fois supérieures à celles chez l'humain, en tenant compte de la surface corporelle.

Effet néfaste sur la fertilité : Des doses orales uniques d'acétate d'ulipristal ont empêché l'ovulation chez 50 % des rates à des concentrations deux fois supérieures à celles chez l'humain, en tenant compte de la surface corporelle (mg/m²). Des doses uniques d'acétate d'ulipristal ont empêché une grossesse chez 80 à 100 % des rates lorsqu'elles étaient administrées quatre ou cinq jours après l'accouplement, et chez 50 % des lapines lorsqu'elles étaient administrées cinq à six jours après l'accouplement à une exposition quatre et douze fois supérieure, respectivement, à celle chez l'humain, en tenant compte de la surface corporelle. Des doses plus faibles administrées pendant quatre jours chez les rates et les lapines se sont également avérées efficaces pour empêcher l'ovulation et une grossesse.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**ella**®

comprimé d'acétate d'ulipristal

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ella** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ella** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on **ella**?

Pour prévenir une grossesse, vous devez prendre **ella** dans les 5 jours (120 heures) après :

- une relation sexuelle non protégée;
- l'échec de la méthode de contraception utilisée. Par exemple :
 - le condom que vous ou votre partenaire avez utilisé s'est déchiré, s'est déplacé ou a glissé;
 - vous n'avez pas pris votre pilule contraceptive comme il le fallait.

Vous ne devez pas prendre **ella** à la place d'une méthode de contraception régulière.

Comment **ella** agit-il?

L'acétate d'ulipristal (la substance active contenue dans **ella**) fait partie d'une classe de médicaments appelés progestatifs. Il agit en modifiant l'activité de la progestérone, une hormone naturelle. La progestérone est nécessaire à la libération d'un ovule durant le cycle menstruel (l'ovulation). Ainsi, ce médicament agit en empêchant ou en retardant l'ovulation.

ella est un contraceptif d'urgence. Il s'agit d'un moyen de prévenir une grossesse si vous avez eu une relation sexuelle sans utiliser de contraceptif ou en cas d'échec de votre méthode de contraception.

ella n'est pas efficace dans tous les cas. Sur 100 femmes qui prennent ce médicament, environ deux tomberont enceintes.

ella empêche une nouvelle grossesse. Il ne met pas fin à une grossesse déjà commencée (ce qui signifie qu'**ella** n'agira pas si vous êtes déjà enceinte).

Quels sont les ingrédients d'**ella**?

Ingrédient médicamenteux : acétate d'ulipristal

Ingrédients non médicamenteux : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et povidone K30.

ella se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé, 30 mg

N'utilisez pas ella dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique :
 - à l'acétate d'ulipristal;
 - à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou à tout élément entrant dans la composition du contenant.

Voir « Quels sont les ingrédients d'ella? »

- Si vous êtes enceinte ou croyez l'être.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ella, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vos règles ont du retard ou si vous présentez des symptômes d'une grossesse (seins lourds, nausées matinales), car vous pourriez être déjà enceinte;
- si vous souffrez d'une maladie du foie grave;
- si vous avez une intolérance au lactose. **ella** contient du lactose;
- si vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter votre nourrisson pendant une semaine après avoir pris **ella**. Durant cette période, extrayez et jetez votre lait afin de stimuler et de maintenir laproduction de lait.

Autres mises en garde

- Plus tôt vous prendrez **ella**, mieux il agira. Par conséquent, prenez-le **aussitôt** que possible après une relation sexuelle non protégée et dans un délai maximal de 5 jours (120 heures).
- Il est très important que vous utilisiez une méthode de contraception fiable qui vous convienne. Si vous n'avez pas de méthode de contraception régulière, consultez votre professionnel de la santé pour en choisir une qui vous convienne.
- **ella** n'empêche pas une grossesse dans tous les cas. Si vous tombez enceinte malgré la prise du comprimé, il est important que vous consultiez votre professionnel de la santé.
- **ella** n'est efficace que pour un épisode de relations sexuelles non protégées. Vous pourrez de nouveau devenir enceinte immédiatement après avoir pris **ella**. Pour prévenir une grossesse après avoir pris **ella**, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable de type barrière (par exemple, un condom) à chaque relation sexuelle pour le reste de votre cycle menstruel (c'est-à-dire entre le moment où vous prenez **ella** et le début de vos prochaines règles).

- Après avoir pris **ella**, vous voudrez peut-être **reprendre** la méthode de contraception **hormonale** (par exemple, une pilule, un timbre ou un anneau contraceptifs) que vous utilisez habituellement ou **commencer une nouvelle** méthode de contraception **hormonale**. Dans tous les cas assurez-vous :
 - d'**attendre 5 jours** avant de le faire
 - et
 - d'utiliser un condom chaque fois que vous avez une relation sexuelle jusqu'à ce que vous ayez vos règles.
- Si vous avez pris **ella** parce que vous avez éprouvé des difficultés avec votre contraceptif hormonal (par exemple, un échec du contraceptif), suivez les directives fournies dans le feuillet de renseignements destinés aux patients qui accompagne le contraceptif hormonal en question ou communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. Assurez-vous d'utiliser un condom chaque fois que vous avez une relation sexuelle jusqu'à vos prochaines menstruations.
- N'utilisez pas **ella** deux fois pendant un même cycle menstruel.
- **ella** ne doit pas être utilisé fréquemment ou régulièrement pour empêcher une grossesse. Si vous devez utiliser souvent un contraceptif d'urgence, consultez votre professionnel de la santé.
- **ella** ne met pas fin à une grossesse déjà commencée. Consultez votre professionnel de la santé si vous croyez être déjà enceinte.
- **ella** n'offre aucune protection contre les infections transmissibles sexuellement (ITS) :
 - l'infection par le VIH (SIDA);
 - les autres infections transmissibles sexuellement (ITS) (par exemple, la chlamydia, l'herpès génital, les condylomes [verrues génitales], la gonorrhée, l'hépatite B et la syphilis).

