RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 18/10/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN 30 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ulipristal acétate..... 30 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 240 mg de lactose monohydraté par comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, de 9,0 – 9,2 mm de diamètre et de 4,5 mm d'épaisseur, portant la marque « U30 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement consiste à prendre un comprimé par voie orale le plus tôt possible, et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

Le comprimé peut être utilisé à n'importe quel moment du cycle menstruel.

En cas de vomissement dans les 3 heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris.

Si le cycle menstruel d'une femme a du retard ou en cas de symptômes de grossesse, toute grossesse doit être exclue avant d'administrer le comprimé.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

En l'absence d'études spécifiques, aucune autre recommandation posologique ne peut être formulée.

Insuffisance hépatique sévère

En l'absence d'études spécifiques, l'ulipristal acétate n'est pas recommandé.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'ulipristal acétate pour les enfants d'âge prépubère dans l'indication de la contraception d'urgence.

Adolescentes :

L'ulipristal acétate pour une contraception d'urgence convient à toute femme en âge de procréer, y compris les adolescentes. Aucune différence n'a été observée au niveau de la sécurité ou de l'efficacité par rapport aux femmes adultes âgées de 18 ans et plus (voir rubrique 5.1)

Mode d'administration

Voie orale

Le comprimé peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN n'est qu'une méthode contraceptive occasionnelle. Elle ne doit en aucun cas remplacer une contraception régulière. Il doit toujours être conseillé aux femmes d'adopter une méthode de contraception régulière.

L'ulipristal acétate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être pris par une femme chez laquelle on soupçonne une grossesse ou qui est enceinte. Toutefois, le comprimé n'interrompt pas une grossesse en cours (voir rubrique 4.6).

ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN n'empêche pas la survenue d'une grossesse dans tous les cas.

Si les règles suivantes ont plus de 7 jours de retard, si elles sont anormales, s'il y a des symptômes suggérant une grossesse ou en cas de doute, un test de grossesse doit être réalisé. Comme avec toute grossesse, la possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée. Il est important de savoir que la survenue de saignements utérins n'exclut pas la possibilité d'une grossesse extra-utérine. Les femmes qui sont enceintes après avoir pris l'ulipristal acétate doivent contacter leur médecin (voir rubrique 4.6).

L'ulipristal acétate empêche ou retarde l'ovulation (voir rubrique 5.1). Si l'ovulation a déjà eu lieu, le comprimé n'est plus efficace. Le moment de l'ovulation ne peut être prévu et, en conséquence, le comprimé doit être pris le plus rapidement possible après un rapport non protégé.

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'ulipristal acétate quand il est pris plus de 120 heures (5 jours) après un rapport non protégé.

Des données limitées et non concluantes semblent indiquer que l'ulipristal acétate a une efficacité diminuée avec l'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) (voir rubrique 5.1). Chez toutes les femmes, le contraceptif d'urgence doit être pris le plus rapidement possible après les rapports non protégés, quels que soient le poids corporel ou l'IMC de la femme.

Après la prise du comprimé, les règles peuvent parfois survenir quelques jours avant ou après la date prévue. Chez approximativement 7 % des femmes, les règles avaient plus de 7 jours d'avance et, chez approximativement 18,5 % des femmes, plus de 7 jours de retard. Chez 4 % des femmes, le retard était de plus de 20 jours.

L'utilisation concomitante d'ulipristal acétate et de contraceptifs d'urgence contenant du lévonorgestrel n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Contraception après la prise de ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN

L'ulipristal acétate est un contraceptif d'urgence qui réduit le risque de grossesse après un rapport non protégé mais ne confère aucune protection contraceptive pour les rapports éventuels suivants. En conséquence, il est conseillé aux femmes d'utiliser une méthode barrière fiable après l'utilisation d'une contraception d'urgence, jusqu'à leurs règles suivantes.

Bien que l'utilisation de l'ulipristal acétate pour une contraception d'urgence ne présente pas de contre-indication quant à la poursuite de l'utilisation d'une contraception hormonale régulière, ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN peut en amoindrir l'action contraceptive (voir rubrique 4.5). Donc, si une femme souhaite commencer ou continuer l'utilisation d'une contraception hormonale, elle peut le faire après avoir utilisé ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN ; il faut toutefois lui conseiller d'utiliser une méthode barrière fiable jusqu'à ses règles suivantes.

Populations spécifiques

L'utilisation concomitante de ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN avec les inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée en raison du risque d'interaction médicamenteuse (par exemple, barbituriques (y compris primidone et phénobarbital), phénytoïne, fosphénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, produits phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), rifampicine, rifabutine, griséofulvine, éfavirenz, névirapine et

l'utilisation au long cours du ritonavir).

