

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ellaOne 30 mg comprimido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 30 mg de acetato de ulipristal.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 237 mg de lactose (como mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimido branco a branco sujo, redondo, convexo, gravado com o código “ella” em ambas as faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção de emergência até 120 horas (5 dias) após uma relação sexual não protegida ou em caso de falha do método contraceptivo.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento consiste na administração oral de um comprimido, logo que possível, o mais tardar até às 120 horas (5 dias) após a relação sexual não protegida ou a falha do contraceptivo.

O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

Caso ocorra o vômito até 3 horas após a ingestão de ellaOne, deverá tomar-se outro comprimido.

O ellaOne pode ser tomado em qualquer fase do ciclo menstrual.

Antes da administração de ellaOne deverá excluir-se a possibilidade de gravidez.

Populações especiais

Compromisso renal ou Afeção hepática:

Na ausência de estudos específicos, não é possível estabelecer recomendações específicas quanto à dose de ellaOne.

Afeção hepática grave:

Na ausência de estudos específicos, não é recomendado o ellaOne.

Crianças e adolescentes:

Nos estudos de ellaOne foi incluído um número limitado de mulheres com idade inferior a 18 anos.

Modo de administração

Uso oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não é recomendada a utilização concomitante do acetato de ulipristal com um contraceptivo de emergência que contenha levonorgestrel (ver secção 4.5).

Não é recomendada a utilização em mulheres com asma grave não controlada de forma suficiente com um glucocorticóide oral.

A contracepção de emergência com ellaOne é um método ocasional. Em nenhum caso deve substituir um método contraceptivo regular. Em qualquer caso, as mulheres devem ser aconselhadas a adoptar um método contraceptivo regular.

Apesar de a utilização de ellaOne não constituir uma contraindicação ao uso continuado de contracepção hormonal regular, o ellaOne poderá diminuir a sua ação contraceptiva (ver secção 4.5). Por conseguinte, depois de se utilizar a contracepção de emergência, recomenda-se que as relações sexuais subsequentes sejam protegidas por um método de barreira fiável até ao início da menstruação seguinte. Se uma mulher quiser iniciar a contracepção hormonal como método de contracepção regular, pode fazê-lo de imediato após a utilização de ellaOne, mas deve utilizar um método barreira fiável até à menstruação seguinte.

A administração repetida de ellaOne no mesmo ciclo menstrual não é recomendada, dado que não foram investigadas a segurança e eficácia de ellaOne após administração repetida no mesmo ciclo menstrual.

A contracepção de emergência com ellaOne não evita a gravidez em todos os casos. Não existem dados disponíveis sobre a eficácia de ellaOne em mulheres que tenham tido uma relação sexual não protegida mais do que 120 horas antes da administração de ellaOne. Dados limitados e inconclusivos sugerem que pode haver uma eficácia reduzida de ellaOne com o aumento do peso corporal ou do índice de massa corporal (IMC) (ver secção 5.1). Em todas as mulheres, a contracepção de emergência deve ser tomada assim que possível após a relação sexual não protegida, independentemente do peso corporal ou do IMC da mulher. Em caso de dúvida, atraso de mais de 7 dias da menstruação seguinte, hemorragias anormais na data esperada da menstruação ou sintomas de gravidez, esta deverá ser excluída com um teste de gravidez.

Caso ocorra uma gravidez após o tratamento com ellaOne, tal como em relação a qualquer gravidez, deverá ser considerada a possibilidade de uma gravidez ectópica. Uma gravidez ectópica poderá continuar apesar da ocorrência de hemorragia uterina.

Depois da administração de ellaOne, a menstruação pode por vezes ocorrer alguns dias mais cedo ou mais tarde que a data esperada. Em aproximadamente 7 % das mulheres, a menstruação ocorreu mais de 7 dias mais cedo que o esperado. Em aproximadamente 18,5 % das mulheres, ocorreu um atraso de mais de 7 dias, tendo este atraso sido superior a 20 dias em 4 % das mulheres.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Não é recomendada a utilização concomitante de ellaOne com indutores de CYP3A4 devido à interação (por ex., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, efavirenz, fosfenitoína, nevirapina, oxcarbazepina, primidona, rifabutina, hipericão/*Hypericum perforatum*, utilização a longo prazo de ritonavir).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos potenciais de outros medicamentos sobre o acetato de ulipristal

O acetato de ulipristal é metabolizado *in vitro* pelo CYP3A4.

- *Inibidores do CYP3A4*

Os resultados *in vivo* revelam que a administração do acetato de ulipristal com um potente e um moderado inibidor do CYP3A4 aumentou a C_{max} e a AUC do acetato de ulipristal num máximo de 2 e 5,9 vezes, respetivamente. É improvável que os efeitos dos inibidores de CYP3A4 tenham quaisquer consequências clínicas.

O inibidor do CYP3A4 ritonavir pode também ter um efeito indutor no CYP3A4 quando o ritonavir é utilizado durante um período mais longo. Nesses casos, o ritonavir pode reduzir as concentrações de plasma do acetato de ulipristal. A utilização concomitante não é assim recomendada (ver secção 4.4).

A indução da enzima reduz-se lentamente, e os efeitos sobre as concentrações plasmáticas de acetato de ulipristal podem ocorrer mesmo quando uma mulher tenha deixado de tomar um indutor enzimático nas 2-3 semanas anteriores.

