

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esmya 5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de acetato de ulipristal.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido biconvexo redondeado, de color blanco o blanquecino, de 7 mm, con el código «ES5» grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio, durante un período de tratamiento, de los síntomas de moderados a graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil.

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil que no son candidatas a cirugía.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Esmya debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los miomas uterinos.

Posología

El tratamiento consta de un comprimido de 5 mg que se debe tomar una vez al día durante períodos de tratamiento de hasta 3 meses de duración cada uno. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Los tratamientos sólo se deben iniciar cuando se ha producido la menstruación:

- El primer período de tratamiento se debe iniciar durante la primera semana de menstruación.
- Los períodos de retratamiento deben iniciarse, como pronto, durante la primera semana de la segunda menstruación siguiente a la finalización del período de tratamiento previo.

El médico a cargo del tratamiento debe explicar a la paciente la necesidad de que pase intervalos sin tratamiento.

El tratamiento repetido intermitente se ha estudiado hasta un máximo de 4 períodos de tratamiento intermitentes.

Si una paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomar acetato de ulipristal lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas desde la dosis olvidada, la paciente no debe tomar la dosis omitida, sino, simplemente, debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Población especial

Insuficiencia renal

No se recomienda realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para acetato de ulipristal en la población pediátrica. La seguridad y la eficacia del acetato de ulipristal se han determinado únicamente en mujeres de 18 años de edad y en adelante.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse con agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia.

Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos.

Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario.

Trastorno hepático subyacente.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El acetato de ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada. Si se sospecha que la paciente está embarazada antes del inicio de un nuevo período de tratamiento, se le debe realizar una prueba de embarazo.

Anticoncepción

No se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados (ver sección 4.5). Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Cambios en el endometrio

El acetato de ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio:

En las pacientes tratadas con acetato de ulipristal se pueden observar cambios en las características histológicas del endometrio. Estos cambios revierten tras el cese del tratamiento.

Dichos cambios histológicos se denominan “cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona” (PAEC, por sus siglas en inglés) y no se deben confundir con una hiperplasia endometrial (ver secciones 4.8 y 5.1).

Durante el tratamiento se puede producir un engrosamiento reversible del endometrio.

En caso de tratamiento intermitente repetido, se recomienda realizar un seguimiento periódico del endometrio. Dicho seguimiento incluye la realización de una ecografía anual, tras el regreso de la menstruación durante el período sin tratamiento.

Si se observa un engrosamiento del endometrio, que persista después del regreso de las menstruaciones durante los períodos sin tratamiento o tras los 3 meses posteriores al cese de los períodos de tratamiento, y/o si se observa un patrón menstrual alterado (ver sección "Patrón menstrual", a continuación), se debe realizar un estudio exhaustivo, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de descartar otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

En caso de hiperplasia (sin atipia), se recomienda llevar un seguimiento conforme a la práctica clínica habitual (por ejemplo, un control de seguimiento 3 meses después). Si hay hiperplasia atípica, ésta se debe estudiar y tratar conforme a la práctica clínica habitual.

Ninguno de los períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuar con el tratamiento sin interrupción.

Patrón menstrual

Se debe informar a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente producir una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad en un plazo de 4 semanas tras cada período de tratamiento.

Si, durante el tratamiento intermitente repetido, tras reducción inicial de las hemorragias o amenorrea, aparece un patrón menstrual alterado persistente o inesperado (por ejemplo, hemorragias intermenstruales), se debe realizar un estudio del endometrio, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de excluir otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

El tratamiento repetido intermitente se ha estudiado con hasta un máximo de 4 períodos de tratamiento intermitentes.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de acetato de ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente (ver sección 4.2).

Daño hepático

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de daño hepático e insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si las transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)) superan 2 x LSN (de forma aislada o en combinación con bilirrubina > 2 x LSN).

Durante el tratamiento, se deben realizar pruebas de la función hepática de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento.

Para los períodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática una vez antes de cada nuevo período de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado.

