ARISTO Pharma GmbH

Ulipristal Aristo 30 mg Filmtablette

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ulipristal Aristo 30 mg Filmtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 30 mg Ulipristalacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 227,99 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 9,0 – 9,2 mm, die auf einer Seite mit „U30“ geprägt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Notfallverhütung innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Empfängnisverhütung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Behandlung wird eine Tablette schnellstmöglich und nicht später als 120 Stunden (5 Tage) nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Empfängnisverhütung eingenommen.

Die Tablette kann zu jedem Zeitpunkt des Menstruationszyklus eingenommen werden. Wenn innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme der Tablette Erbrechen auftritt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden.

Bei Verzögerungen der Menstruationsblutung oder bei auftretenden Schwangerschaftssymptomen sollte vor der Anwendung der Tablette eine bereits bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen sein.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion
Da hierzu keine gezielten Studien vorliegen, können keine alternativen Dosisempfehlungen für Ulipristalacetat gegeben werden.

Schwere Leberfunktionsstörungen
Da hierzu keine gezielten Studien vorliegen, kann die Anwendung von Ulipristalacetat bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Ulipristalacetat bei Kindern im präpubertären Alter für die Indikation der Notfallverhütung.

Jugendliche: Ulipristalacetat zur Notfallverhütung ist für alle Frauen im gebärfähigen Alter einschließlich Jugendlicher geeignet. Es wurden keine Unterschiede bei Sicherheit oder Wirksamkeit im Vergleich zu erwachsenen Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tablette kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ulipristal Aristo ist ausschließlich zur sporadischen Anwendung gedacht und sollte keinesfalls eine regelmäßige Empfängnisverhütung ersetzen. In jedem Fall sollten die betroffenen Frauen über die Durchführung einer planmäßigen Empfängnisverhütung beraten werden.

Ulipristalacetat ist nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft bestimmt und sollte nicht von Frauen eingenommen werden, bei denen der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht bzw. bei denen eine Schwangerschaft bekannt ist. Es führt jedoch nicht zum Abbruch einer bestehenden Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Durch Notfallverhütung mit Ulipristal Aristo wird nicht in jedem Fall eine Schwangerschaft verhindert.

Falls die nächste Menstruationsblutung länger als 7 Tage ausbleibt, die Menstruation ungewöhnlich verläuft, auf eine Schwangerschaft hindeutende Symptome auftreten oder im Zweifelsfall, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Wie bei jeder Schwangerschaft ist die Möglichkeit einer ektopen Schwangerschaft zu berücksichtigen. Es ist wichtig zu wissen, dass eine ektope Schwangerschaft durch das Auftreten uteriner Blutungen nicht ausgeschlossen ist. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls Sie nach der Einnahme von Ulipristalacetat schwanger werden (siehe Abschnitt 4.6).

Ulipristalacetat hemmt oder verzögert die Ovulation (siehe Abschnitt 5.1). Falls die Ovulation bereits stattgefunden hat, ist es nicht mehr wirksam. Da der Zeitpunkt der Ovulation nicht vorhergesagt werden kann, sollte die Einnahme der Tablette so bald wie möglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr erfolgen.

Über die Wirksamkeit von Ulipristalacetat bei Einnahme nach mehr als 120 Stunden (5 Tage) nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr liegen keine Daten vor.

Begrenzte und nicht eindeutige Daten weisen darauf hin, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von Ulipristal Aristo verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Frauen sollte das Notfallverhütungsmittel schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden, unabhängig vom Körpergewicht der Frau oder ihrem BMI.

Nach der Einnahme der Tablette kann die folgende Menstruationsblutung einige Tage verfrüht oder verspätet auftreten. Bei etwa 7 % der Frauen trat die Menstruation mehr als 7 Tage früher als erwartet auf, bei etwa 18,5 % verzögerte sie sich um mehr als 7 Tage und bei 4 % um mehr als 20 Tage.

Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und Notfallverhütungsmitteln auf Basis von Levonorgestrel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Empfängnisverhütung nach Einnahme von Ulipristal Aristo
Ulipristalacetat ist ein Notfallverhütungsmittel zur Senkung des Risikos einer Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr, gewährleistet jedoch keine Empfängnisverhütung bei späterem Geschlechtsverkehr. Aus diesem Grund sollten Frauen nach der Anwendung von Notfallverhütung bis zur nächsten Menstruationsblutung eine zuverlässige Barrieremethode anwenden.