- *Indutores do CYP3A4*

Os resultados *in vivo* revelam que a administração do acetato de ulipristal com um forte indutor do CYP3A4 como a rifampicina diminui marcadamente a C_{max} e a AUC do acetato de ulipristal em 90% ou mais e diminui a semivida do acetato de ulipristal em 2,2 vezes correspondendo a uma diminuição em aproximadamente 10 vezes da exposição ao acetato de ulipristal. A utilização concomitante de ellaOne com indutores do CYP3A4 (por ex., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, efavirenz, fosfenitoína, nevirapina, oxcarbazepina, primidona, rifabutina, hipericão/*Hypericum perforatum*) reduz, assim, as concentrações de plasma do acetato de ulipristal e pode resultar numa diminuição da eficácia de ellaOne, logo não é recomendada (ver secção 4.4).

Medicamentos que afetam o pH gástrico

A administração do acetato de ulipristal (10 mg comprimidos) concomitante com o inibidor da bomba de prótons ezomeprazol (20 mg por dia durante 6 dias) resultou, aproximadamente, numa C_{max} média 65% inferior, num T_{max} atrasado (a partir de uma mediana de 0,75 horas a 1,0 horas) e uma AUC média 13% superior. Não se conhece a relevância clínica desta interação para a administração de uma dose única de acetato de ulipristal como contraceção de emergência.

Efeitos potenciais do acetato de ulipristal sobre outros medicamentos

Os dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal e seu metabolito ativo não inibem significativamente o CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrações clinicamente relevantes. Após uma administração de dose única, não é provável a indução do CYP1A2 e do CYP3A4 pelo acetato de ulipristal ou seu metabolito ativo. Por conseguinte, é improvável que a administração do acetato de ulipristal altere a depuração dos medicamentos que são metabolizados por estas enzimas.

Substratos de P-gp (glicoproteína P)

Os dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal pode ser um inibidor do P-gp em concentrações clinicamente relevantes. Os resultados *in vivo* com o substrato de P-gp fexofenadina foram

inconclusivos. É improvável que os efeitos dos substratos de P-gp tenham quaisquer consequências clínicas.

Contraceptivos hormonais

Dado que o acetato de ulipristal se liga ao receptor da progesterona com elevada afinidade, poderá interferir com a ação de medicamentos que contêm progestagénios:

- A ação contraceptiva de contraceptivos hormonais combinados e contraceptivos com base apenas em progestagénios poderá ser diminuída
- A utilização concomitante de acetato de ulipristal e de contraceptivos de emergência contendo levonorgestrel não é recomendada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O ellaOne é contraindicado durante a gravidez e em caso de suspeita de gravidez (ver secção 4.3). Os dados disponíveis sobre a saúde do feto/recém-nascido caso uma gravidez tenha sido exposta ao acetato de ulipristal são extremamente limitados. Embora não tenha sido observado qualquer potencial teratogénico, os dados de estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A HRA Pharma mantém um registo de gravidezes de modo a monitorizar os resultados das mesmas em mulheres expostas ao ellaOne. Recomenda-se às doentes e aos prestadores de cuidados de saúde que comuniquem qualquer exposição ao ellaOne, contactando o titular da Autorização de Introdução no Mercado (ver secção 7).

Amamentação

O acetato de ulipristal é excretado no leite materno (ver secção 5.2). Não foi estudado o efeito em recém-nascidos/bebés. Não se pode excluir um risco para o lactente em amamentação. Depois da administração de ellaOne, não é recomendada a amamentação durante uma semana. Durante este período recomenda-se a excreção e eliminação do leite materno de forma a estimular a lactação.

Fertilidade

É provável um rápido retorno da fertilidade após o tratamento com ellaOne para contraceção de emergência. Portanto, deve ser continuada ou iniciada a contraceção regular, assim que possível, após a utilização de ellaOne para assegurar a prevenção da gravidez. Estão presentes conselhos sobre como proceder na secção 4.4

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do ellaOne sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas poderão ser reduzidos ou moderados: tonturas ligeiras a moderadas são frequentes após a administração de ellaOne, sonolência e visão turva são pouco frequentes; foram notificadas raramente perturbações da atenção. O doente deve ser informado de que não deve conduzir nem utilizar máquinas se tiver esses sintomas (ver secção 4.8)

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas foram cefaleias, náuseas, dores abdominais e dismenorrea.

A segurança do acetato de ulipristal foi avaliada em 4.718 mulheres durante o programa de desenvolvimento clínico.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas num estudo de fase III, no qual participaram 2.637 mulheres, são apresentadas no quadro em baixo.

As reações adversas abaixo apresentadas são classificadas de acordo com a frequência e a classe de sistema de órgãos. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência dentro de cada classe de frequência.

A tabela indica as reações adversas de acordo com o sistema de classe de órgãos e de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$).

MedDRA	Reações adversas (frequência)		
Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Gripe	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Perturbações do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações do humor	Perturbação emocional Ansiedade Insónia Perturbação de hiperatividade Perturbações da libido	Desorientação
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça Tonturas	Sonolência Enxaqueca	Tremores Perturbações da atenção Disgeusia Síncope
Afeções oculares		Perturbações visuais	Sensação estranha no olho Hiperemia ocular Fotofobia
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Garganta seca
Doenças gastrointestinais	Náuseas* Dor abdominal* Desconforto abdominal Vómitos*	Diarreia Boca seca Dispepsia Flatulência	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne Lesões da pele Prurido	Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Lombalgia		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dismenorreia Dor pélvica Sensibilidade mamária	Menorragia Corrimento vaginal Perturbação menstrual Metrorragia Vaginite Afrontamentos Síndrome pré-menstrual	Prurido genital Dispareunia Ruptura de quisto ovárico Dores vulvovaginais Hipomenorreia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Arrepios Mal-estar geral Pírexia	Sede

*Sintoma que pode estar relacionado com gravidez (e, portanto, com uma possível gravidez ectópica) e que poderia atrasar o diagnóstico de gravidez se mal diagnosticado em relação ao uso do medicamento

Experiência após introdução no mercado: as reações adversas espontaneamente notificadas na experiência após a introdução no mercado foram semelhantes em natureza ao perfil de segurança descrito durante o programa de fase III.

