

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, filmomhulde tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 30 mg ulipristalacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 240,0 mg lactose (als monohydraat) en 1,35 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, bolvormige filmomhulde tablet met een diameter van 9,0 – 9,2 mm en inscriptie “U30” op een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Noodanticonceptie binnen 120 uur (5 dagen) na onbeschermd seksuele gemeenschap of falen van de anticonceptie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling bestaat uit één tablet die zo spoedig mogelijk, maar niet later dan 120 uur (5 dagen) na onbeschermd gemeenschap of falen van de anticonceptie oraal moet worden ingenomen.

De tablet kan op elk tijdstip tijdens de menstruele cyclus worden ingenomen.

Indien binnen 3 uur na de inname van de tablet braken optreedt, moet nog een tablet worden ingenomen.

Wanneer de menstruatie van een vrouw laat is of in geval van zwangerschapssymptomen dient vóór toediening van de tablet zwangerschap te worden uitgesloten.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis:

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 12

Omdat er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd, kunnen geen alternatieve dosisaanbevelingen voor dit middel worden gegeven.

Ernstige leverfunctiestoornis:

Omdat er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd, wordt dit middel niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

Er is geen relevante toepassing van ulipristalacetaat bij kinderen in de prepuberteitsleeftijd voor de indicatie noodanticonceptie.

Adolescenten: ulipristalacetaat voor noodanticonceptie is geschikt voor iedere vrouw die kinderen kan krijgen, inclusief adolescenten. Er zijn geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid aangetoond in vergelijking met volwassen vrouwen van 18 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ulipristalacetaat is uitsluitend voor incidenteel gebruik. Het mag in geen geval een reguliere anticonceptiemethode vervangen. Vrouwen dienen te allen tijde te worden geadviseerd een reguliere anticonceptiemethode toe te passen.

Ulipristalacetaat is niet bedoeld voor gebruik tijdens de zwangerschap en dient niet ingenomen te worden door een vrouw van wie vermoed wordt of bekend is dat zij zwanger is. Het onderbreekt echter geen bestaande zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Ulipristalacetaat voorkomt niet in alle gevallen zwangerschap.

In het geval dat de volgende menstruatie meer dan 7 dagen te laat is, als de menstruatie abnormaal van aard is of bij symptomen die wijzen op zwangerschap of in geval van twijfel, dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. Zoals met elke zwangerschap, dient gedacht te worden aan de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap. Het is belangrijk te weten dat het optreden van uteriene bloeding ectopische zwangerschap niet uitsluit. Vrouwen die zwanger raken na het innemen van ulipristalacetaat dienen contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.6).

Ulipristalacetaat remt de ovulatie of stelt deze uit (zie rubriek 5.1). Wanneer ovulatie reeds heeft plaatsgevonden, is het niet effectief meer. De timing van de ovulatie kan niet worden voorspeld en daarom dient de tablet zo snel mogelijk na onbeschermd gemeenschap te worden ingenomen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van ulipristalacetaat wanneer het meer dan 120 uur (5 dagen) na onbeschermd gemeenschap wordt ingenomen.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens suggereren dat de werkzaamheid van ulipristalacetaat verminderd zou kunnen zijn bij toenemend lichaamsgewicht of body mass index (BMI) (zie rubriek

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 12

5.1). Alle vrouwen moeten zo snel mogelijk na onbeschermdde gemeenschap noodanticonceptie innemen, ongeacht het lichaamsgewicht of BMI van de vrouw.

Na gebruik van de tablet kan de menstruatie soms enkele dagen vroeger of later dan verwacht optreden. Bij ongeveer 7% van de vrouwen traden de menstruatieperioden meer dan 7 dagen eerder dan verwacht op. Bij 18,5% van de vrouwen was er een vertraging van meer dan 7 dagen en bij 4% was de vertraging meer dan 20 dagen.

Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en noodanticonceptie die levonorgestrel bevat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie na het innemen van ulipristalacetaat

Ulipristalacetaat is een noodanticonceptivum dat het risico op zwangerschap na onbeschermdde gemeenschap vermindert maar geen anticonceptiebescherming biedt voor een volgende gemeenschap. Daarom dienen vrouwen na het gebruik van noodanticonceptie te worden geadviseerd een betrouwbare barrièremethode te gebruiken tot haar volgende menstruatie.

Hoewel het gebruik van ulipristalacetaat voor noodanticonceptie geen contra-indicatie vormt voor voortgezet gebruik van reguliere hormonale anticonceptie, kan ulipristalacetaat de anticonceptieve werking ervan verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom, wanneer een vrouw wil beginnen of doorgaan met hormonale anticonceptie, kan zij dit doen na het gebruik van ulipristalacetaat. Zij dient echter geadviseerd te worden tot de volgende menstruatie een betrouwbare barrièremethode te gebruiken.

Specifieke populaties

Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en CYP3A4-inductoren (zoals barbituraten (inclusief primidon en fenobarbital), fenytoïne, fosfenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, kruidengeneesmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, efavirenz, nevirapine en langdurig gebruik van ritonavir) wordt niet aanbevolen vanwege interacties.

Gebruik bij vrouwen met ernstige astma die worden behandeld met orale glucocorticoïden wordt niet aanbevolen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vermogen van andere geneesmiddelen om invloed op ulipristalacetaat uit te oefenen

Ulipristalacetaat wordt *in vitro* door CYP3A4-inductoren gemetaboliseerd.

- *CYP3A4-inductoren*

In-vivo-resultaten laten zien dat toediening van ulipristalacetaat met een sterke CYP3A4- inductor zoals rifampicine de C_{max} en de AUC van ulipristalacetaat aanzienlijk vermindert (met 90% of meer) en de halfwaardetijd van ulipristalacetaat vermindert met een factor van 2,2, overeenkomend

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 12

met een ongeveer 10-voudig verminderde blootstelling aan ulipristalacetaat. Gelijktijdig gebruik van dit middel met CYP3A4-inductoren (zoals barbituraten (inclusief primidon en fenobarbital), fenytoïne, fosfenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, kruidenmiddelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, efavirenz en nevirapine) verlaagt daardoor de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat en kan de werkzaamheid van dit middel verminderen. Voor vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt, wordt dit middel niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en moet niet-hormonale noodanticonceptie (d.w.z. een koperhoudend spiraaltje (Cu-IUD)) worden overwogen.

- *CYP3A4-remmers*

In-vivo-resultaten laten zien dat toediening van ulipristalacetaat met een krachtige of een matige CYP3A4-remmer de C_{max} en de AUC van ulipristalacetaat verhoogt met een factor van respectievelijk maximaal 2 en 5,9. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van CYP3A4-remmers klinische consequenties hebben.

Langdurig gebruik van de CYP3A4-remmer ritonavir kan ook een inducerend effect hebben op CYP3A4. In dergelijke gevallen kan ritonavir de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat verminderen. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). De enzyminductie neemt slechts langzaam af en zelfs wanneer een vrouw in de afgelopen 4 weken met het gebruik van een enzyminductor is gestopt, kunnen effecten op de plasmaconcentratie van ulipristalacetaat optreden.

Geneesmiddelen die de maag-pH beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van ulipristalacetaat (tablet van 10 mg) en de protonpompremmer esomeprazol (20 mg dagelijks gedurende 6 dagen) leidde tot een ongeveer 65% lagere gemiddelde C_{max} , een latere T_{max} (van mediaan 0,75 uur tot 1 uur) en een 13% hogere gemiddelde AUC. De klinische relevantie van deze interactie voor de toediening van een enkelvoudige dosis ulipristalacetaat als noodanticonceptie is niet bekend.