Si durante el tratamiento una paciente muestra signos o síntomas compatibles con daño hepático (fatiga, astenia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, ictericia, etc.), se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a la paciente de forma inmediata, y se deben realizar pruebas de la función hepática. Las pacientes que hayan desarrollado niveles de transaminasas (ALT o AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento deben interrumpir el tratamiento y ser controladas de cerca.

Además, se deben realizar pruebas de la función hepática 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

Uso de otros medicamentos

No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina) de la CYP3A4 y acetato de ulipristal (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso simultáneo de acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir) (ver sección 4.5).

Pacientes asmáticas

No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten al acetato de ulipristal:

Anticonceptivos hormonales

El acetato de ulipristal tiene una estructura tipo esteroide y actúa como modulador selectivo del receptor de la progesterona, ejerciendo efectos predominantemente inhibidores sobre dicho receptor. Por eso, probablemente los anticonceptivos hormonales y los progestágenos reduzcan la eficacia del acetato de ulipristal, por acción competitiva sobre el receptor de la progesterona. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos (ver secciones 4.4 y 4.6).

Inhibidores de la isoenzima CYP3A4

Tras la administración de propionato de eritromicina (500 mg dos veces al día durante 9 días), que es un inhibidor moderado de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) del acetato de ulipristal se multiplicaron por 1,2 y por 2,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del acetato de ulipristal se multiplicó por 1,5, mientras que la C_{max} del metabolito activo se redujo (x 0,52).

Tras la administración de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 7 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) del acetato de ulipristal se multiplicaron por 2 y por 5,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del acetato de ulipristal se multiplicó por 2,4, mientras que la C_{max} del metabolito activo se redujo (x 0,53).

No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis para la administración de acetato de ulipristal a pacientes que reciben, a la vez, tratamiento a base de inhibidores ligeros de la CYP3A4. No se recomienda coadministrar inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 y acetato de ulipristal (ver sección 4.4).

Inductores de la isoenzima CYP3A4

Tras la administración de rifampicina (300 mg dos veces al día durante 9 días), que es un potente inductor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) del acetato de ulipristal y de su metabolito activo se redujeron notablemente (en un 90% o más), y la semivida del acetato de ulipristal se redujo 2,2 veces, lo que se corresponde con una reducción aproximada equivalente a una división por 10 de la exposición al acetato de ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir) (ver sección 4.4).

Medicamentos que afectan al pH gástrico

La administración de acetato de ulipristal (comprimido de 10 mg) junto con el inhibidor de la bomba de protones esomeprazol (20 mg diarios durante 6 días) dio lugar a una C_{max} media aproximadamente un 65% inferior, un t_{max} diferido (de una mediana de 0,75 horas a 1,0 horas) y un AUC media un 13% mayor. No se espera que el efecto de los medicamentos que incrementan el pH gástrico sea clínicamente relevante en la administración diaria de comprimidos de acetato de ulipristal.

Posibilidad de que el acetato de ulipristal afecte a otros medicamentos:

Anticonceptivos hormonales

El acetato de ulipristal puede interferir con la acción de los medicamentos anticonceptivos hormonales (que contengan sólo progestágenos, dispositivos liberadores de progestágenos o anticonceptivos orales combinados) y de los progestágenos administrados por otros motivos. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos (ver secciones 4.4 y 4.6). Durante los 12 días siguientes al cese del tratamiento con acetato de ulipristal, no deben tomarse medicamentos que contengan progestágenos.

Sustratos de la glicoproteína P (GP-p)

De la información obtenida de estudios *in vitro* se desprende que el acetato de ulipristal puede ser un inhibidor de la GP-p a concentraciones clínicamente relevantes en la pared gastrointestinal durante la absorción del fármaco. No se ha estudiado la administración simultánea de acetato de ulipristal y sustrato de la GP-p, de ahí que no pueda excluirse una interacción. De los resultados de estudios realizados *in vivo* se desprende que la administración de acetato de ulipristal (administrado en un solo comprimido de 10 mg) 1,5 horas antes de la administración de fexofenadina (60 mg), que es un sustrato de la GP-p, no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de la fexofenadina. Por lo tanto, se recomienda que en la coadministración de acetato de ulipristal y sustratos de la GP-p (por ejemplo, dabigatrán etexilato, digoxina, fexofenadina) se deje pasar un tiempo mínimo de 1,5 horas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en mujeres

Es probable que el acetato de ulipristal interaccione adversamente con los medicamentos orales que contengan solo progestágenos, con los dispositivos liberadores de progestágenos o con anticonceptivos orales combinados; por ello, no se recomienda su uso concomitante. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.5).