Descrição de reações adversas selecionadas

A maioria das mulheres (74,6 %) nos estudos de fase III menstruaram na data esperada ou dentro de ± 7 dias, enquanto 6,8 % menstruaram mais de 7 dias mais cedo que o esperado e 18,5% apresentaram um atraso de mais de 7 dias em relação à data prevista da menstruação. O atraso foi superior a 20 dias em 4 % das mulheres. Uma minoria (8,7 %) das mulheres notificou hemorragias intermenstruais com uma duração média de 2,4 dias. Na maioria dos casos (88,2 %), esta hemorragia foi notificada como pequenas perdas de sangue. Entre as mulheres que receberam ellaOne nos estudos de fase III, apenas 0,4 % notificaram hemorragias intermenstruais abundantes.

No estudo de fase III, 82 mulheres participaram no estudo mais do que uma vez tendo, desta forma, recebido mais do que uma dose de ellaOne (73 participaram duas vezes e 9 participaram três vezes). Nestas mulheres, não existiram diferenças em termos de segurança no que respeita à incidência e gravidade dos acontecimentos adversos, da alteração da duração ou volume da menstruação ou da incidência de hemorragias intermenstruais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com acetato de ulipristal é limitada. Foram usadas doses únicas até 200 mg em mulheres que não apresentavam preocupações de segurança. Estas doses elevadas foram bem toleradas; no entanto, estas mulheres tiveram um curto ciclo menstrual (hemorragia uterina ocorreu 2-3 dias antes do que seria esperado) e, em alguns casos, a duração da hemorragia foi prolongada, embora sem quantidade excessiva (pequenas perdas). Não há antídotos e o restante tratamento deve ser assintomático

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, contraceção de emergência. Código ATC: G03AD02.

O acetato de ulipristal é um modulador seletivo sintético, oralmente ativo, do receptor da progesterona que atua devido à sua ligação de elevada afinidade ao receptor da progesterona humano. O principal mecanismo de ação é a inibição ou o atraso da ovulação. Os dados farmacodinâmicos mostram que mesmo até quando administrado imediatamente antes da ovulação dever ocorrer, o acetato de ulipristal é capaz de adiar a ruptura folicular em algumas mulheres.

O acetato de ulipristal tem igualmente uma elevada afinidade em relação ao receptor glucocorticóide, tendo sido observados efeitos antiglucocorticóides in vivo, em animais. No entanto, nos seres humanos, não foi observado um tal efeito mesmo depois da administração repetida da dose diária de 10 mg. Tem uma afinidade mínima para o receptor do androgénio e não tem afinidade para os receptores do estrogénio ou dos mineralocorticóides humanos.

Os resultados de dois ensaios controlados randomizados independentes (ver tabela) mostram que a eficácia do acetato de ulipristal não é inferior à do levonorgestrel em mulheres que se apresentaram para contraceção de emergência entre as 0 e as 72 horas após uma relação sexual não protegida ou da falha do contraceptivo. Quando se combinaram os resultados destes dois estudos através da meta-análise, o risco de gravidez com o acetato de ulipristal era significativamente reduzido quando comparado com o levonorgestrel ($p=0,046$).

Estudo controlado randomizado	Taxa de gravidez (%) nas 72 h após relação sexual não protegida ou falha do contraceptivo ¹		Rácio de probabilidade [95% IC] de risco de gravidez, acetato de ulipristal vs levonorgestrel ¹
	Acetato de ulipristal	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-análise	1,36 (22/1.617)	2,15 (35/1.625)	0,58 [0,33-0,99]

1 – Glasier et al, Lancet 2010

Dois estudos oferecem dados de eficácia sobre o ellaOne utilizado até 120 horas após relação sexual não protegida. Num estudo clínico aberto, que englobou mulheres que se apresentaram para contracepção de emergência e foram tratadas com acetato de ulipristal entre as 48 e as 120 horas após uma relação sexual não protegida, a taxa de gravidez foi de 2,1 % (26/1241). Adicionalmente, o segundo estudo comparativo descrito anteriormente apresentou dados sobre 100 mulheres tratadas com acetato de ulipristal de 72 a 120 horas após relação sexual não protegida, nas quais não foi observada gravidez.

Dados limitados e inconclusivos de ensaios clínicos sugerem a possível tendência para uma redução da eficácia contraceptiva do acetato de ulipristal com peso corporal ou IMC elevado (ver secção 4.4). A meta-análise apresentada em seguida excluiu mulheres que tiveram outras relações sexuais não protegidas.

Tabela 1: Meta-análise de quatro ensaios clínicos conduzidos com o acetato de ulipristal

IMC (kg/m ²)	Peso reduzido 0 – 18,5	Normal 18,5-25	Excesso de peso 25-30	Obesidade 30-
N total	128	1866	699	467
N gravidezes	0	23	9	12
Taxa de gravidez	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Intervalo de confiança	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Na sequência da administração oral de uma dose única de 30 mg, o acetato de ulipristal é rapidamente absorvido, resultando numa concentração plasmática máxima de 176 ± 89 ng/ml que ocorre aproximadamente em 1 hora (0,5-2,0 h) após a ingestão e numa AUC_{0-∞} de 556 ± 260 ng.h/ml.