Vermogen van ulipristalacetaat om invloed op andere geneesmiddelen uit te oefenen

Hormonale anticonceptiva

Omdat ulipristalacetaat met hoge affiniteit aan de progesteronreceptor bindt, kan het de werking van progestageenhoudende geneesmiddelen verstoren:

- De anticonceptieve werking van gecombineerde hormonale anticonceptiva en van anticonceptiva die alleen progestageen bevatten, kan verminderd zijn.
- Gelijktijdig gebruik van ulipristalacetaat en noodanticonceptie die levonorgestrel bevat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In-vitro-gegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat en de actieve metaboliet niet significant CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 remmen bij klinisch relevante concentraties. Na toediening van een enkele dosis is inductie van CYP1A2 en CYP3A4 door ulipristalacetaat of de actieve metaboliet niet waarschijnlijk. Daarom is het onwaarschijnlijk dat toediening van ulipristalacetaat de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

P-glycoproteïne (P-gp)-substraten

In-vitro-gegevens wijzen erop dat ulipristalacetaat P-gp kan remmen bij klinisch relevante concentraties. *In-vivo*-resultaten met het P-gp-substraat fexofenadine waren niet doorslaggevend. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van de P-gp-substraten klinische gevolgen hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 12

Zwangerschap

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik tijdens de zwangerschap en dient niet te worden ingenomen door een vrouw van wie vermoed wordt of bekend is dat zij zwanger is (zie rubriek 4.2).

Ulipristalacetaat onderbreekt geen bestaande zwangerschap.

Na het innemen van dit middel kan er soms een zwangerschap optreden. Ofschoon geen teratogeen potentieel is waargenomen, zijn de diergegevens met betrekking tot de reproductietoxiciteit ontoereikend (zie rubriek 5.3). Beperkte gegevens van mensen met betrekking tot zwangerschapsblootstelling aan ulipristalacetaat geven geen redenen tot bezorgdheid. Toch is het belangrijk dat elke zwangerschap bij een vrouw die dit middel heeft ingenomen wordt gemeld op www.ulipristal-pregnancy-registry.com. Het doel van deze webbased registratie is het verzamelen van veiligheidsinformatie van vrouwen die tijdens de zwangerschap dit middel hebben ingenomen of die zwanger worden na het innemen van dit middel. Alle gegevens over patiënten zullen anoniem blijven.

Borstvoeding

Ulipristalacetaat wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Het effect op pasgeboren baby's/zuigelingen is niet onderzocht. Er kan niet worden uitgesloten dat dit schadelijk kan zijn voor de zuigeling. Aanbevolen wordt om na inname van dit middel voor noodanticonceptie minstens één week geen borstvoeding te geven, maar de moedermelk af te kolven en weg te gooien om de melkproductie te blijven stimuleren.

Vruchtbaarheid

Na een behandeling met dit middel als noodanticonceptie is het waarschijnlijk dat de vruchtbaarheid snel terugkeert. Men dient vrouwen te adviseren tot de volgende menstruatie een betrouwbare barrièremethode te gebruiken bij elke volgende gemeenschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ulipristalacetaat heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen: lichte tot matig ernstige duizeligheid komt na gebruik van dit middel vaak voor, sufheid en wazig zien soms; aandachtsstoornissen zijn zelden gerapporteerd. De patiënt dient gewaarschuwd te worden geen voertuig te besturen of machines te gebruiken wanneer zij dergelijke symptomen ondervinden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en dysmenorroe.

De veiligheid van ulipristalacetaat is tijdens klinische onderzoeken bij 4.718 vrouwen geëvalueerd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen vermeld die werden gerapporteerd in een fase III-onderzoek met 2.637 vrouwen.