Obwohl die Anwendung von Ulipristalacetat zur Notfallverhütung keine Kontraindikation zur weiteren Anwendung einer regelmäßigen hormonellen Empfängnisverhütung darstellt, kann Ulipristalacetat die empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5). Aus diesem Grund können Frauen nach der Anwendung von Ulipristalacetat die Anwendung hormoneller Empfängnisverhütung beginnen oder fortsetzen, sofern sie dies wünschen, sie sollten jedoch bis zur nächsten Menstruationsblutung eine zuverlässige Barrieremethode anwenden.

Besondere Patientengruppen
Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und CYP3A4-Induktoren wird auf Grund von Wechselwirkungen nicht empfohlen (z. B. Barbiturate [einschließlich Primidon und Phenobarbital], Phenytoin, Phosphenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, pflanzliche Arzneimittel, die *Hypericum perforatum* [Johanniskraut] enthalten, Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin, Efavirenz, Nevirapin und dauerhafte Anwendung von Ritonavir).

Die Anwendung bei Frauen mit schwerem Asthma, die durch Einnahme von oralen Glucocorticoiden behandelt werden, wird nicht empfohlen.

Ulipristal Aristo enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ulipristal Aristo nicht einnehmen.

Ulipristal Aristo enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung von Ulipristalacetat durch andere Arzneimittel
Ulipristalacetat wird *in vitro* durch CYP3A4 metabolisiert.

– *CYP3A4-Induktoren*
In-vivo-Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von Ulipristalacetat mit einem starken CYP3A4-Induktor wie beispielsweise Rifampicin die C_{max} und die AUC von Ulipristalacetat deutlich um 90 % oder mehr senkt und die Halbwertszeit von Ulipristalacetat um das 2,2-fache verkürzt, was einer ca. 10-fachen Verringerung der Ulipristalacetat-Exposition entspricht. Die

gleichzeitige Gabe von Ulipristal Aristo und CYP3A4-Induktoren (z. B. Barbiturate [einschließlich Primidon und Phenobarbital], Phenytoin, Phosphenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, pflanzliche Arzneimittel, die *Hypericum perforatum* [Johanniskraut] enthalten, Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin, Efavirenz und Nevirapin) setzt somit die Plasmakonzentrationen von Ulipristalacetat herab und könnte zu einer verringerten Wirksamkeit von Ulipristal Aristo führen.
Für Frauen, die innerhalb der letzten 4 Wochen enzyminduzierende Arzneimittel eingenommen haben, wird Ulipristal Aristo nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und die Anwendung einer nicht-hormonalen Notfallverhütung (d. h. eine Kupferspirale) sollte in Erwägung gezogen werden.

– *CYP3A4-Inhibitoren*
In-vivo-Ergebnisse zeigten auf, dass die Gabe von Ulipristalacetat mit einem wirksamen und einem moderaten CYP3A4-Hemmer die C_{max} und die AUC von Ulipristalacetat um das maximal 2- bzw. 5,9-fache erhöhten. Die Wirkungen der CYP3A4-Inhibitoren haben höchstwahrscheinlich keine klinischen Auswirkungen.
Wird der CYP3A4-Inhibitor Ritonavir über einen längeren Zeitraum angewendet, kann dieser ebenfalls eine induzierende Wirkung auf CYP3A4 haben. In diesem Fall könnte Ritonavir die Plasmakonzentration von Ulipristalacetat verringern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Enzyminduktion lässt langsam nach und die Wirkung auf die Plasmakonzentration von Ulipristalacetat kann noch nach Absetzen des Enzyminduktoren durch die Patientin in den letzten 4 Wochen auftreten.

Arzneimittel mit Auswirkungen auf den gastrischen pH-Wert
Die Gabe von Ulipristalacetat (10 mg Tablette) zusammen mit dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol (20 mg täglich für 6 Tage) führte zu einer ungefähr 65 % geringeren durchschnittlichen C_{max}, einer verzögerten T_{max} (von einem Mittelwert von 0,75 Stunden auf 1,0 Stunden) und einer um 13 % höheren mittleren AUC. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung für die Gabe von Einzeldosierungen Ulipristalacetat als Notfallverhütungsmittel ist nicht bekannt.