A administração de acetato de ulipristal em conjunto com um pequeno-almoço com elevado teor de gorduras resultou numa C_{max} média cerca de 45 % mais baixa, num T_{max} atrasado (de uma mediana de 0,75 horas para 3 horas) e numa AUC_{0-∞} média 25 % mais elevada em comparação com a administração em jejum. Foram obtidos resultados semelhantes em relação ao metabolito monodesmetilado ativo.

Distribuição

O acetato de ulipristal liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (>98 %), incluindo a albumina, a glicoproteína ácida alfa-1 e a lipoproteína de alta densidade.

O acetato de ulipristal é um composto lipofílico e é distribuído no leite materno, com uma excreção média diária de 13,35 µg [0-24 horas], 2,16 µg [24-48 horas], 1,06 µg [48-72 horas], 0,58 µg [72-96 horas] e 0,31 µg [96-120 horas].

Biotransformação /eliminação

O acetato de ulipristal é extensamente metabolizado em metabolitos mono-desmetilados, di-desmetilados e hidroxilados. O metabolito mono-desmetilado é farmacologicamente ativo. Os dados *in vitro* indicam que é predominantemente mediado pelo CYP3A4 e, em menor escala, pelo CYP1A2 e pelo CYP2A6. A semi-vida terminal do acetato de ulipristal no plasma, na sequência de uma dose de 30 mg, foi estimada em $32,4 \pm 6,3$ horas, com uma depuração oral média (CL/F) de $76,8 \pm 64,0$ l/h.

Populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com o acetato de ulipristal em mulheres com compromisso renal ou afeção hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. A maioria dos resultados dos estudos de toxicidade geral estava relacionada com o seu mecanismo de ação como modulador dos receptores de progesterona e glucocorticóides, sendo a atividade antiprogesterona observada com exposições semelhantes aos níveis terapêuticos.

Os dados relativos à toxicidade reprodutiva são insuficientes devido à ausência de dados farmacocinéticos humanos e animais. Devido ao seu mecanismo de ação, o acetato de ulipristal tem um efeito embrionário letal em ratos, coelhos (com doses acima de 1 mg/kg) e em macacos. É desconhecida a segurança para o embrião humano. Não foi observado um potencial teratogénico em doses suficientemente baixas para manter a gestação nas espécies animais.

Estudos de avaliação (em ratos e ratinhos) do potencial carcinogénico revelaram que o acetato de ulipristal não tem potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Povidona K30
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC-PE-PVDC-alumínio com 1 comprimido.

A embalagem contém um blister com um comprimido.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Paris
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/522/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de Maio de 2009

Data da última renovação: 20 de Maio de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Data de revisão:

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Cenexi

17 Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
França

ou

León Farma SA

Pol. Ind. Navatejera
La Vallina s/n, Navatejera
24008 León
Espanha

ou

Delpharm Lille S.A.S.

Z.I. de Roubaix-Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ellaOne 30 mg comprimido
Acetato de ulipristal

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 30 mg de acetato de ulipristal

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 comprimido.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.
Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/522/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ellaOne

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER ALU

1. NOME DO MEDICAMENTO

ellaOne 30 mg comprimido
Acetato de ulipristal

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

HRA Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ellaOne 30 mg comprimido

Acetato de ulipristal

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar o medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ellaOne e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ellaOne
3. Como utilizar ellaOne
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ellaOne
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ellaOne e para que é utilizado

ellaOne é um contraceptivo oral de emergência, o que significa que pode ser utilizado para prevenir uma gravidez depois de uma relação sexual não protegida ou se o método contraceptivo utilizado falhou, por exemplo:

- se o preservativo se rasgou, escorregou ou saiu, ou se se esqueceu de o utilizar;
- se se esqueceu de tomar a pílula contraceptiva a tempo (consulte o folheto informativo incluído na embalagem das pílulas contraceptivas).

Pode utilizar ellaOne até 120 horas (5 dias) após a relação sexual não protegida ou falha de um método contraceptivo.

O ellaOne atua modificando a atividade da hormona natural progesterona. Pensa-se que o ellaOne funciona impedindo os ovários de libertarem um óvulo. O ellaOne não é eficaz em todos os casos: em cada 100 mulheres que receberem ellaOne até 5 dias após uma relação sexual não protegida, aproximadamente 2 ficarão grávidas.

O ellaOne não é adequado como método contraceptivo regular.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ellaOne

Não utilize ellaOne

- Se tem conhecimento ou suspeita que está grávida.
- Se tem alergia ao acetato de ulipristal ou a qualquer outro componente de deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

A contracepção de emergência é um método de recurso para prevenir uma gravidez e apenas deve ser utilizada ocasionalmente. As informações sobre a segurança e eficácia da utilização repetida de ellaOne são limitadas; por conseguinte, aconselha-se a não utilizar ellaOne mais do que uma vez durante o mesmo ciclo menstrual. O seu médico ou profissional de saúde pode informá-la sobre métodos contraceptivos de longo prazo que podem ser apropriados no seu caso.

Informe o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico se tiver uma doença do fígado. A utilização de ellaOne não é aconselhada no caso de doença grave do fígado.

Informe o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico se tem asma grave.

Depois de utilizar ellaOne, se pretende ter relações sexuais, deve utilizar um método contraceptivo de barreira fiável como, por exemplo, um preservativo. Deve fazê-lo porque o ellaOne não funcionará se tiver novamente relações sexuais não protegidas.

Após a utilização de ellaOne, se quiser iniciar a contracepção hormonal como, por exemplo, pílula anticoncepcional, imediatamente no mesmo ciclo, pode fazê-lo, mas deve utilizar um método contraceptivo de barreira fiável como, por exemplo, contraceptivos, até à menstruação seguinte.