Seuls les condoms peuvent vous protéger contre les infections transmissibles sexuellement.

- Avant de prendre **ella**, et si votre dernier cycle menstruel n'était pas normal, dites-le à votre médecin. Vous pourriez déjà être enceinte.
- **Prochaines menstruations après la prise d'ella** : Après la prise d'**ella**, il est normal que vos règles aient quelques jours de retard. Cependant, il se pourrait que vous soyez enceinte si :
 - vos règles ont plus de 7 jours de retard, si elles sont anormalement légères ou anormalement abondantes;
 - vous présentez des symptômes comme une douleur abdominale (mal de ventre), une sensibilité des seins, des nausées ou des vomissements.

Vous devriez faire un test de grossesse sans tarder dans l'un ou l'autre des scénarios ci-dessus. Si vous êtes enceinte, il est important de consulter votre professionnel de la santé.

- Si vous avez une relation sexuelle non protégée après avoir pris **ella**, le médicament ne vous empêchera pas de tomber enceinte. Avoir des rapports sexuels non protégés à n'importe quel moment de votre cycle menstruel peut entraîner une grossesse.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : Après avoir pris **ella**, vous pourriez présenter des étourdissements, de la somnolence, une vision trouble ou une perte de concentration. Si vous manifestez ces symptômes, évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

- **ella** contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ella :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (comme la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, les barbituriques, le felbamate, l'oxcarbazépine, le topiramate);
 - la rifampine ou rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose);
 - le bosentan (utilisé pour traiter une affection appelée hypertension pulmonaire);
 - la griséofulvine (un antibiotique utilisé pour traiter certaines infections cutanées);
 - le dabigatran étexilate (utilisé pour prévenir les caillots sanguins);
 - la digoxine (utilisée pour traiter différentes maladies cardiaques);
 - l'ésoméprazole (utilisé pour traiter l'acidité gastrique [les brûlures d'estomac]);
 - le millepertuis ou *Hypericum perforatum*;
 - le ritonavir (utilisé pour traiter le VIH);
 - l'itraconazole et le kétoconazole (utilisés pour traiter la mycose [les infections fongiques]).
- Les autres méthodes de contraception, qui comprennent :
 - les contraceptifs hormonaux, comme les pilules, les timbres ou les anneaux contraceptifs. **ella** peut diminuer l'efficacité de votre contraceptif hormonal. Assurez-vous :
 - d'**attendre 5 jours** avant de **commencer** une nouvelle méthode de contraception hormonale ou de **reprendre** la méthode de contraception hormonale que vous utilisez habituellement
 - et
 - de toujours utiliser une méthode de contraception fiable de type barrière (par exemple, un condom) chaque fois que vous avez une relation sexuelle entre le moment où vous prenez **ella** et le début de vos prochaines règles.
 - Les pilules contraceptives d'urgence qui contiennent du lévonorgestrel. Ne prenez pas **ella** avec une autre pilule contraceptive contenant du lévonorgestrel. Le fait de les prendre toutes les deux pourrait diminuer l'efficacité d'**ella**.

Comment ella s'administre-t-il?

- Vous devez prendre **ella** aussitôt que possible et dans un délai maximal de 5 jours (120 heures).
- Suivez attentivement les directives de votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre le comprimé d'**ella** :
 - à tout moment pendant le cycle menstruel;
 - par la bouche, avec ou sans aliments.
- Si vous vomissez moins de 3 heures après avoir pris **ella**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé pour recevoir un autre comprimé.

Dose habituelle

Prenez un comprimé par la bouche **dès que possible** moins de 5 jours (120 heures) après une relation sexuelle non protégée ou l'échec de la méthode de contraception.

Surdose

Si vous avez pris une trop grande quantité d'**ella**,

- votre cycle menstruel pourrait être plus court (ce qui veut dire que vous pourriez avoir vos règles 2 à 3 jours plus tôt que prévu);
- vos règles pourraient durer plus longtemps que d'habitude et vous pourriez présenter de légers saignements vaginaux.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'**ella**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ella?

Lorsque vous prenez **ella**, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets indésirables :

- acné
- maux de dos
- sensibilité des seins
- étourdissements
- fatigue
- maux de tête
- douleurs menstruelles (dysménorrhée)
- troubles de l'humeur
- douleurs musculaires
- nausées
- douleur pelvienne
- mal de ventre (douleur abdominale)

- maux d'estomac (gêne abdominale)
- vomissements

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| RARE | | | |
| Réactions d'hypersensibilité : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge | | | √ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Cet emballage est hermétique pour assurer votre protection. N'utilisez pas le médicament si l'emballage est déchiré ou brisé.

Conservez le médicament à une température de 15 à 25 °C, dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Conservez la plaquette alvéolée dans l'emballage extérieur cartonné afin de protéger le médicament de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ella :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

ella® est une marque déposée de : Laboratoire HRA Pharma 92320 CHATILLON, France

Utilisée sous licence par Allergan Inc., une société d'AbbVie.

© 2023 AbbVie. Tous droits réservés.

Dernière révision le 16 février 2023.