MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ella^MD

Comprimé d'ulipristal acétate

Comprimé, 30 mg

Contraceptif d'urgence

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
75003 Paris, France
www.hra-pharma.com

Date de rédaction : 13 mars 2018

Importé et distribué par:
Allergan Inc.
Markham, Ontario, L6G 0B5
CANADA

ella^MD est une marque de déposée de Laboratoire HRA Pharma, utilisée sous licence par Allergan Inc.

N° de contrôle de la présentation : 188121

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....4~~3~~
EFFETS INDÉSIRABLES 6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 9
SURDOSAGE 9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 13
ESSAIS CLINIQUES 13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 18
TOXICOLOGIE 24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 27

Pr ella[MD]

Comprimé d'ulipristal acétate

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé, 30 mg	Lactose monohydraté *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la composition et le conditionnement.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ella[MD] (ulipristal acétate) 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[MD]** n'est pas conçu pour un usage courant à titre de contraceptif.

CONTRE-INDICATIONS

- **ella[MD]** est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hypersensibilité à l'ulipristal acétate, à l'un des ingrédients de la formulation du médicament ou à un composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.
- **ella[MD]** 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[MD]** (voir Populations particulières).

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.

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 avoir pris **ella**[MD].

ella[MD] 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 essais 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**[MD] n'a pas été évaluée chez les femmes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est ≥ 35 kg/m^2.

Une analyse de sous-groupes des données regroupées en fonction de l'IMC a montré un taux de grossesses 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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Aucun essai n'a évalué l'effet d'une maladie hépatique sur l'élimination d'**ella**[MD].

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

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

Fonction rénale

Aucun essai n'a évalué l'effet d'une maladie rénale sur l'élimination d'**ella**[MD].

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

Inducteurs du CYP3A4

La rifampine, un inducteur du CYP3A4, entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique d'**ella**[MD]. **Aussi, ella**[MD] ne doit pas être administré avec des inducteurs du CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et Pharmacocinétique).

Possibilité que l'ulipristal acétate exerce un effet sur les autres contraceptifs hormonaux

Comme l'ulipristal acétate a une grande 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

hormonaux combinés et des contraceptifs à base de progestérone seule peut être atténué (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction sexuelle/reproductrice

Grossesse avérée : ella[MD] 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**[MD].

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 avoir pris **ella**[MD].

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 avoir pris **ella**[MD].

Effets sur le cycle menstruel : après avoir pris **ella**[MD], les menstruations se déclenchent, parfois quelques jours plus tôt ou plus tard que prévu. Si les menstruations tardent au-delà d'une semaine, par rapport à la date prévue, un test de grossesse doit être effectué.

Fertilité après l'utilisation du médicament : un retour rapide de la fertilité est probable après l'utilisation d'**ella**[MD]; par conséquent, il faut continuer ou reprendre un contraceptif après avoir pris **ella**[MD] pour prévenir une autre grossesse. Aucune donnée ne porte sur l'emploi d'**ella**[MD] avec des contraceptifs hormonaux pris de façon régulière. Toutefois, étant donné la grande affinité de liaison au récepteur de la progestérone d'**ella**[MD], l'utilisation de ce médicament peut diminuer l'effet contraceptif des méthodes de contraception hormonales courantes. Après la prise d'**ella**[MD], une méthode de contraception de type barrière fiable doit être utilisée pendant les relations sexuelles subséquentes pendant le même cycle menstruel.

Utilisation répétée

ella[MD] 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**[MD] pendant un même cycle menstruel n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans un tel cas.

Populations particulières

Femmes enceintes

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

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

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 TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : après la prise d'**ella**[MD], l'ulipristal acétate est excrété 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.

Par conséquent, la prise d'**ella**[MD] par les femmes qui allaitent n'est pas recommandée.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité d'**ella**[MD] ont été établies chez les femmes en âge de procréer. Cependant, les données sur l'innocuité et l'efficacité d'**ella**[MD] sont limitées chez les filles 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**[MD] avant les premières règles n'est pas indiquée.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent observés (≥ 5 %) dans les essais cliniques chez les femmes recevant **ella**[MD] étaient les suivants : céphalées (9 %), nausées (9 %), douleur abdominale (5 %), dysménorrhée (5 %), fatigue et étourdissements.