Se presentemente está a tomar um contraceptivo hormonal (por exemplo, a pílula), pode continuar a tomá-lo como habitualmente depois de tomar ellaOne mas deverá utilizar um método contraceptivo de barreira fiável como, por exemplo, um preservativo até à próxima menstruação (ver “Outros medicamentos e ellaOne ”).

Depois de tomar ellaOne, a maioria das mulheres tem uma menstruação normal na altura esperada. Porém, algumas poderão ter o período mais cedo ou mais tarde que o normal (ver “Efeitos secundários possíveis”). Em todas as mulheres, a contracepção de emergência deve ser tomada assim que possível após a relação sexual não protegida. Há indícios de que ellaOne pode ser menos eficaz com o aumento do peso corporal ou do índice de massa corporal (IMC), mas estes dados foram limitados e inconclusivos. Como tal, ellaOne continua a ser recomendado para todas as mulheres, independentemente do seu peso corporal ou IMC.

É aconselhável que fale com um profissional de saúde, se tiver alguma preocupação quanto a questões relacionadas com a toma de contracepção de emergência. Caso o seu período se atrase mais do que 7 dias ou se for involuntariamente escasso ou abundante, se apresentar sintomas como dor abdominal, náuseas (enjoo), vômitos ou mastalgia (dor nas mamas), ou ainda se tiver alguma dúvida quanto à possibilidade de estar grávida, deve fazer um teste de gravidez de modo a garantir que não está grávida.

Caso tenha ficado grávida depois de tomar ellaOne, é importante contactar o seu médico. Ele poderá querer verificar se a sua gravidez não é ectópica (quando o bebé se desenvolve noutra local e não no útero). Isto é especialmente importante caso tenha dores abdominais fortes ou hemorragias (sangramento) depois de tomar ellaOne ou se já teve anteriormente uma gravidez ectópica, foi submetida a uma cirurgia às trompas de falópio ou teve uma infeção genital de longa duração (crónica) (doença inflamatória pélvica).

Se está preocupada com doenças sexualmente transmissíveis: o ellaOne não a irá proteger contra a infeção por VIH (SIDA), nem quaisquer outras doenças sexualmente transmissíveis (por exemplo, clamídia, herpes genital, verrugas genitais, gonorreia, hepatite B e sífilis). Apenas os preservativos podem protegê-la destas doenças. Peça conselho ao seu médico ou profissional de saúde caso esteja preocupada relativamente a estas doenças.

Outros medicamentos e ellaOne

Informe o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Assegure-se de que informa o seu médico, prestador de serviços de saúde ou farmacêutico se está a tomar qualquer dos medicamentos abaixo indicados:

- Determinados medicamentos utilizados para tratar a epilepsia (fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina)
- Determinados medicamentos utilizados para tratar a infeção por VIH (ritonavir, efavirenz, nevirapina)
- Determinados medicamentos utilizados para tratar determinadas infeções bacterianas (por ex., rifampicina, rifabutina)
- Medicamentos baseado de plantas que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*), utilizados para a depressão ou ansiedade

O ellaOne poderá também diminuir o efeito dos contraceptivos hormonais de utilização regular. Por conseguinte, deverá utilizar um método contraceptivo de barreira fiável como, por exemplo, um preservativo até à próxima menstruação.

O ellaOne não deve ser utilizado conjuntamente com contraceptivos de emergência que contenham levonorgestrel.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Não deve tomar ellaOne se já está grávida. A utilização de ellaOne durante a gravidez poderá afetar o seu resultado. Caso tenha dúvidas acerca de uma possível gravidez, deve fazer um teste de gravidez (ver “Advertências e precauções”).

Caso engravide depois de tomar este medicamento, é importante contactar o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico.

Se está a amamentar

Não amamente durante uma semana após tomar ellaOne. Durante este tempo, recomenda-se que retire o leite com bomba e o elimine de forma a estimular e manter o aleitamento.

Fertilidade

Após tomar ellaOne, a ovulação pode regressar dentro do mesmo ciclo menstrual. Portanto, é importante utilizar uma contraceção fiável, ver “Advertências e precauções” para mais informações.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Depois da administração de ellaOne, algumas mulheres sentiram tonturas, sonolência, visão turva e/ou perturbações da atenção (ver ponto 4, “Efeitos secundários possíveis”): não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas caso tenha estes sintomas.

O ellaOne contém lactose.

Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contate o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar ellaOne

Utilize este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico, profissional de saúde ou farmacêutico. Fale com o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- Tome um comprimido por via oral **logo que possível** e o mais tardar até 120 horas (5 dias) após a relação sexual não protegida ou falha do método contraceptivo. Não atrase a toma do comprimido.
- Pode tomar ellaOne antes, durante ou depois de uma refeição.
- Pode tomar ellaOne em qualquer momento do ciclo menstrual.
- Caso vomite até 3 horas após ter tomado o comprimido de ellaOne, deve consultar o seu médico ou profissional de saúde para tomar outro comprimido.
- Caso engravide depois de ter tomado ellaOne, é importante consultar o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico (ver “Advertências e precauções” para mais informações).