Embarazo

El acetato de ulipristal está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No hay datos o éstos son limitados, relativos al uso de acetato de ulipristal en mujeres embarazadas. Aunque no se observaron efectos teratogénicos, los datos en animales son insuficientes en términos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que el acetato de ulipristal se excreta en la leche (para información detallada, ver sección 5.3). El acetato de ulipristal se excreta en la leche materna. No se ha estudiado su efecto en recién nacidos y lactantes, y no se puede excluir el riesgo. El acetato de ulipristal está contraindicado durante la lactancia (ver secciones 4.3 y 5.2).

Fertilidad

Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, sin embargo, no se ha estudiado el nivel de fertilidad en mujeres que tomen varias dosis de acetato de ulipristal.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es posible que el acetato de ulipristal tenga una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas, ya que se han observado mareos leves tras la toma de acetato de ulipristal.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del acetato de ulipristal en 1053 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg o 10 mg de acetato de ulipristal en estudios de Fase III. El hallazgo más frecuente en los estudios clínicos fue amenorrea (79,2%), que se considera una consecuencia deseable para las

pacientes (ver sección 4.4). La reacción adversa más frecuente consistió en sofocos. La inmensa mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas (95,0%), no hicieron necesario interrumpir el tratamiento con el medicamento (98,0%) y remitieron espontáneamente.

Entre las 1053 mujeres mencionadas, se ha evaluado la seguridad de los períodos de tratamiento intermitentes repetidos (cada uno de ellos limitado a 3 meses) en 551 mujeres con miomas uterinos, tratadas con 5 ó 10 mg de acetato de ulipristal en dos estudios de fase III (incluidas 446 mujeres expuestas a cuatro períodos de tratamiento intermitentes, de las que 53 fueron expuestas a ocho períodos de tratamiento intermitentes); en dichos estudios se ha demostrado que el perfil de seguridad es similar al observado con un solo período de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En base a los datos agrupados de cuatro estudios de Fase III en pacientes con miomas uterinos y tratadas durante 3 meses, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones adversas durante el período de tratamiento 1				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco*		
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Trastornos emocionales		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea*	Mareos		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Náuseas	Sequedad de boca Estreñimiento	Dispepsia Flatulencia	
Trastornos hepatobiliares					Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia** Piel seca Hiperhidrosis		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Engrosamiento del endometrio*	Sofocos* Dolor pélvico Quistes ováricos* Sensibilidad/dolor mamarios	Hemorragias uterinas* Metrorragia Exudado genital Malestar mamario	Ruptura de quistes ováricos* Inflamación mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio	Edema Astenia		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Aumento de los niveles de colesterol en sangre Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre		

* ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

** El término textual "pérdida ligera de pelo" fue adscrito al término "alopecia"

Al comparar períodos de tratamiento repetidos, se observó que la tasa de reacciones adversas global era más baja en los períodos de tratamiento subsiguientes que en el primer período de tratamiento, y que cada reacción adversa era menos frecuente, o bien, que permanecía dentro de la misma categoría de frecuencia (salvo por la dispepsia, que se clasificó como poco frecuente en el período 3 de tratamiento, con arreglo a su aparición en una paciente).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Engrosamiento del endometrio

En el 10-15% de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal se observó engrosamiento del endometrio (> 16 mm, observados mediante ultrasonidos o IRM al final del tratamiento) finalizado el primer período de tratamiento de 3 meses de duración. En períodos de tratamiento subsiguientes, se observó engrosamiento del endometrio, pero con una frecuencia menor (4,9% y 3,5% de las pacientes finalizado el segundo y cuarto períodos de tratamiento, respectivamente). El engrosamiento del endometrio desaparece cuando se cesa el tratamiento y vuelven los ciclos menstruales.