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Ulipristalacetat

Hormonelle Verhütungsmittel
Da Ulipristalacetat mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor gebunden wird, könnte die Wirkung gestagenhaltiger Arzneimittel beeinträchtigt werden:
– Die empfängnisverhütende Wirkung von hormonellen Kombinationspräparaten oder rein gestagenhaltigen Arzneimitteln kann vermindert sein.
– Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und Notfallverhütungsmitteln auf Basis von Levonorgestrel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Daten zeigen, dass die hemmende Wirkung von Ulipristalacetat und seinem Metaboliten in klinisch relevanten Konzentrationen auf CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 nicht erheblich ist. Nach einer Einzeldosis ist eine Induktion von CYP1A2 und CYP3A4 durch Ulipristalacetat oder seinem aktiven Metaboliten nicht zu erwarten. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung von Ulipristalacetat sich auf die Clearance von Arzneimitteln, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, auswirkt.

P-Glycoprotein (P-gp)-Substrate
Die *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Ulipristalacetat ein P-gp-Hemmer bei klinisch relevanten Konzentrationen sein kann. Die *In-vivo*-Ergebnisse für das P-gp-Substrat Fexofenadin waren nicht eindeutig. Die Wirkungen von Ulipristalacetat auf P-gp-Substrate haben höchstwahrscheinlich keine klinischen Auswirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Ulipristal Aristo ist nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft bestimmt und sollte nicht von Frauen eingenommen werden, bei denen der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht bzw. bei denen eine Schwangerschaft bekannt ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Ulipristalacetat führt nicht zum Abbruch einer bestehenden Schwangerschaft.

Gelegentlich kann nach der Einnahme von Ulipristalacetat eine Schwangerschaft auftreten. Obwohl kein teratogenes Potenzial festgestellt wurde, sind die tierexperimentellen Daten in Bezug auf die Reproduktionstoxizität nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3). Begrenzte humanmedizinische Daten hinsichtlich der Exposition gegenüber Ulipristalacetat während der Schwangerschaft deuten auf keine Sicherheitsbedenken hin. Dennoch sollte jede Schwangerschaft nach Einnahme von Ulipristal Aristo an http://www.ulipristal-pregnancy-registry.com gemeldet werden. Sinn und Zweck dieser Internet-Datenbank ist die Sammlung von Sicherheitsinformationen über Frauen, die Ulipristal Aristo während einer Schwangerschaft eingenommen haben oder nach der Einnahme von Ulipristal Aristo schwanger werden. Sämtliche gesammelten Patientendaten werden vertraulich behandelt.

Stillzeit
Ulipristalacetat wird über die Muttermilch abgegeben (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkungen für Neugeborene/Säuglinge wurden nicht untersucht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Nach der Einnahme von Ulipristalacetat zur Notfallverhütung ist das Stillen für eine Woche auszusetzen. Während dieser Zeit sollte die Muttermilch abgepumpt und entsorgt werden, um die Milchbildung anzuregen.

Fertilität
Ein schnelles Wiedereinstellen der Fertilität nach der Behandlung mit Ulipristalacetat zur Notfallverhütung ist wahrscheinlich.
Aus diesem Grund ist es ratsam, während folgendem Geschlechtsverkehr bis zur nächsten Menstruationsblutung eine zuverlässige Barrieremethode anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ulipristalacetat hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: nach Einnahme von Ulipristal Aristo treten häufig leichtes bis mäßig starkes Schwindelgefühl, gelegentlich Somnolenz und Verschwommensehen auf; in seltenen Fällen wurden Aufmerksamkeitsstörungen beobachtet. Die Patientin sollte darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen darf, wenn sie diese Symptome an sich bemerkt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauch- und Unterleibsschmerzen (Dysmenorrhö).