Se utilizar mais ellaOne do que deveria

Não existem notificações sobre efeitos prejudiciais graves resultantes da ingestão simultânea de várias doses deste medicamento.. Em todo o caso, se acidentalmente tomar mais de um comprimido, consulte o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (afetam 1 a 10 pessoas em cada 100):

- náuseas, dores abdominais, desconforto abdominal, vômitos
- dores de cabeça, tonturas
- menstruação dolorosa, dores pélvicas, sensibilidade mamária
- cansaço
- alterações do humor
- dores musculares, lombalgia (dor nas costas)

Efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 pessoas em cada 1.000):

- diarreia, boca seca, azia, flatulência (gases intestinais)
- hemorragia vaginal anormal e perturbação menstrual (menstruação intensa/prolongada, síndrome pré-menstrual)
- inflamação vaginal, corrimento vaginal
- afrontamentos
- gripe, febre, arrepios
- sensação de mal-estar
- alterações do apetite, perturbações emocionais, ansiedade, agitação, dificuldade em dormir, sonolência, aumento/diminuição da libido
- acne, lesão da pele, prurido (comichão)
- enxaquecas
- perturbações visuais

Efeitos secundários raros (afetam 1 a 10 pessoas em cada 10.000):

- comichão genital, dores durante a relação sexual, ruptura de quisto ovárico preexistente, dores genitais, menstruação ligeira anormal
- deficiência de atenção, vertigens, tremores, desorientação, perturbações do paladar, desmaio
- sensação anormal nos olhos, olhos vermelhos, sensibilidade ocular à luz

- sensação de sede
- garganta seca
- erupção cutânea

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ellaOne

Manter este medicamento fora da vista do alcance e das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ellaOne

A substância ativa é acetato de ulipristal. Um comprimido contém 30 miligramas de acetato de ulipristal.

Os outros componentes são lactose, povidona K30, croscarmelose sódica, estearato de magnésio.

Qual o aspeto de ellaOne e conteúdo da embalagem

O ellaOne é um comprimido branco ou creme, redondo e convexo gravado com o código “ella” em ambas as faces.

ellaOne está disponível numa embalagem que contém um blister com 1 comprimido.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratoire HRA Pharma
15, rue Béranger
F-75003 Paris
França
E-mail: info-ella@hra-pharma.com

Fabricante

Cenexi
17, rue de Pontoise
F-95520 Osny
França

ou

León Farma SA

Pol. Ind. Navatejera
La Vallina s/n, Navatejera
24008 León
Espanha

ou

Delpharm Lille S.A.S.

Z.I. de Roubaix-Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contatar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33-(0)1 40 33 11 30

Lietuva

Takeda UAB
Tel: + 370-(0)5 210 90 70

България

Gedeon Richter
Тел.: +359-(0)2 812 90 77

Luxembourg/Luxemburg

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33-(0)1 40 33 11 30

Česká republika

Gedeon Richter Plc., zastoupení pro ČR
Tel: + 420-(0)26 114 1200

Magyarország

Richter Gedeon NyRt.
Tel.: + 36-(0)1 505 7032

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: + 45-(0)46 77 11 11

Malta

Laboratoire HRA Pharma
Tel: + 33-(0)1 40 33 11 30

Deutschland

HRA Pharma Deutschland GmbH
Tel: + 49-(0)234 516 592-0

Nederland

WeCare Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0) 75 612 05 11

Eesti

Takeda SEFA AS
Tel: + 372-(0)6177 669

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: + 47-(0) 6676 3030

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ
Τηλ: + 30-(0)210 66 83 000

Österreich

Sanova Pharma GesmbH
Tel: + 43-(0)1 801 040

España

HRA Pharma Iberia S.L.
Tel: + 34-(0)902 107 428

Polska

Gedeon Richter Polska Sp. z o. o.
Tel: + 48-(0)22 755 96 48

France

HRA Pharma France
Tél/Tel: + 33-(0) 1 53 24 81 00

Portugal

HRA Pharma Iberia S.L.
Tel: +351 707 501 996

Hrvatska

România

Arenda d.o.o.
Tel: + 385-(0)1 644 44 80

Ireland

HRA Pharma UK & Ireland Limited
Tel: 1800 812 984

Ísland

Laboratoire HRA Pharma
Sími: + 33-(0)1 40 33 11 30

Italia

HRA Pharma Italia srl
Tel: + 39-(0) 06 541 44 60

Κύπρος

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ
Τηλ: + 30-(0) 210 66 83 000

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: + 371-(0)67840082

Gedeon Richter Romania
Tel: + 40-(0)265 264 067

Slovenija

Dr. Gorkič d.o.o.
Tel: + 386-(0)1 7590 251

Slovenská republika

Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421-(0)2 50 20 58 01

Suomi/Finland

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Puh/Tel: + 358-(0)20 746 50 00

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: + 46-(0)8 731 28 00

United Kingdom

HRA Pharma UK & Ireland Limited
Tel: 0800 917 9548

Este folheto foi revisto pela última vez em XX/XXXX.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de contraceptivos de emergência contendo levonorgestrel ou acetato de ulipristal

Os contraceptivos de emergência podem ser utilizados para a prevenção de uma gravidez indesejada na sequência de uma relação sexual desprotegida ou no caso de falha de um método contraceptivo. Os contraceptivos de emergência dividem-se em contraceptivos de emergência contendo levonorgestrel (LNG) e contraceptivos de emergência contendo acetato de ulipristal (UPA) e o seu modo de funcionamento consiste em inibir e/ou atrasar a ovulação.

O uso de contraceção de emergência constitui um método ocasional que é substancialmente menos eficaz em comparação com a maioria dos contraceptivos utilizados de forma habitual, como, por exemplo, contraceptivos hormonais combinados, pílulas contendo apenas gestagénios e diversos métodos de longa duração de ação, como os dispositivos intrauterinos e os implantes.

Em 16 de janeiro de 2014, a Agência sueca enviou uma notificação para um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83 CE relativa a todos os contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA, no qual solicitava ao CHMP um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas. Foi pedido ao CHMP que avaliasse se a eficácia dos contraceptivos de emergência é afetada pelo peso corporal e/ou índice de massa corporal (IMC) das mulheres.