Además, los cambios reversibles del endometrio se denominan PAEC (por sus siglas en inglés) y difieren de la hiperplasia endometrial. Si se envían especímenes de histerectomía o de biopsia endometrial para su estudio histológico, se debe advertir al patólogo de que la paciente ha tomado acetato de ulipristal (ver secciones 4.4 y 5.1).

Sofocos

El 8,1% de las pacientes notificaron sofocos, pero en otros estudios este porcentaje varió. En el estudio controlado por comparador activo que se llevó a cabo, los porcentajes fueron del 24% (10,5% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con acetato de ulipristal, y del 60,4% (39,6% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con leuprorelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0% con acetato de ulipristal y del 0% con el placebo. En el primer período de tratamiento de 3 meses de duración de los dos estudios clínicos a largo plazo de Fase III, el porcentaje de sofocos con el acetato de ulipristal fue del 5,3% y del 5,8%, respectivamente.

Hipersensibilidad al fármaco

En el 0,4% de los pacientes de los estudios de fase III se notificaron síntomas de hipersensibilidad al fármaco, tales como edema generalizado, prurito, erupción, hinchazón facial o urticaria.

Cefalea

El 5,8% de las pacientes notificaron cefalea leve o moderada.

Quistes ováricos

Se observaron quistes ováricos funcionales durante y después del tratamiento en el 1,0% de las pacientes; en la mayoría de los casos, dichos quistes desaparecieron espontáneamente en el plazo de unas cuantas semanas.

Hemorragias uterinas

Las pacientes que tienen hemorragias menstruales abundantes a causa de los miomas uterinos presentan el riesgo de sufrir hemorragias excesivas que pueden hacer necesario intervenir quirúrgicamente. Se han notificado algunos casos durante el tratamiento con acetato de ulipristal o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con acetato de ulipristal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis por acetato de ulipristal es limitada.

Se han administrado dosis únicas de hasta 200 mg y dosis diarias de 50 mg durante 10 días consecutivos a un pequeño número de pacientes, sin que se hayan notificado reacciones adversas intensas o graves.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, moduladores de los receptores de la progesterona. Código ATC: G03XB02.

El acetato de ulipristal es un modulador sintético selectivo y activo por vía oral de los receptores de la progesterona, caracterizado por un efecto parcialmente antagonista de la progesterona específico de tejidos.

Mecanismo de acción

El acetato de ulipristal ejerce un efecto directo sobre el endometrio.

El acetato de ulipristal ejerce una acción directa sobre los miomas reduciendo su tamaño mediante la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis.

Efectos farmacodinámicos

Endometrio

Cuando se inicia la administración diaria de una dosis de 5 mg durante un ciclo menstrual, la mayoría de las mujeres (incluidas las pacientes con mioma) tienen una primera menstruación, pero no vuelven a menstruar hasta que se cesa el tratamiento. Si se detiene el tratamiento con acetato de ulipristal, por lo general los ciclos menstruales se reanudan dentro de un plazo de 4 semanas.

La acción directa sobre el endometrio provoca cambios específicos de clase en las características histológicas, a los que se denomina PAEC (por sus siglas en inglés). El aspecto histológico suele ser el de un epitelio inactivo y débilmente proliferativo asociado a una asimetría del crecimiento estromal y epitelial que provoca una dilatación quística prominente de las glándulas, junto con efectos epiteliales estrogénicos (mitóticos) y tipo gestágeno (secretores) añadidos. Este patrón se ha observado en aproximadamente el 60% de las pacientes tratadas durante 3 meses con acetato de ulipristal. Los cambios revierten tras el cese del tratamiento, y no deben confundirse con la hiperplasia endometrial.