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont effectués dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre de ces essais ne reflètent pas toujours les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

ella[MD] a été évalué dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert (essai ouvert) et d'un essai comparatif multicentrique, avec répartition aléatoire et à simple insu (essai comparatif à simple insu). Dans ces essais, un total de 2 637 (1 533 + 1 104) femmes réparties dans les groupes recevant l'ulipristal acétate à 30 mg ont été incluses dans l'analyse de l'innocuité. L'âge moyen des femmes ayant reçu l'ulipristal acétate 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 1 présente les effets indésirables observés chez au moins 1 % des patientes traitées par **ella**[MD].

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

Effets indésirables les plus courants (terminologie MedDRA)	Essai ouvert	Essai comparatif à simple insu		Résultats regroupés
	Ulipristal acétate 30 mg N = 1 533 (%)	Ulipristal acétate 30 mg N = 1 104 (%)	Lévonorgestrel 1,5 mg N = 1 117 (%)	Ulipristal acétate 30 mg N = 2 637 (%)
Nausées	**9,2**	**9,4**	**8,1**	**9,3**
Céphalées	**9,3**	**8,4**	**7,5**	**9,0**
Dysménorrhée	**4,1**	**7,0**	**8,4**	**5,3**
Douleur abdominale (non précisée)	**6,8**	**3,1**	**4,5**	**5,2**
Fatigue	**3,4**	**3,6**	**2,6**	**3,5**
Étourdissements	**3,5**	**3,1**	**3,0**	**3,3**
Douleur à la partie supérieure de l'abdomen	**2,2**	**1,8**	**2,9**	**2,0**
Douleur pelvienne	**2,2**	**0,1**	**0,2**	**1,3**
Dorsalgie	**1,0**	**1,3**	**0,6**	**1,1**
Vomissements	**1,0**	**1,0**	**0,4**	**1,0**

Dans l'essai comparatif à simple insu, le profil des effets indésirables étant comparable dans les groupes recevant l'ulipristal acétate et le lévonorgestrel.

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

Pendant les essais de phase III, des analyses de laboratoire ont été effectuées lors de la visite de sélection et à la fin de l'essai 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 et de l'ASAT (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'ulipristal acétate. 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'ulipristal acétate dans les essais 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'essai.

Effets indésirables moins courants signalés lors des essais cliniques (< 1 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : troubles de l'appétit.

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

Troubles du système nerveux : tremblements, dysgueusie, syncope.

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

Troubles auditifs et labyrinthiques : vertige.

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

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

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

Troubles généraux et réactions au site d'administration : malaise.

Effets indésirables postérieurs à 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 essais de phase III.

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant la période d'utilisation qui a suivi l'homologation d'**ella**[MD] : troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Possibilité que d'autres médicaments altèrent l'effet de l'ulipristal acétate

L'ulipristal acétate est métabolisé *in vitro* par le CYP3A4.

- Les inducteurs du CYP3A4 (p. ex., rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, millepertuis/*Hypericum perforatum*, barbituriques, bosentan, carbamazépine, felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques d'ulipristal acétate et, par conséquent, l'efficacité du médicament. Aussi, l'utilisation concomitante de ces produits n'est pas recommandée.
- Le ritonavir, un inhibiteur du CYP3A4, peut également exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 lorsqu'il est utilisé pendant une période prolongée. Le cas échéant, le ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques d'ulipristal acétate. Aussi, l'utilisation concomitante de ces produits n'est pas recommandée. L'induction du système enzymatique s'atténue lentement et, par conséquent, des effets sur les concentrations plasmatiques d'ulipristal acétate peuvent être observés même chez une femme ayant cessé de prendre un inducteur du système enzymatique depuis deux à trois semaines.
- Les inhibiteurs du CYP3A4 comme l'itraconazole ou le kétoconazole augmentent les concentrations plasmatiques d'**ella**[MD] (voir Pharmacocinétique).

Possibilité que l'ulipristal acétate altère l'effet d'autres médicaments

Comme l'ulipristal acétate 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 hormonaux combinés et des contraceptifs à base de progestérone seule peut être atténué;
- l'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'un contraceptif d'urgence à base de lévonorgestrel n'est pas recommandée.

Des essais in vitro ont montré qu'**ella**[MD] 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'ulipristal acétate modifie l'élimination des médicaments métabolisés par ces enzymes.