Die Sicherheit der Anwendung von Ulipristalacetat wurde in klinischen Entwicklungsstudien an insgesamt 4.718 Frauen untersucht.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In der Tabelle auf Seite 3 sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die in dem Phase-III-Programm mit 2.637 Frauen beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Jugendliche: Das in Studien und nach der Marktzulassung beobachtete Sicherheitsprofil bei Frauen im Alter von unter 18 Jahren ist mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen während der Phase-III-Studien vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Erfahrungen nach der Marktzulassung: die nach der Marktzulassung spontan gemeldeten Nebenwirkungen sind in ihrer Art und Häufigkeit mit dem während der Phase-III-Studien beschriebenen Sicherheitsprofil vergleichbar.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Bei der Mehrzahl der Frauen (74,6 %) setzte in den Phase-III-Studien die nachfolgende Menstruationsblutung in einem Zeitraum von ± 7 Tagen um den erwarteten Zeitpunkt ein. Bei 6,8% kam die Menstruation mehr als 7 Tage früher, bei 18,5 % mehr als 7 Tage später als erwartet und lag bei 4 % der Frauen bei einer Verzögerung von über 20 Tagen.

Ein kleiner Teil der Frauen (8,7 %) beobachtete Zwischenblutungen mit einer durchschnittlichen Dauer von 2,4 Tagen. In der Mehrzahl der Fälle (88,2 %) wurden diese als Schmierblutungen beschrieben. Nur

MedDRA	Nebenwirkungen (Häufigkeit)		
Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Influenza	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitstörungen	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Emotionale Störungen Angst Schlaflosigkeit Hyperaktivitätsstörung Veränderungen der Libido	Desorientierung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Somnolenz Migräne	Tremor Aufmerksamkeitsstörung Dysgeusie Synkope
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Abnormes Gefühl in den Augen okulare Hyperämie Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Trockener Rachen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Bauchschmerzen* Unwohlsein in der Bauchgegend Erbrechen*	Diarrhö Mundtrockenheit Verdauungsstörungen Meteorismus	
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Dermatose Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Dysmenorrhö Unterleibsschmerzen Spannungen in der Brust	Menorrhagie Vaginalausfluss Menstruationsbeschwerden Metrorrhagie Vaginitis Hitzewallungen Prämenstruelles Syndrom	Genitalpruritus Dyspareunie Rupturierte Ovarialzyste Vulvovaginale Schmerzen Hypomenorrhö*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Schüttelfrost Unwohlsein Pyrexie	Durst

* Das Symptom könnte ebenso auf eine nicht diagnostizierte Schwangerschaft (oder damit zusammenhängende Komplikationen zurückzuführen sein)

0,4 % der Frauen, die Ulipristalacetat im Rahmen der Phase-III-Studien erhielten, gaben eine starke Zwischenblutung an.

82 Frauen wurden mehrfach in die Phase-III-Studien aufgenommen und erhielten dementsprechend mehr als eine Dosis Ulipristalacetat (73 Frauen nahmen zweimal, 9 Frauen dreimal teil). Diese Patientinnen unterschieden sich bezüglich der Arzneimittelsicherheit (d. h. Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen, Änderungen von Dauer und Stärke der Menstruationsblutung, Häufigkeit von Zwischenblutungen) nicht vom Gesamtkollektiv.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Ulipristalacetat liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Frauen wurden ohne Sicherheitsbedenken Einzeldosen von bis zu 200 mg gegeben. Solche hohen Dosen waren gut verträglich. Sie führten jedoch bei diesen Frauen zu einem verkürzten Menstruationszyklus (die uterine Blutung trat 2 – 3 Tage früher als erwartet ein). Bei einigen Frauen kam es zu einer längeren Blutungsdauer, wobei die Blutung nicht sehr stark war (Schmierblutung).
Es gibt keine Gegenmittel und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Notfallverhütungsmittel,
ATC-Code: G03AD02.

Ulipristalacetat ist ein oral wirksamer synthetischer selektiver Progesteronrezeptor-Modulator, dessen Wirkung auf einer hochaffinen Bindung an dem menschlichen Progesteronrezeptor beruht. Als Mechanismus bei der Anwendung zur Notfallverhütung wird die Hemmung oder Verzögerung der Ovulation durch Unterdrückung des Anstiegs des luteinisierenden Hormons (LH) angesehen.