L'utilisation de ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN par des femmes souffrant d'asthme sévère et traitées par glucocorticoïdes oraux n'est pas recommandée.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Capacité d'autres médicaments à affecter l'ulipristal acétate

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

- Les inducteurs du CYP3A4

Les résultats *in vivo* montrent que l'administration concomitante d'ulipristal acétate et d'un inducteur puissant du CYP3A4 comme la rifampicine réduit considérablement la C_{max} et l'ASC de l'ulipristal acétate d'au moins 90% ainsi que sa demi-vie d'un facteur 2,2, ce qui correspond à une diminution d'un facteur 10 de l'exposition à l'ulipristal acétate. L'utilisation concomitante de ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN avec des inducteurs du CYP3A4 (par ex. barbituriques (y compris primidone et phénobarbital), phénytoïne, fosphénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), rifampicine, rifabutine, griséofulvine, éfavirenz et névirapine) réduit donc les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate et peut entraîner une diminution de l'efficacité de ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN. Pour les femmes qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques dans les 4 dernières semaines, ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4) et une contraception d'urgence non hormonale (soit un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu)) devrait être envisagée.

- Les inhibiteurs du CYP3A4

Les résultats *in vivo* montrent que l'administration concomitante de l'ulipristal acétate et d'un inhibiteur puissant et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 augmente la C_{max} et l'ASC de l'ulipristal acétate d'un facteur maximum respectivement de 2 et de 5,9. Les effets des inhibiteurs du CYP3A4 sont peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.

Le ritonavir, inhibiteur du CYP3A4, peut également avoir un effet inducteur sur le CYP3A4 quand il est utilisé pendant une période de temps plus longue.

Dans ce cas, le ritonavir pourrait réduire les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate. Leur utilisation concomitante n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'induction enzymatique disparaît lentement et les effets sur les concentrations plasmatiques de l'ulipristal acétate peuvent se manifester chez une femme même si elle a arrêté de prendre un inducteur enzymatique dans les 4 dernières semaines.

Médicaments affectant le pH gastrique

L'administration de l'ulipristal acétate (comprimé de 10 mg) simultanément avec l'inhibiteur de la pompe à protons, l'ésoméprazole (20 mg quotidiennement pendant 6 jours), a entraîné une baisse moyenne d'environ 65 % de la C_{max} , un T_{max} retardé (à partir d'une médiane de 0,75 heure à 1,0 heure) et une augmentation de 13 % de l'ASC. La pertinence clinique de cette interaction pour l'administration d'une dose unique d'ulipristal acétate en tant que contraception d'urgence n'est pas connue.

Effets potentiels de l'ulipristal acétate sur les autres médicaments

Contraceptifs hormonaux

Du fait que l'ulipristal acétate se lie au récepteur de la progestérone avec une forte affinité, il peut interférer avec l'action des médicaments qui contiennent un progestatif :

- l'efficacité contraceptive de contraceptifs hormonaux combinés et de la contraception par progestatif seul peut être réduite ;

- l'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'une contraception d'urgence par le lévonorgestrel n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les données *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate et son métabolite actif à des concentrations cliniquement pertinentes n'inhibent pas de manière significative les CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Après l'administration d'une dose unique, l'induction de CYP1A2 et de CYP3A4 par l'ulipristal acétate ou son métabolite actif est peu probable. L'administration de l'ulipristal acétate ne semble donc pas susceptible de modifier la clairance des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)

Les données in vitro indiquent que l'ulipristal acétate utilisé à des concentrations cliniquement pertinentes peut être un inhibiteur de P-gp. Les résultats in vivo avec le substrat de la P-gp, la fexofénadine, n'ont pas été concluants. Les effets sur les substrats de la P-gp sont donc peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et ne doit pas être pris par une femme chez laquelle on soupçonne une grossesse ou qui est enceinte (voir rubrique 4.2).

L'ulipristal acétate n'interrompt pas une grossesse en cours.

Une grossesse peut occasionnellement survenir après la prise d'ulipristal acétate. Bien qu'aucun potentiel tératogène n'ait été observé, les données animales concernant la toxicité sur la reproduction sont insuffisantes (voir rubrique 5.3). Les données humaines limitées concernant l'exposition de la grossesse à l'ulipristal acétate ne suggèrent aucune source de préoccupation. Cependant, il est important que toute grossesse chez une femme ayant pris ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN soit déclarée sur le site www.ulipristal-pregnancy-registry.com. Le but de ce registre sur le web est de réunir des informations sur la sécurité chez les femmes qui ont pris ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN pendant leur grossesse ou qui sont enceintes après la prise de ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN. Toutes les données recueillies chez les patientes resteront anonymes.