Transporteurs P-glycoprotéiniques (Pgp) : *Des données in vitro* indiquent que l'ulipristal pourrait être un inhibiteur de la Pgp à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Par conséquent, l'administration conjointe d'ulipristal acétate et de substrats de la Pgp (p. ex., dabigatran etexilate, digoxine) pourrait accroître la concentration des substrats de la Pgp. *Des données in vivo* laissent croire que l'ulipristal acétate à 10 mg n'exerce aucun effet sur les transporteurs P-glycoprotéiniques. Cependant, aucun essai *in vivo* portant sur les interactions médicamenteuses entre l'ulipristal acétate à 30 mg et les transporteurs P-glycoprotéiniques n'a été effectué (voir Pharmacocinétique).

Interactions médicament-aliment

Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments (voir la section Pharmacocinétique).

Interactions du médicament avec les produits à base d'herbes médicinales

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies. Néanmoins, le millepertuis, en tant qu'inducteur du CYP3A4, réduit les concentrations plasmatiques d'ulipristal acétate et, par conséquent, peut diminuer son efficacité (voir Interactions médicament-médicament).

Interactions du médicament avec les analyses de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.

Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.

En cas de vomissements moins de trois heures après avoir pris **ella**[MD], il faut prendre un autre comprimé.

ella[MD] peut être pris à tout moment pendant le cycle menstruel.

SURDOSAGE

L'expérience relative à un surdosage avec l'ulipristal acétate 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

L'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate 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, à la dose la plus élevée (200 mg), une prolongation de la période de menstruations.

Pharmacocinétique

Tableau 2 Valeurs des paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'un comprimé ella[MD] (ulipristal acétate) à 30 mg à 20 femmes volontaires en santé dans des conditions de jeûne

	Moyenne (± É.T.)				
	C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-t} (ng·h/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)*	$t_{1/2}$ (h)
Ulipristal acétate	176 (89)	548 (259)	556 (260)	0.9 (0,5 à 2,0)	32 (6,3)
Ulipristal acétate monodéméthylé	69 (26)	240 (59)	246 (59)	1.00 (0,8 à 2,0)	27 (6,9)

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
$ASC_{0-\infty}$ = 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[MD]** à 20 femmes à jeun, les concentrations plasmatiques maximales d'ulipristal acétate et d'ulipristal acétate 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[MD]** 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 $ASC_{0-\infty}$ moyenne d'ulipristal acétate et d'ulipristal acétate 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[MD]** de façon significative sur le plan clinique; par conséquent, **ella[MD]** peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

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

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

Métabolisme

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

Élimination

La demi-vie terminale de l'ulipristal acétate dans le plasma est estimée à 32,4 ± 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'ulipristal acétate, 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'ulipristal acétate, respectivement, a été observée. Une réduction de la C_{max} et de l'ASC de l'ulipristal acétate monodéméthylé de 84 % et 90 %, respectivement, a aussi été observée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Inhibiteurs du CYP3A4 : Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ulipristal acétate, 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 Cmax et l'ASC de l'ulipristal acétate étaient 2 et 5,9 fois plus élevées, respectivement. Si l'ASC de l'ulipristal acétate monodéméthylé était 2,4 fois plus élevée, la C_{max} a quant à elle diminué de 47 %. Aucun essai *in vivo* visant à évaluer les interactions médicament-médicament n'a été effectué avec l'ulipristal acétate à 30 mg et des inhibiteurs du CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Transporteurs P-glycoprotéiniques (Pgp) : 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'ulipristal acétate n'a entraîné aucune hausse de la C_{max} ou de l'ASC de la fexofénadine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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 externe pour protéger le médicament de la lumière. **Garder le produit hors de la portée des enfants**.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé **ella**^{MD} (ulipristal acétate) à 30 mg est offert dans une plaquette alvéolée en aluminium, PVC, PE, PVDC. Le comprimé est blanc à crème, marbré, rond et courbé, et il présente l'inscription « **ella** » des deux côtés.

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, povidone K-30, et stéarate de magnésium.

(1 comprimé par emballage)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

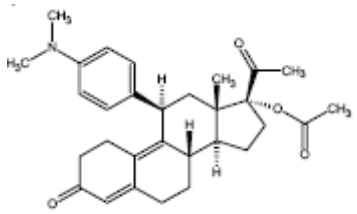
Principe actif

Dénomination commune : ulipristal acétate

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'ulipristal acétate est une poudre cristalline blanche à jaune.