O CHMP reviu todos os dados dos estudos clínicos, literatura publicada, experiência de pós-comercialização no mercado, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM), relativamente à eficácia dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA, sobretudo no que se refere à relação com o peso/IMC altos das mulheres.

Levonorgestrel (LNG)

O LNG é um progestagénio sintético. Para a contraceção de emergência, é necessário tomar um comprimido de 1,5 mg de LNG ou dois comprimidos de 0,75 mg de LNG de uma só vez. Os medicamentos são indicados para a contraceção de emergência no prazo de 72 horas (3 dias) após uma relação sexual desprotegida ou falha do contraceptivo, estando aprovados em mais de cem países no mundo inteiro e sendo utilizados há mais de 30 anos.

Estão disponíveis na literatura pública oito estudos relevantes com contraceptivos de emergência contendo LNG.

Durante a submissão dos dados, foi fornecida uma análise de três estudos da OMS (Von Hertzen et al., 1998¹ e 2002²; Dada et al., 2010³) bem como uma análise de dois outros estudos (Creinin et al., 2006⁴; Glasier et al., 2010⁵).

Os restantes estudos foram submetidos sob a forma de literatura publicada.

Os dados obtidos em ensaios clínicos que avaliaram o efeito de peso corporal alto/IMC alto na eficácia contraceptiva são limitados e inconclusivos. Na meta-análise que incluiu os três estudos da OMS, incluindo essencialmente mulheres africanas e asiáticas, não se observou qualquer tendência

1 von Hertzen H et al. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998; 352: 428-33.

2 von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1803-10

3 Dada OA et al. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373-378.

4 Creinin MD et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97.

5 Glasier A et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375: 555-62.

de redução da eficácia com peso corporal/IMC aumentados (Tabela 1). Pelo contrário, nos dois estudos comparativos da autoria de Creinin e colegas (2006) e Glasier e colegas (2010), que incluíram essencialmente mulheres caucasianas, observou-se uma redução da eficácia contraceptiva com peso corporal ou IMC aumentados (Tabela 2). Ambas as meta-análises excluíram uma toma do medicamento decorridas 72 horas de uma relação sexual desprotegida (ou seja, uso não conforme de LNG) e mulheres que haviam tido diversas relações desprotegidas.

Tabela 1: Meta-análise dos três estudos da OMS (Von Hertzen et al., 1998 e 2002; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m ²)	Insuficiência de peso 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Excesso de peso 25-30	Obesidade ≥ 30
N.º total	600	3952	1051	256
N.º gravidezes	11	39	6	3
Taxa de gravidez	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Intervalo de confiança	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabela 2: Meta-análise dos estudos de Creinin et al., 2006 e Glasier et al., 2010

IMC (kg/m ²)	Insuficiência de peso 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Excesso de peso 25-30	Obesidade ≥ 30
N total	64	933	339	212
N gravidezes	1	9	8	11
Taxa de gravidez	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Intervalo de confiança	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Atualmente, os dados são limitados e, por conseguinte, insuficientemente precisos para se chegar a conclusões definitivas sobre se a eficácia é influenciada de forma negativa por peso corporal e IMC aumentados. Por exemplo, no caso da categoria obesidade (IMC ≥30), foram notificadas três gravidezes na primeira análise e onze gravidezes na segunda. Desconhece-se qual a explicação para os resultados contraditórios em ambas as meta-análises. Em conjunto, os dados atuais não são considerados suficientemente robustos para fundamentar a recomendação atual de eficácia reduzida em mulheres com peso corporal superior a 75 kg e ineficácia em mulheres com peso corporal superior a 80 kg, conforme atualmente incluído na informação do medicamento de um contraceptivo de emergência contendo LNG (Norlevo).

São diversos os fatores com impacto sobre a fertilidade da mulher e a capacidade dos contraceptivos de emergência para prevenirem a ocorrência de uma gravidez. Por exemplo, momento da toma do contraceptivo de emergência relativamente à prática da relação sexual, probabilidade de concepção, múltiplas relações desprotegidas, idade, etnia, infeções prévias do trato genital, fertilidade masculina, etc. Tal reflete-se no amplo intervalo de estimativas de fração prevenida em todos os diferentes estudos. Por conseguinte, mesmo que os dados de alguns estudos sugiram uma capacidade mais baixa dos contraceptivos de emergência contendo LNG na prevenção de gravidezes em mulheres de peso/IMC mais altos, este é apenas um fator que influencia o efeito e é difícil definir um *cut-off* específico para um peso/IMC relativamente ao qual não existe qualquer efeito.

Globalmente, no caso de todos os contraceptivos de emergência contendo LNG, concluiu-se que existem dados limitados quanto ao efeito de peso corporal alto/IMC alto na eficácia contraceptiva.

O CHMP propôs que uma advertência na secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) constitui uma medida de minimização do risco de rotina adequada para refletir que existem dados limitados e inconclusivos relativamente a uma possível redução da eficácia nas mulheres com peso corporal/IMC altos. Além disso, os dados das duas meta-análises devem refletir-se na secção 5.1 do RCM. Estas informações devem também refletir-se no folheto informativo. Além disso, na medida em que os dados limitados disponíveis não fundamentam com certeza a conclusão de que o efeito contraceptivo é reduzido nas mulheres com peso corporal alto, não se recomenda, para já, qualquer ajuste da dose, devendo ser removidas todas as informações já incluídas na secção 4.2 do RCM que fazem referência ao efeito e ao peso corporal.