Allaitement

L'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). L'effet sur le nouveau-né/le nourrisson n'a pas été étudié. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Après la prise d'ulipristal acétate pour une contraception d'urgence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant une semaine. Pendant cette période, il est recommandé de tirer et de jeter le lait maternel afin de stimuler la lactation.

Fertilité

Un retour rapide à la fécondité est probable, suite à un traitement par l'ulipristal acétate pour une contraception d'urgence. Il est recommandé aux femmes d'utiliser une méthode barrière fiable pour tous les rapports sexuels suivants, jusqu'à leurs prochaines règles.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ulipristal acétate exerce une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : des sensations vertigineuses légères à modérées sont fréquentes après la prise de ULIPRISTAL ACETATE BIOGARAN, somnolence et vision trouble sont peu fréquentes ; de rares troubles de l'attention ont été signalés. Il sera recommandé à la patiente de ne pas conduire de véhicule ou d'utiliser de machines si elle ressent ce genre de symptômes (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les maux de tête, les nausées, les douleurs abdominales et la dysménorrhée.

La tolérance de l'ulipristal acétate a été évaluée chez 4718 femmes au cours du programme de développement clinique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours du programme de phase III portant sur 2637 femmes sont présentés dans le tableau ci-après.

Les effets indésirables énumérés ci-après sont classés en fonction des fréquences et des classes de systèmes d'organes, en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA	Effets indésirables (fréquence)		
Classe de systèmes d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**
Infections et infestations		Grippe	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, urticaire, angiœdème**
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Troubles de l'appétit	
Affections psychiatriques	Troubles de l'humeur	Troubles émotionnels Anxiété Insomnie Troubles d'hyperactivité Modifications de la libido	Désorientation
Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses	Somnolence Migraine	Tremblements Troubles de l'attention Dysgueusie Syncope
Affections oculaires		Troubles de la vision	Sensation anormale dans l'œil Hyperémie oculaire Photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Gorge sèche
Affections gastro-intestinales	Nausées* Douleur abdominale* Gêne abdominale Vomissements*	Diarrhée Bouche sèche Dyspepsie Flatulences	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Lésion cutanée	

	Prurit		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Douleur dorsale		
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysménorrhée Douleur pelvienne Sensibilité des seins	Ménorragie Pertes vaginales Troubles menstruels Métrorragie Vaginite Bouffées de chaleur Syndrome prémenstruel	Prurit génital Dyspareunie Kyste ovarien rompu Douleur vulvo-vaginale Hypoménorrhée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Frissons Malaise Fièvre	Soif

*Symptôme qui pourrait également être lié à une grossesse non diagnostiquée (ou à des complications associées).

**Effet indésirable provenant d'un signalement spontané

Adolescentes : le profil de sécurité observé chez des femmes de moins de 18 ans, dans des études et post-commercialisation, est analogue à celui des adultes au cours du programme de phase III (voir rubrique 4.2).

Expérience post-commercialisation : les effets indésirables spontanés rapportés en expérience post-commercialisation sont similaires en nature et en fréquence à celles du profil de sécurité décrit au cours du programme de phase III.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Chez la majorité des femmes (74,6 %) dans les études de phase III, les règles suivantes ont eu lieu à la date prévue, ou dans les 7 jours avant ou après, alors que chez 6,8 % des femmes elles sont survenues plus de 7 jours avant la date prévue et chez 18,5 % avec un retard de plus de 7 jours par rapport à la date prévue. Ce retard était de plus de 20 jours chez 4 % des femmes.

Une minorité (8,7 %) de femmes a signalé des saignements intermenstruels d'une durée moyenne de 2,4 jours. Dans la plupart des cas (88,2 %), ce saignement était peu abondant (spotting). Parmi les femmes qui ont reçu de l'ulipristal acétate dans le cadre des études de phase III, seulement 0,4 % ont signalé un saignement intermenstruel important.

Dans les études de phase III, 82 femmes ont été incluses dans une étude plus d'une fois et ont donc reçu plus d'une dose d'ulipristal acétate (73 femmes ont été incluses deux fois et 9 trois fois). Aucune différence n'a été observée chez ces sujets en termes de fréquence et de sévérité des effets indésirables, de modification de la durée ou du volume des règles ou de fréquence de survenue de saignements intermenstruels.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

L'expérience concernant le surdosage avec l'ulipristal acétate est limitée. Des doses uniques atteignant 200 mg ont été utilisées chez des femmes sans problème de sécurité particulier. Ces doses élevées ont été bien tolérées ;

toutefois, ces femmes ont eu un cycle menstruel plus court (les saignements utérins se produisant 2-3 jours avant la date prévue) et, chez certaines femmes, la durée des saignements a été prolongée, bien qu'en faible quantité (spotting). Il n'y a pas d'antidote et tout traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs d'urgence, code ATC : G03AD02.