ESSAIS CLINIQUES

Deux essais cliniques pivots multicentriques ont été effectués pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'**ella**[MD]. Les principales données montrant l'efficacité et l'innocuité de l'ulipristal acétate en tant que contraceptif d'urgence, lorsqu'il est pris 48 à 120 heures après une relation sexuelle non protégée, sont tirées d'un essai ouvert. Les principales données montrant l'efficacité et l'innocuité de l'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate en tant que contraceptif d'urgence, lorsqu'il est pris jusqu'à 120 heures après une relation sexuelle non protégée, sont tirées d'un essai comparatif à simple insu. Les femmes participant à ces deux essais 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 connu une grossesse après avoir pris le médicament à l'étude.

1/ Caractéristiques démographiques et protocole de l'essai

Essai ouvert (essai HRA2914-509)

Il s'agissait d'un essai multicentrique ouvert effectué 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'ulipristal acétate (**ella**[MD]).

Essai comparatif à simple insu (essai HRA2914-513)

Il s'agissait d'un essai comparatif multicentrique, à simple insu et avec répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ulipristal acétate à 30 mg (**ella**^{MD}), 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 ayant demandé un contraceptif d'urgence moins de 120 heures après une relation sexuelle non protégée ont participé à l'essai et ont été réparties au hasard pour recevoir **ella**^{MD} ou le lévonorgestrel à 1,5 mg. Le tableau 3 résume les principaux éléments du protocole des essais et le tableau 4 présente les caractéristiques démographiques initiales des deux essais pivots de phase III sur l'efficacité et l'innocuité.

Tableau 3 Aperçu du protocole des essais de phase III sur l'efficacité

	Essai ouvert	**Essai comparatif à simple insu**
Protocole	Ouvert (essai 509)	Essai comparatif avec répartition aléatoire, à simple insu (essai 513)
Fenêtre temporelle	48 à 120 h après une relation sexuelle	Moins de 120 h après une relation sexuelle
Centres de l'essai	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	Ulipristal acétate à 30 mg	Ulipristal acétate à 30 mg Lévonorgestrel à 1,5 mg
Calendrier de l'essai	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 grossesses observé et du taux de grossesses prévu dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm).	
		Non-infériorité de l'ulipristal acétate par rapport au lévonorgestrel
Condition nécessaire à la réussite de l'essai	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 4 Aperçu des caractéristiques démographiques des essais pivots sur l'efficacité

	Essai ouvert	**Essai comparatif à simple insu**	
	Ulipristal acétate à 30 mg 48 à 120 h N = 1 533	**Ulipristal acétate à 30 mg 0 à 120 h N = 1 104**	**Lévonorgestrel 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 des autres îles du Pacifique)	279 (18,3 %)	90 (8,2 %)	101 (9,1 %)
Indice de masse corporelle (kg/m^2)			
- 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 %
Nbre moyen de jours de saignements	4.7	4.7	4.7
	3,3 %	0,8 %	1,3 %
Femmes ayant déclaré (%)	7,1 %	2,5 %	2,7 %
- des saignements intermenstruels			
- une aménorrhée ou une oligoménorrhée			
Femmes ayant déjà été enceintes (%)	52,4 %	47,3 %	47,8 %
Couples utilisant des condoms pour hommes moins de 3 mois après 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 %
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.

2/ Sommaire des résultats des essais cliniques pour ella[MD]

Les tableaux 5 et 6 résument les principaux résultats des deux essais pivots de phase III.

Tableau 5 Comparaison du taux de grossesses observées et du taux de grossesses prévu

	Essai ouvert Population en ITTm (principal paramètre d'efficacité) 0 à 120 h	**Essai comparatif à simple insu Population en ITTm 0 à 72 h**	
	Ulipristal acétate (n = 1 241)	**Ulipristal acétate (n = 843)**	**Lévonorgestrel (n = 851)**
Grossesses observées (n)	26	15	22
Taux de grossesse prévu (%)	5,53 %	5,54 %	5,43 %
Taux de grossesses observées (%; IC à 95 %)	2,10 (1,41 à 3,10)	1,78 (1,04 à 2,98)	2,59 (1,68 à 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 6 Taux de grossesses selon le temps écoulé entre la relation sexuelle non protégée et le traitement par ella[MD]