Acetato de ulipristal (UPA)

O acetato de ulipristal (UPA) (30 mg) (ellaOne) é um modulador sintético do recetor da progesterona, oralmente ativo, que funciona através da ligação de alta afinidade ao recetor humano da progesterona. O medicamento está indicado para a contraceção de emergência no prazo de 120 horas (5 dias) após uma relação sexual desprotegida ou uma falha do contraceptivo. O UPA está aprovado em 73 países no mundo inteiro e é comercializado há cinco anos.

Os dados empregues nas análises do efeito do UPA relativamente ao peso/IMC baseiam-se, em parte, nos mesmos dois estudos supraindicados para o LNG e num outro estudo controlado e aleatorizado (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), bem como num estudo sem ocultação (HRA2914-509). Foram realizadas análises semelhantes. Observou-se uma tendência no grupo UPA para um número aumentado de gravidezes com peso ou IMC aumentados. Contudo, as análises baseiam-se num número limitado de mulheres, sobretudo nas categorias de peso corporal/IMC mais altos, o que, subsequentemente, resulta em limites do intervalo de confiança de 95 % extremamente vastos e com sobreposições.

Embora as análises dos dados dos três ensaios controlados aleatorizados nos quais 2098 mulheres receberam UPA apontem para um efeito fraco do peso corporal ou IMC nas taxas de gravidez, o estudo sem ocultação (n=1241) não apontou para um tal efeito. Com base nestes dados, não existe uma indicação clara de um efeito do peso ou IMC na eficácia em geral ou, mais especificamente, entre as mulheres com excesso de peso ou obesas.

Atualmente, os dados são demasiado limitados e, por conseguinte, insuficientemente precisos para se chegar a conclusões definitivas sobre se a eficácia é influenciada de forma negativa por peso corporal e IMC aumentados.

Tabela 3: _Meta-análise de quatro estudos clínicos realizados com UPA

IMC (kg/m²)	Insuficiência de peso 0 - 18,5	Normal 18,5 - 25	Excesso de peso 25 - 30	Obesidade 30 -
N total	128	1866	699	467
N gravidezes	0	23	9	12
Taxa de gravidez	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Intervalo de confiança de 95 %	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

O CHMP concluiu que uma advertência na secção 4.4 do RCM é adequada para indicar a presença de dados limitados e inconclusivos relativamente a uma possível redução da eficácia nas mulheres com peso corporal/IMC altos e que, em todas as mulheres, a contraceção de emergência deve ser tomada logo que possível após uma relação sexual desprotegida, independentemente do peso corporal ou do IMC da mulher. Além disso, os dados da meta-análise devem ser apresentados na secção 5.1 do RCM.

As informações no RCM devem também refletir-se no folheto informativo.

Além disso, o CHMP considera que a realização de um estudo farmacodinâmico/farmacocinético (FD/FC) poderá fornecer algumas informações que podem ajudar a caracterizar adicionalmente o risco de diminuição da eficácia nas mulheres com peso corporal/IMC altos e inibição da ovulação. Tendo em conta a necessidade de caracterizar adicionalmente este risco, recomenda-se vivamente que os titulares das AIM investiguem o efeito farmacodinâmico (inibição da ovulação) do LNG em mulheres obesas no futuro.

Conclusão geral

No caso de todos os contraceptivos de emergência contendo LNG, concluiu-se que existem dados limitados e inconsistentes quanto ao efeito de peso corporal alto/IMC alto na eficácia contraceptiva. Nos três estudos da OMS (Von Hertzen et al., 1998 e 2002; Dada et al., 2010), não se observou qualquer tendência para uma redução da eficácia com peso corporal/IMC aumentados, ao passo que nos dois outros estudos (Creinin et al., 2006 e Glasier et al., 2010), se observou uma eficácia contraceptiva reduzida com peso corporal ou IMC aumentados. Ambas as meta-análises excluíram o uso não conforme dos contraceptivos de emergência contendo LNG, ou seja, uma toma decorridas mais de 72 horas de uma relação sexual desprotegida e mulheres que haviam tido diversas relações desprotegidas.

Relativamente aos contraceptivos de emergência contendo UPA (ellaOne), concluiu-se que dados limitados e inconclusivos sugerem uma possível redução da eficácia do UPA com peso corporal aumentado em mulheres. Além disso, em todas as mulheres, a contraceção de emergência deve ser tomada logo que possível após uma relação sexual desprotegida.

Perfil benefício-risco

O Comité concluiu que o perfil benefício-risco dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA se mantém positivo para todas as mulheres, independentemente do peso corporal/IMC, sujeito à inclusão das advertências e alterações acordadas na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA,
- o Comité reviu todos os dados dos estudos clínicos, literatura publicada, experiência de pós-comercialização no mercado, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM), relativamente à eficácia dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA, sobretudo no que se refere a um possível efeito de peso/IMC altos das mulheres,
- o CHMP concluiu que os dados disponíveis são limitados e não fundamentam uma conclusão definitiva de que o peso corporal aumentado reduz a eficácia dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA. Devem ser incluídos dados disponíveis na informação

do medicamento mas, para já, não se recomendam quaisquer restrições de utilização com base no peso corporal/IMC,

- o Comité considerou que, tendo em conta os dados atualmente disponíveis, o perfil benefício-risco dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA é favorável, sujeito à inclusão das advertências e alterações na informação do medicamento. Mais especificamente, dados limitados mas inconclusivos sugerem uma possível redução da eficácia destes medicamentos com peso corporal aumentado nas mulheres,

o Comité, por conseguinte, concluiu que o perfil benefício-risco dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA se mantém positivo, sujeito à inclusão das advertências e alterações acordadas na informação do medicamento.