L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale qui agit en se liant avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone humaine. Quand il est utilisé en contraception d'urgence, le mécanisme d'action est l'inhibition ou le retard de l'ovulation via la suppression du pic de l'hormone lutéinisante (LH). Des données pharmacodynamiques montrent que, même s'il est pris immédiatement avant la date d'ovulation prévue (quand la LH a déjà commencé à augmenter), l'ulipristal acétate est capable de retarder la rupture folliculaire pendant au moins 5 jours dans 78,6 % des cas (p < 0,005 vs lévonorgestrel et vs placebo) (voir tableau).

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

1 : Brache et al, Contraception 2013

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

* : comparé au lévonorgestrel

NS statistiquement non significatif

† : comparé au placebo

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

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

Essai randomisé contrôlé	Taux de grossesse (%) Dans les 72h consécutives à un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec de la méthode contraceptive[2]		Odds ratio (OR) [IC 95 %] du risque de grossesse, ulipristal acétate vs lévonorgestrel[2]
	Ulipristal acétate	Lévonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 [0,18 - 1,24]

HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 [0,35 - 1,31]
Méta-analyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33 - 0,99]

2 : Glasier et al, Lancet 2010

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

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose unique de 30 mg, l'ulipristal acétate est rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique est de 176 ± 89 ng/mL et est atteint approximativement 1 heure (0,5 à 2,0 heures) après l'ingestion. L'aire sous la courbe $(ASC)_{0-?}$ est de 556 ± 260 ng.h/mL.

L'administration d'ulipristal acétate avec un petit déjeuner riche en lipides a entraîné une baisse moyenne d'environ 45 % de la C_{max}, un T_{max} retardé (en moyenne de 0,75 heure à 3 heures) et une $ASC_{0-?}$ moyenne 25 % plus élevée qu'après administration à jeun. Des résultats similaires ont été obtenus pour le métabolite actif mono-déméthylé.

Distribution

L'ulipristal acétate est en grande partie (> 98 %) lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, l'?1-glycoprotéine acide et la lipoprotéine de haute densité.

L'ulipristal acétate est un composé lipophile qui est distribué dans le lait maternel, avec une excrétion quotidienne moyenne de 13,35 ?g [0- 24 heures], 2,16 ?g [24 - 48 heures], 1,06 ?g [48 - 72 heures], 0,58 ?g [72 - 96 heures] et 0,31 ?g [96 - 120 heures].

Les données *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate pourrait être un inhibiteur des transporteurs de la BCRP (Protéine de résistance du cancer du sein) au niveau intestinal. Les effets de l'ulipristal acétate sur la BCRP sont peu susceptibles d'avoir des conséquences cliniques.

L'ulipristal acétate n'est un substrat ni pour l'OATP1B1 ni pour l'OATP1B3.

Biotransformation/élimination

L'ulipristal acétate est largement métabolisé en métabolites mono-déméthylés, di-déméthylés et hydroxylés. Le métabolite mono-déméthylé possède une activité pharmacologique. Les résultats d'études in vitro indiquent que ce métabolisme se fait essentiellement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire de CYP1A2 et CYP2A6. La demi-vie terminale de l'ulipristal acétate dans le plasma à la suite d'une administration unique de 30 mg est estimée à 32,4 ± 6,3 heures, avec une clairance orale moyenne (CL/F) de 76,8 ± 64,0 l/h.

Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique avec l'ulipristal acétate n'a été effectuée chez des femmes présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour les femmes. La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées au mécanisme d'action de l'ulipristal acétate qui est un modulateur des récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes, une activité antiprogestérone étant observée à des expositions similaires aux niveaux thérapeutiques.

Les informations concernant la toxicité sur la reproduction sont limitées en raison de l'absence de mesures d'exposition dans ces études. L'ulipristal acétate a un effet embryolétal chez le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg) et le singe. La sécurité pour un embryon humain est inconnue à doses répétées. Chez l'animal, à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation, aucun effet tératogène n'a été observé.

Les études de carcinogénicité (chez le rat et la souris) ont démontré que l'ulipristal acétate n'était pas cancérogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, amidon prégélatinisé (maïs), carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, hydroxypropylcellulose, acide stéarique, talc, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC-PVDC-Aluminium) de 1 comprimé.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

biogaran
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 465 2 8 : 1 plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) de 1 comprimé.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.