Temps écoulé depuis la relation sexuelle (h)	**< 24**		**24-48**		**48-72**		**73-96**		**97-120**	
Essai	**ECSI[1]**	**EO[2]**	**ECSI**	**EO**	**ECSI**	**EO**	**ECSI**	**EO**	**ECSI**	**EO**
Nbre de sujets inclus	312		329		203	693	63	390	34	158
Nbre de grossesses observées	5		7		3	16	0	8	0	2
Taux de grossesses (%)	1,6		2,13		1,48	2,30	0,00	2,04	0,00	1,26
Rapport de cotes[3] (IC à 95 %)	N.D.		1,33 (0,42 à 4,25)		0,69 (0,18 à 2,70)	N.D.	0,00	0,89 (0,38 à 2,09)	N.D.	0,61 (0,13 à 2,92)

[1] Essai comparatif à simple insu
[2] Essai ouvert
[3] Les rapports de cotes à un intervalle donné sont comparés à l'intervalle de 24 h précédent.

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

Analyse des données regroupées

Les données des deux essais ont été regroupées pour obtenir la population totale de femmes traitées par l'ulipristal acétate 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 grossesses observées entre les cinq intervalles.

Une analyse de sous-groupes des données regroupées selon l'IMC a montré un taux de grossesses observées de 3,1 % (IC à 95 % :1,7 à 5,7) chez les femmes présentant un IMC supérieur à 30 kg/m^2 (16 % de tous les sujets). Ce taux n'était pas significativement inférieur au taux de grossesses prévu de 4,5 % sans qu'un contraceptif d'urgence soit pris dans les 120 heures après une relation sexuelle non protégée. Dans l'essai comparatif, un effet comparable a été observé avec le contraceptif d'urgence témoin, soit le lévonorgestrel à 1,5 mg.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

i. Pharmacodynamie

Différents essais *in vitro* et *in vivo* ont été effectués pour évaluer le profil pharmacologique de l'ulipristal acétate. Ces essais ont montré que l'ulipristal acétate 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.

1. Chez l'humain

a. HRA2914-511 et HRA2914-576

Dans cet essai avec permutation, 35 femmes ont reçu un placebo ou l'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate. La différence entre l'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate sur 12 (8,3 %) (Tableau 7).

Tableau 7 Inhibition de la rupture du follicule cinq jours après l'administration du médicament, stratifiée selon la sécrétion de LH au moment du traitement

	Ulipristal acétate	Placebo n (%)

	n (%) [IC à 95 %]	**[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 à 95,3]	0/6 (0 %) [-]
Traitement après l'atteinte de la concentration maximale de LH	1/12 (8,3 %) [0,2 à 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'essai) était significativement supérieure après le traitement avec l'ulipristal acétate qu'après le placebo (32,7 ± 3,7 et 30,2 ± 4,1 jours, respectivement, p = 0,0024).

Les données brutes tirées de cet essai ainsi que les données de deux autres essais comparables effectués par les mêmes investigateurs et comparant différents contraceptifs d'urgence ont été regroupées et ont montré l'efficacité significativement supérieure de l'ulipristal acétate, 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'ulipristal acétate 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 8).

Tableau 8 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	**Ulipristal acétate** 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.

b. HRA2914-505 – administration d'une dose unique au milieu de la phase folliculaire

Dans le cadre de cet essai, 45 femmes ont reçu un placebo ou une dose unique d'ulipristal acétate (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 report 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).

2. Chez l'animal

L'administration d'ulipristal acétate à des rates le jour du prœstrus 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'ulipristal acétate 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.

3. In vitro

Tableau 9 Liaison de l'ulipristal acétate 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
Ulipristal acétate	7,7 ± 0,5	99	8,5 ± 10,6	101	13,6 ± 0,6	85	15,4 ± 1,3	53
Ulipristal acétate monodéméthylé	8,8 ± 0,2	78	11,6 ± 1,0	74	11,8 ± 0,9	101	14,7 ± 0,8	55

Valeurs de CE_{50} en nM; ALR en % par rapport à des valeurs de 100 % pour la progestérone ou la dexaméthasone

ii. Pharmacocinétique

1. Chez l'humain

a. Absorption : HRA2914-512 (tableau 10)

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

Tableau 10 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de l'ulipristal acétate 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.µg/mL)	0,467 ± 0,243	0,566 ± 0,285[a]	0,244 ± 0,0836	0,294 ± 0,0934[a]
$ASC_{0-\infty}$ (h.µg/mL)	0,474 ± 0,256[a]	0,608 ± 0,292[b]	0,265 ± 0,0834[c]	0,310 ± 0,0912[b]
$t_{½}$ (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_{lag}.
S.O. = sans objet.
N = 18, mis à part [a]N = 17, [b]N = 16 et [c]N = 15.
Source : tableaux 13 et 14.