Alrededor de un 5% de las pacientes en edad reproductiva que experimentan hemorragias menstruales abundantes presentan un grosor endometrial superior a 16 mm. En alrededor del 10-15% de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal, el endometrio puede engrosarse (> 16 mm) durante el primer período de tratamiento de 3 meses de duración. En el caso de los períodos de tratamiento repetidos, se observó engrosamiento del endometrio, pero con una frecuencia menor (un 4,9% de las pacientes finalizado el segundo período de tratamiento y un 3,5% finalizado el cuarto período de tratamiento). Cuando se retira el tratamiento y tiene lugar la menstruación, dicho engrosamiento desaparece. Si el engrosamiento endometrial persiste tras el regreso de las menstruaciones durante los períodos sin tratamiento o después de los 3 meses posteriores a la finalización de los períodos de tratamiento, puede ser necesario investigar este hecho conforme a la práctica clínica habitual, a fin de excluir otras afecciones subyacentes.

Hipófisis

Una dosis diaria de 5 mg de acetato de ulipristal inhibe la ovulación en la mayoría de las pacientes, según indican los niveles de progesterona, que se mantienen en torno a 0,3 ng/ml.

Una dosis diaria de 5 mg de acetato de ulipristal suprime parcialmente los niveles de FSH, mientras que los niveles séricos de estradiol se mantienen en el nivel de mitad del intervalo folicular en la mayoría de las pacientes y son similares a los niveles de las pacientes que recibieron placebo.

El acetato de ulipristal no afecta a los niveles séricos de TSH, ACTH ni prolactina.

Eficacia clínica y seguridad

Uso prequirúrgico:

En dos estudios de Fase 3, doble ciego, aleatorizados y de 13 semanas de duración, en los que se reclutaron pacientes que presentaban hemorragias menstruales muy abundantes asociadas a miomas uterinos, se evaluó la eficacia de dosis fijas de 5 mg y 10 mg de acetato de ulipristal administradas una vez al día. El Estudio 1 fue un estudio doble ciego controlado por placebo. En dicho estudio, las pacientes debían presentar anemia en el momento de su inclusión en el estudio ($Hb < 10,2$ g/dl), y todas las pacientes debían recibir hierro por vía oral (80 mg de Fe^{++}) además del medicamento del estudio. El Estudio 2 contenía el comparador activo, leuprorelina 3,75 mg, administrado una vez al mes mediante inyección intramuscular. En este Estudio 2, se empleó un método de doble enmascaramiento para mantener la naturaleza ciega de dicho estudio. En ambos estudios se determinó la pérdida de sangre debida a la menstruación utilizando un gráfico pictórico de pérdida de sangre (PBAC, por sus siglas en inglés). Se considera que un PBAC >100 dentro de los primeros 8 días de la menstruación representa una hemorragia menstrual excesiva.

En el Estudio 1, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de las hemorragias menstruales a favor de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal en comparación con las que recibieron placebo (ver Tabla 1), lo que se tradujo en una corrección más rápida y eficiente de la anemia que únicamente con el hierro. Igualmente, en las pacientes tratadas con acetato de ulipristal se produjo una mayor reducción del tamaño de los miomas, como se valoró mediante IRM.

En el Estudio 2, la reducción en las hemorragias menstruales fue comparable en las pacientes tratadas con acetato de ulipristal y las tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprorelina). La mayoría de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal dejaron de tener hemorragias en el plazo de la primera semana de tratamiento (amenorrea). Empleando ultrasonidos, se determinó el tamaño de los tres miomas más grandes al final del tratamiento (semana 13), y durante 25 semanas más – sin tratamiento – en pacientes a quienes no se les realizó histerectomía ni miomectomía. Durante este período de seguimiento, la reducción en el tamaño de los miomas se mantuvo por lo general en las pacientes originalmente tratadas con acetato de ulipristal; sin embargo, en las pacientes tratadas con leuprorelina, se volvieron a producir algunos crecimientos.

Tabla 1: Resultados de las evaluaciones primarias de la eficacia, y evaluaciones secundarias seleccionadas de la eficacia, en los estudios de Fase III