Pharmakodynamische Daten zeigen, dass Ulipristalacetat selbst bei umgehend vor der Ovulation eingenommenen Dosen (nach

bereits erfolgtem LH-Anstieg) Follikeldurchbrüche in 78,6 % der Fälle um mindestens 5 Tage verzögern kann ($p < 0{,}005$ vs. Levonorgestrel und vs. Placebo) (siehe Tabelle oben).

Daneben hat Ulipristalacetat auch hohe Affinität zum Glucocorticoidrezeptor; *in vitro* zeigten sich beim Tier antiglucocorticoide Wirkungen. Beim Menschen wurden diese Wirkungen allerdings selbst nach wiederholter Anwendung einer Tagesdosis von 10 mg nicht beobachtet. Ulipristalacetat hat nur minimale Affinität zum Androgenrezeptor und keine Affinität zu menschlichen Estrogen- oder Mineralocorticoidrezeptoren.

Die Ergebnisse zweier unabhängiger, randomisierter kontrollierter Studien (siehe Tabelle Mitte) zeigten, dass die Wirksamkeit von Ulipristalacetat der von Levonorgestrel nicht unterlegen ist, wenn die Frauen zwischen 0 und 72 Stunden nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Empfängnisverhütung eine Notfallverhütung anwendeten. Als die Daten aus den Studien in einer Metaanalyse kombiniert wurden, war das Schwangerschaftsrisiko mit Ulipristalacetat signifikant geringer als mit Levonorgestrel ($p = 0{,}046$).

Zwei Versuche liefern Wirksamkeitsdaten über Ulipristalacetat, das 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen wurde. In einer offenen klinischen Studie, die Frauen einschloss, die zur Notfallverhütung kamen und zwischen 48 und 120 Stunden nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Empfängnisverhütung mit Ulipristalacetat behandelt wurden, wurde eine Schwangerschaftsrate von 2,1 % (26/1241) festgestellt. Zudem liefert die zweite, oben beschriebene komparative Studie Daten über 100 Frauen, die 72 bis 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit Ulipristalacetat behandelt wurden und bei denen keine Schwangerschaft beobachtet wurde.

Begrenzte und nicht eindeutige Daten aus klinischen Studien deuten auf einen möglichen Trend hin zu einer verringerten empfängnisverhütenden Wirkung von Ulipristalacetat bei einem hohen Körpergewicht oder BMI (siehe Abschnitt 4.4). Die nachstehend dargestellte Metaanalyse der vier klinischen Studien zu Ulipristalacetat umfasst keine Daten von Frauen, die weiterhin ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten.

Siehe Tabelle unten

Die Anwendungsbeobachtung nach der Marktzulassung zur Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ulipristalacetat bei Jugendlichen im Alter von 17 Jahren oder jünger zeigte keine Unterschiede im Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Vergleich zu erwachsenen Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter.

Verhinderung der Ovulation[1, §]			
	Placebo n = 50	**Levonorgestrel** n = 48	**Ulipristalacetat** n = 34
Behandlung vor LH-Anstieg	n = 16 0,0 %	n = 12 25,0 %	n = 8 100 % $p < 0{,}005$*
Behandlung nach LH-Anstieg, jedoch vor LH-Spitze	n = 10 10,0 %	n = 14 14,3 % NS†	n = 14 78,6 % $p < 0{,}005$*
Behandlung nach LH-Spitze	n = 24 4,2 %	n = 22 9,1 % NS†	n = 12 8,3 % NS*

1: Brache et al., *Contraception* 2013
§: definiert als Vorhandensein eines nicht durchgebrochenen dominanten Follikels fünf Tage nach Behandlung in der späten Follikelreifungsphase
*: im Vergleich zu Levonorgestrel
NS: Nicht statistisch bedeutsam
†: im Vergleich zum Placebo

Randomisierte kontrollierte Studie	Schwangerschaftsrate (%) innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Empfängnisverhütung[2]		*Odds ratio* [95 % KI] des Schwangerschaftsrisikos, Ulipristalacetat vs Levonorgestrel[2]
	Ulipristalacetat	Levonorgestrel	
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]
Metaanalyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33 – 0,99]

2: Glasier et al., Lancet 2010

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 30 mg wird Ulipristalacetat rasch resorbiert. Der Plasmaspitzenspiegel von 176 ± 89 ng/ml wird etwa 1 Stunde (0,5 – 2,0 h) nach der Einnahme erreicht, die Fläche unter der Kurve ($AUC_{0-\infty}$) beträgt 556 ± 260 n · gh/ml.