De bijwerkingen hieronder zijn ingedeeld op basis van hun frequentie en systeem/orgaanklasse in overeenstemming met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 12

(□1/1.000, <1/100), zelden (□1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (frequentie)		
	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Influenza	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreacties waaronder rash, urticaria, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Stoornissen van de eetlust	
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornissen	Emotionele stoornis Angst Slapeloosheid Hyperactiviteitstoornis Veranderingen in libido	Desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Somnolentie Migraine	Tremor Aandachtsstoornis Dysgeusie Syncope
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen	Abnormale sensatie in het oog Oculaire hyperemie Fotofobie
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Droge keel
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid* Buikpijn* Ongemakkelijk gevoel in de buik Braken*	Diarree Droge mond Dyspepsie Flatulentie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne Huidlaesies Jeuk	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie Rugpijn		

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, filmomhulde tablet	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 12

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Dysmenorroe Bekkenpijn Gevoelige borsten	Menorragie Vaginale afscheiding Menstruatiestoornis Metroorragie Vaginitis Opvliegers Premenstrueel syndroom	Genitale pruritus Dyspareunie Geruptureerde ovariumcyste Vulvovaginale pijn Hypomenorroe*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Moeheid	Koude rillingen Malaise Koorts	Dorst

*Symptoom dat ook verband kan houden met een niet-gediagnosticeerde zwangerschap (of gerelateerde complicaties)

Adolescenten: het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij vrouwen jonger dan 18 jaar oud in onderzoeken en postmarketing komt overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassenen tijdens het fase III-programma (zie rubriek 4.2).

Postmarketingervaring: de bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd uit postmarketingervaring kwamen in aard en frequentie overeen met het veiligheidsprofiel dat tijdens het fase III-onderzoek werd beschreven.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij de meeste vrouwen (74,6%) in de fase III-onderzoeken trad de volgende menstruatie op de verwachte tijd op of binnen ± 7 dagen, terwijl de menstruatie bij 6,8% meer dan 7 dagen eerder dan verwacht begon en bij 18,5% meer dan 7 dagen na het verwachte begin. Deze vertraging was bij 4% van de vrouwen meer dan 20 dagen

Een gering aantal vrouwen (8,7%) meldde intermenstrueel bloedverlies, dat gemiddeld 2,4 dagen duurde. In de meeste gevallen (88,2%) werd dit bloedverlies als licht beschreven. Van de vrouwen die in het fase III-onderzoek ulipristalacetaat kregen, meldde slechts (0,4%) zwaar intermenstrueel bloedverlies.

82 vrouwen werden vaker dan één keer in het fase III-onderzoek opgenomen. Deze vrouwen kregen dan ook meer dan één dosis ulipristalacetaat (73 vrouwen werden tweemaal in het onderzoek opgenomen, 9 vrouwen driemaal). Bij deze proefpersonen waren er geen veiligheidsverschillen wat de incidentie en ernst van bijwerkingen, verandering van de duur of het volume van de menstruatie en de incidentie van intermenstrueel bloedverlies betreft.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van ulipristalacetaat is beperkt. Enkelvoudige doses tot 200 mg zijn gebruikt bij vrouwen bij wie geen reden tot bezorgdheid bestaat. Dergelijke hoge doses werden goed verdragen; deze vrouwen hadden echter een kortere menstruatiecyclus (uteriene bloeding trad 2-3

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 12

dagen eerder op dan verwacht zou worden) en bij sommige vrouwen was de duur van de bloeding langer, hoewel de hoeveelheid niet excessief was (spotting). Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, noodcontraceptie.

ATC-code: G03AD02.

Ulipristalacetaat is een oraal werkzame, synthetische selectieve progesteronreceptormodulator die zijn werking uitoefent door met hoge affiniteit aan de humane progesteronreceptor te binden. Bij gebruik voor noodanticonceptie is het werkingsmechanisme remming of uitstel van de ovulatie via onderdrukking van de stijging van luteïniserend hormoon (LH). Uit farmacodynamische gegevens blijkt dat ulipristalacetaat, zelfs wanneer het onmiddellijk voor de ovulatie wordt ingenomen (wanneer LH al is begonnen te stijgen), in staat is de eisprong in 78,6 % van de gevallen ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel en vs. placebo) gedurende ten minste 5 dagen uit te stellen (zie de tabel).