b. Distribution : HRA2914-427 (tableau 11 sur la liaison aux protéines et aux composants du plasma)

L'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate est principalement lié à l'α-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 11 Liaison relative de l'ulipristal acétate aux cellules sanguines et aux protéines plasmatiques humaines

Type de test	Ulipristal acétate, 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 (%)		∑ 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 (9,5 - 9 800 ng/mL)	19,26
- HDL (3,5 g/L)	0.02-20.6 (9,5 - 9 800 ng/mL)	29,44

c. Métabolisme

L'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate (HRA2914-429). Dans les essais menés avec les isoenzymes humaines recombinantes du cytochrome P450, le métabolisme de l'ulipristal acétate s'est avéré principalement médié par le CYP3A4 (HRA2914-430).

L'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate, 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'ulipristal acétate au test de Clauberg après l'administration d'une dose 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-progestérone).

1. Chez l'animal

a. Élimination

Un essai effectué chez des singes cynomolgus avec l'ulipristal acétate radiomarqué administré par voie orale ou intraveineuse montre que le médicament est principalement excrété dans les fèces.

Tableau 12 Excrétion de la radioactivité après l'administration d'une dose orale et intraveineuse de 5 mg/kg d'ulipristal acétate 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

TOXICOLOGIE

Des données non cliniques issues d'essais traditionnels 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 essais 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 essais sur la toxicité chronique prévoyaient l'administration d'ulipristal acétate par voie orale à des rates et des guenons sur une période de six mois. Le tableau 13 résume les principaux résultats de ces essais.

Tableau 13 Résumé des principaux résultats des essais de toxicologie d'une durée de six mois menés chez des rates et des guenons.

Espèces	Protocole de l'essai	Principaux résultats
Rates	6 mois, doses orales de 0, 1, 5 et 25 mg/kg/jour	**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 orales de 0, 1, 5 et 25 mg/kg/jour	**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 essais 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'ulipristal acétate étaient attribuables à la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-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'essai mené 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'ulipristal acétate. Dans le cadre de l'essai mené 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'essai mené chez la guenon, la DSENO était de 25 mg/kg/jour.

Essais de génotoxicité

Les essais de génotoxicité n'ont montré aucun signe d'effet mutagène potentiel.

Essais sur la carcinogenèse

Les essais sur la carcinogenèse menés avec l'ulipristal acétate se sont avérés non concluants.

Essais sur la reproduction

Des essais sur la reproduction portant sur l'administration du médicament par voie orale ont été réalisés 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'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate (> 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'ulipristal acétate. 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/m^2). Dans ces essais, 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'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate 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'ulipristal acétate 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/m^2). Des doses uniques d'ulipristal acétate 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PR ella^{MD}

comprimé d'ulipristal acétate

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ella^{MD} et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ella^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Pour aider à diminuer le risque de grossesse ou prévenir une grossesse, utiliser **ella^{MD}** dans les 120 heures ou 5 jours suivant:

- l'échec connu ou soupçonné d'un contraceptif, par exemple, si plusieurs pilules contraceptives sont omises ou en cas de rupture ou de déplacement du condom;
- une relation sexuelle non protégée (si vous n'avez utilisé aucune méthode de contraception).

ella^{MD} ne doit pas être pris comme contraceptif de façon régulière.

Les effets de ce médicament :

ella^{MD} est une méthode de contraception d'urgence ou de **secours** visant à prévenir une grossesse.

ella^{MD} peut interrompre ou retarder la libération d'un ovule par l'ovaire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique à l'ulipristal acétate.
- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients non médicinaux du produit ou de son récipient.
- Si vous êtes enceinte ou croyez l'être.