Bei Einnahme von Ulipristalacetat mit einem fettreichen Frühstück war die durchschnittliche C_{max} um 45 % vermindert und der Medianwert der T_{max} verlängert (von 0,75 auf 3 Stunden), während die mittlere $AUC_{0-\infty}$ um 25 % höher lag als bei der Nüchterneinnahme. Ähnliche Ergebnisse wurden für den pharmakologisch wirksamen, monodemethylierten Metaboliten gefunden.

Verteilung

Ulipristalacetat liegt weitgehend (> 98 %) gebunden an Plasmaproteine wie Albumin, saures Alpha-l- Glycoprotein und HDL (High density lipoprotein) vor.

Ulipristalacetat ist eine lipophile Verbindung und in der Muttermilch enthalten. Hierbei besteht eine durchschnittliche, tägliche Exkretion von 13,35 µg [0 – 24 Stunden], 2,16 µg [24 – 48 Stunden], 1,06 µg [48 – 72 Stunden], 0,58 µg [72 – 96 Stunden] und 0,31 µg [96 – 120 Stunden].

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Ulipristalacetat ein Hemmer von BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*)-Transportern in der Darmregion sein könnte. Die Wirkungen von Ulipristalacetat auf BCRP haben höchstwahrscheinlich keine klinischen Auswirkungen.

Ulipristalacetat ist kein Substrat für OATP1B1 oder OATP1B3.

Biotransformation/Elimination

Ulipristalacetat wird intensiv zu monodemethylierten, didemethylierten und hydroxylierten Metaboliten verstoffwechselt. Der monodemethylierte Metabolit ist pharmakologisch wirksam. *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass der Abbau überwiegend über CYP3A4 sowie zu einem geringen Anteil über CYP-1A2 und CYP2A6 verläuft. Die terminale

BMI (kg/m^2)	**Untergewichtig 0 – 18,5**	**Normal 18,5 – 25**	**Übergewichtig 25 – 30**	**Adipös 30 –**
N gesamt	128	1866	699	467
N Schwangerschaften	0	23	9	12
Schwangerschaftsrate	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Konfidenzintervall	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Halbwertszeit von Ulipristalacetat im Plasma betrug nach einer Einzeldosis von 30 mg 32,4 ± 6,3 Stunden, die mittlere orale Clearance (Cl/F) lag bei 76,8 ± 64,0 l/h.

Besondere Patientengruppen
Bei Frauen mit renalen oder hepatischen Funktionsstörungen wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ulipristalacetat durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die meisten in den allgemeinen Toxizitätsstudien festgestellten Wirkungen waren auf den Wirkungsmechanismus als Modulator an Progesteron- und Glucocorticoidrezeptoren zurückzuführen. Antiprogesteronwirkungen traten bei einer der therapeutischen Anwendung vergleichbaren Exposition auf.
Informationen aus Studien zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität liegen nur in begrenztem Umfang vor, da in diesen Studien keine Bemessung der Exposition vorgenommen wurde. Ulipristalaceteat wirkt embryoletal bei Ratten, Kaninchen (in wiederholten Dosen über 1 mg/kg) und Affen. Die Sicherheit in Bezug auf menschliche Embryonen bei den genannten wiederholten Dosen ist nicht bekannt. Bei Dosierungen, die ausreichend niedrig für eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft waren, wurden in den tierexperimentellen Studien keine teratogenen Wirkungen beobachtet.
Studien zur Kanzerogenität (bei Ratten und Mäusen) zeigten, dass Ulipristalacetat nicht kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Hyprolose (Ph. Eur.) (Substitutionsgrad 2,0 – 4,1)
Stearinsäure
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC-Aluminium-Blisterpackung mit 1 Filmtablette.
Der Umkarton enthält eine transparente Blisterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 – 10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2201240.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.09.2019

10. STAND DER INFORMATION

03/2022

11. VERKAUFSABGRENZTUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

März 2022