Preventie van ovulatie ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristalacetaat n=34
Behandeling vóór stijging van LH	n=16 0,0 %	n=12 25,0 %	n=8 100 % $p < 0,005^*$
Behandeling na stijging van LH maar vóór LH piek	n=10 10,0 %	n=14 14,3 % ^{NS†}	n=14 78,6 % $p < 0,005^*$
Behandeling na LH piek	n=24 4,2 %	n=22 9,1 % ^{NS†}	n=12 8,3 % ^{NS*}

1: Brache et al, Contraception 2013

§: gedefinieerd als aanwezigheid van niet-geruptureerde dominante follikel vijf dagen na behandeling in de late folliculaire fase

*: in vergelijking met levonorgestrel

NS: niet-statistisch significant

†: in vergelijking met placebo

Ulipristalacetaat heeft tevens een hoge affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor en bij dieren zijn *in-vivo*-antiglucocorticoïde effecten waargenomen. Bij mensen zijn dergelijke effecten echter niet gezien, ook niet na herhaalde toediening in een dagelijkse dosis van 10 mg. Ulipristalacetaat heeft minimale affiniteit voor de androgeenreceptor en geen affiniteit voor de humane oestrogeen- of mineralocorticoïdreceptoren.

De resultaten van twee onafhankelijke, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken (zie tabel) bij vrouwen die tussen 0 en 72 uur na onbeschermded gemeenschap of falen van de anticonceptie om noodanticonceptie vroegen, lieten zien dat de werkzaamheid van ulipristalacetaat als noodanticonceptivum niet onderdoet voor die van levonorgestrel. Toen de gegevens uit de twee

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 12

onderzoeken werden gecombineerd via meta-analyse, bleek dat het risico op zwangerschap met ulipristalacetaat significant was verminderd vergeleken met levonorgestrel ($p=0,046$).

Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek	Aantal zwangerschappen (%) binnen 72u na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falen van anticonceptie ²		Oddsratio [95% BI] van risico op zwangerschap, ulipristalacetaat vs. levonorgestrel ²
	Ulipristalacetaat	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]
Meta-analyse	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 [0,33-0,99]

² – Glasier et al, Lancet 2010

Tijdens twee onderzoeken zijn werkzaamheidsgegevens verzameld over ulipristalacetaat gebruikt tot 120 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap. In een open-label klinisch onderzoek bij vrouwen die tussen 48 en 120 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap om noodanticonceptie vroegen en die behandeld werden met ulipristalacetaat, werd een zwangerschapspercentage van 2,1 (26/1241) gezien. Bovendien leverde het tweede vergelijkende onderzoek ook gegevens op over 100 vrouwen die 72 tot 120 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap met ulipristalacetaat werden behandeld en vervolgens niet zwanger bleken.

Beperkte en niet-overtuigende gegevens uit klinische onderzoeken wijzen op een mogelijke trend voor een verminderde anticonceptieve werkzaamheid van ulipristalacetaat bij een hoog lichaamsgewicht of hoge BMI (zie rubriek 4.4). In de hieronder weergegeven meta-analyse van de vier klinische onderzoeken die werden uitgevoerd met ulipristalacetaat zijn vrouwen uitgesloten die meerdere keren onbeschermd geslachtsgemeenschap hebben gehad.