L'ingrédient médicinal est :

Ulipristal acétate

Les ingrédients non médicinaux sont :

Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, povidone K30, et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimé, 30 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est très important que vous utilisiez une méthode de contraception fiable qui vous convienne.

ella^{MD} n'est pas indiqué en tant que méthode de contraception régulière.

ella^{MD} n'empêche pas une grossesse dans tous les cas.

ella^{MD} n'est efficace que pour un épisode de relations sexuelles non protégées. Vous pouvez devenir enceinte immédiatement après avoir pris **ella^{MD}**. Pour prévenir une grossesse, vous devez continuer d'utiliser votre méthode de contraception habituelle, ou vous pouvez commencer à utiliser une méthode de contraception ordinaire. Cependant, **ella^{MD}** peut diminuer l'efficacité de votre contraceptif hormonal habituel entre le moment où vous le prenez et votre prochain cycle menstruel. Pour le reste de votre cycle menstruel, il est important d'utiliser une méthode de contraception de type barrière à chaque relation sexuelle, par exemple, un condom.

Il n'est pas recommandé d'utiliser **ella^{MD}** deux fois pendant un même cycle menstruel.

ella^{MD} ne doit pas être utilisé pour interrompre une grossesse. **ella^{MD}** n'interrompt pas une grossesse.

ella^{MD} n'offre aucune protection contre :

- l'infection par le VIH (SIDA);
- les autres infections transmissibles sexuellement (ITS).

ella^{MD} n'est pas recommandé si vous souffrez d'une maladie hépatique (foie) grave.

Avant de prendre **ella^{MD}**, et si votre dernier cycle menstruel n'était pas normal, dites-le à votre médecin. Vous pourriez déjà être enceinte.

Après avoir pris **ella^{MD}**, votre cycle menstruel pourrait être en avance ou en retard. Si vous avez plus d'une semaine de retard, vous devriez effectuer un test de grossesse.

Vous ne devez pas allaiter pendant une semaine après avoir pris **ella^{MD}**. Pendant ce temps, il est recommandé d'extraire et de jeter votre lait afin de stimuler et de maintenir la lactation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris sans ordonnance, informez-en votre professionnel de la santé.

D'autres médicaments ou produits à base d'herbes médicinales, comme le millepertuis, peuvent diminuer l'efficacité d'**ella**[MD].

Médicaments susceptibles d'interagir avec **ella**[MD] :

- phénytoïne (utilisée pour le traitement de l'épilepsie)
- rifampine et rifampicine (antibiotique pour le traitement de la tuberculose)
- phénobarbital (utilisé pour le traitement de l'épilepsie)
- carbamazépine (utilisée pour le traitement de l'épilepsie)
- barbituriques (utilisés pour le traitement de l'épilepsie)
- bosentan (utilisé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire)
- felbamate (utilisé pour le traitement de l'épilepsie)
- griséofulvine (antibiotique utilisé pour le traitement de certaines lésions cutanées)
- oxcarbazépine (utilisée pour le traitement de l'épilepsie)
- topiramate (utilisé pour le traitement de l'épilepsie)
- dabigatran etexilate (utilisé pour prévenir les caillots sanguins)
- digoxine (utilisée pour le traitement de différentes maladies cardiaques)

ella[MD] peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux dans la prévention de la grossesse, ce qui comprend les contraceptifs hormonaux combinés et les contraceptifs à base de progestérone seule.

ella[MD] ne doit pas être utilisé en même temps que des contraceptifs d'urgence contenant du lévonorgestrel.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle

Suivez attentivement les directives de votre médecin.

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

Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.

Si vous vomissez moins de 3 heures après avoir pris **ella**[MD], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé pour recevoir un autre comprimé.

ella[MD] peut être pris à tout moment pendant le cycle menstruel. L'utilisation d'**ella**[MD] en tant que contraceptif d'urgence n'est efficace que pour un seul épisode de relations sexuelles non protégées.

Surdosage

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, les urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Voici certains des effets indésirables :

- maux de tête, fatigue, étourdissements;
- nausées, maux d'estomac (malaises abdominaux), douleurs menstruelles (dysménorrhée);
- acné.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si un effet indésirable inattendu survient pendant vous prenez* ella[MD]*, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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 °C à 25 °C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conservez la plaquette alvéolée dans l'emballage externe afin de protéger le médicament de la lumière. Gardez le produit hors de la portée des enfants.

VOUS POUVEZ DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS
associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :
- En ligne à }www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le distributeur, Allergan Inc., au 1-800-668-6424.

Ce dépliant a été rédigé par :
Allergan Inc.

ella[MD] est une marque déposée de :
Laboratoire HRA Pharma
75003 Paris, France

utilisée sous licence par Allergan Inc.

Importé et distribué au Canada par :
Allergan Inc.
Markham, Ontario
L6G 0B5

Dernière révision : 13 mars 2018