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0 - 18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas 30-
N totaal	128	1866	699	467
N zwangerschappen	0	23	9	12
Zwangerschapspercentage	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Betrouwbaarheidsinterval	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Een postmarketing observationeel onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van ulipristalacetaat bij adolescenten van 17 jaar en jonger werd geëvalueerd vertoonde geen verschil in het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel in vergelijking met volwassen vrouwen van 18 jaar en ouder.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg wordt ulipristalacetaat snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1 uur (0,5-2,0 uur) na de inname een piekplasmaconcentratie van 176 ± 89 ng/ml wordt bereikt; de $AUC_{0-\infty}$ is 556 ± 260 ng.h/ml.

Inname van ulipristalacetaat met een vetrijk ontbijt leidde tot een ongeveer 45% lagere gemiddelde C_{max} , een latere T_{max} (van gemiddeld 0,75 uur naar 3 uur) en een 25% hogere gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ in vergelijking met inname in nuchtere toestand. Dezelfde resultaten werden voor de actieve, enkelvoudig gedemethyleerde metaboliet verkregen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, <i>filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 12

Distributie

Ulipristalacetaat is in sterke mate (> 98%) aan plasma-eiwitten gebonden, waaronder albumine, alfa-1-zure glycoproteïne en hoge-dichtheidslipoproteïne.

Ulipristalacetaat is een lipofiele verbinding die in de moedermelk wordt uitgescheiden met een dagelijks gemiddelde van 13,35 µg [0-24 uur], 2,16 µg [24-48 uur], 1,06 µg [48-72 uur], 0,58 µg [72-96 uur] en 0,31 µg [96-120 uur].

In-vitro-gegevens geven aan dat ulipristalacetaat een remmer van BCRP- (borstkankerresistentieproteïne-)transporters op het intestinale niveau kan zijn. Het is onwaarschijnlijk dat de effecten van ulipristalacetaat op BCRP enige klinische gevolgen hebben.

Ulipristalacetaat is geen substraat voor hetzij OATP1B1 of OATP1B3.

Biotransformatie/eliminatie

Ulipristalacetaat wordt voor een groot deel omgezet in enkelvoudig gedemethyleerde, tweevoudig gedemethyleerde en gehydroxyleerde metabolieten. De enkelvoudig gedemethyleerde metaboliet is farmacologisch actief. *In-vitro*-gegevens wijzen erop dat het metabolisme hoofdzakelijk door CYP3A4 wordt gemedieerd, en voor een klein deel door CYP1A2 en CYP2A6. De terminale halfwaardetijd van ulipristalacetaat in het plasma wordt na een enkelvoudige dosis van 30 mg op 32,4 ± 6,3 uur geschat, met een gemiddelde orale klaring (CL/F) van 76,8 ± 64,0 l/u.

Speciale patiëntgroepen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met ulipristalacetaat gedaan bij vrouwen met een verminderde nier- of leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. De meeste bevindingen in algemene toxiciteitsonderzoeken hielden verband met het werkingsmechanisme van ulipristalacetaat als modulator van progesteron- en glucocorticoïdreceptoren, waarbij antiprogesteron-werkzaamheid werd gezien bij blootstellingen die met de therapeutische spiegel overeenkomen.

Informatie uit reproductietoxiciteitsonderzoeken is beperkt als gevolg van het ontbreken van blootstellingsmeting in deze onderzoeken. Ulipristalacetaat heeft een embryoletale werking bij ratten, konijnen (in herhaalde doses boven 1 mg/kg) en apen. Bij deze herhaalde doses is de veiligheid voor een menselijk embryo niet bekend. In doses die laag genoeg waren om bij de dierspecies de zwangerschap in stand te houden, werden geen teratogene effecten waargenomen.

Uit carcinogeniteitsonderzoeken (bij ratten en muizen) bleek ulipristalacetaat niet carcinogeen te zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 12

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Stearinezuur (E570)
Talk (E553 b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC-aluminium blisterverpakking met 1 tablet.
Het doosje bevat één transparante blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Healthypharm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131735

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Etos Noodanticonceptie Ulipristal 30 mg, filmomhulde tablet</i>	RVG 131735	
Ulipristalacetaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 12

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-07	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------