Parámetro	Estudio 1			Estudio 2		
	Placebo N=48	Acetato de ulipristal 5 mg/día N=95	Acetato de ulipristal 10 mg/día N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ mes N=93	Acetato de ulipristal 5 mg/día N=93	Acetato de ulipristal 10 mg/día N=95
Hemorragias menstruales						
PBAC mediano al inicio	376	386	330	297	286	271
Variación mediana a la semana 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Pacientes con amenorrea a la semana 13	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Pacientes cuyas hemorragias menstruales se volvieron normales (PBAC < 75) a la semana 13	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Variación mediana en el volumen de los miomas desde el inicio hasta la semana 13 ^a	+3,0%	-21,2%³	-12,3%⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a En el Estudio 1, se midió mediante IRM la variación en el volumen total de los miomas desde el inicio. En el Estudio 2, se midió mediante ultrasonidos la variación en el volumen de los tres miomas más grandes. Las cifras en negrita entre paréntesis sombreados indican que hubo diferencias significativas en las comparaciones realizadas entre el acetato de ulipristal y el control. Dichas diferencias fueron siempre a favor del acetato de ulipristal.

Valores P: ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Uso repetido intermitente:

Se evaluó la eficacia de períodos de tratamiento repetido con dosis fijas de acetato de ulipristal 5 mg ó 10 mg, administradas una vez al día, en dos estudios de Fase 3 en los que se evaluaron un total de hasta 4 períodos de tratamiento intermitentes, de 3 meses de duración cada uno, en pacientes con hemorragias menstruales abundantes asociadas a miomas uterinos. El Estudio 3 fue un estudio abierto en el que se evaluó el acetato de ulipristal 10 mg, y en el que a cada período de tratamiento de 3 meses de duración le siguió un período de tratamiento doble ciego, de 10 días de duración, con un progestágeno o placebo. El Estudio 4 fue un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, en el que se evaluó acetato de ulipristal 5 ó 10 mg.

En dichos estudios 3 y 4 se demostró la eficacia del acetato de ulipristal en el control de los síntomas de los miomas uterinos (por ejemplo, hemorragias uterinas) y en la reducción del tamaño de los miomas, después de 2 y 4 períodos de tratamiento.

En el Estudio 3, se ha mostrado la eficacia del tratamiento a lo largo de más de 18 meses de tratamiento intermitente repetido (4 períodos de tratamiento de 10 mg una vez al día); al final del período de tratamiento 4, el 89,7% de las pacientes estaban en amenorrea.

En el Estudio 4, el 61,9% y el 72,7% de las pacientes estaban en amenorrea al final del período de tratamiento 1 y 2 combinados (dosis de 5 mg y dosis de 10 mg, respectivamente; p=0,032); el 48,7 %

y el 60,5 % estaban en amenorrea al final de los cuatro períodos de tratamiento combinados (dosis de 5 mg y dosis de 10 mg, respectivamente; $p=0,027$). Se determinó que, al final del período de tratamiento 4, 158 (69,6%) pacientes y 164 (74,5%) pacientes estaban en amenorrea, con la dosis de 5 mg y la dosis de 10 mg, respectivamente ($p=0,290$).

Tabla 2: Resultados de las evaluaciones primarias y secundarias seleccionadas de la eficacia, en los estudios a largo plazo de Fase III

Parámetro	Tras el período de tratamiento 2 (3 meses de tratamiento 2 veces)			Tras el período de tratamiento 4 (3 meses de tratamiento cuatro veces)		
	Estudio 3 ^a	Estudio 4		Estudio 3	Estudio 4	
Pacientes que iniciaron el tratamiento en el período 2 ó 4	10 mg/ día N=132	5 mg/ día N=213	10 mg/ día N=207	10 mg/ día N=107	5 mg/ día N=178	10 mg/ día N=176
Pacientes en amenorrea ^{b,c}	N=131	N=205	N=197	N=107	N=227	N=220
	116 (88,5%)	152 (74,1%)	162 (82,2%)	96 (89,7%)	158 (69,6%)	164 (74,5%)
Pacientes con sangrado controlado ^{c,d}	No aplicable	N=199	N=191	No aplicable	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Variación mediana en el volumen de los miomas desde el inicio	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a La evaluación del período de tratamiento 2 se corresponde al período de tratamiento 2 más una menstruación.

^b Se excluyó de los análisis a las pacientes faltaban datos

^c En N y en el % se incluyen las pacientes excluidas / que abandonaron

^d Sangrado controlado se definió de la siguiente manera: ningún episodio de sangrado abundante y un máximo de 8 días de sangrado (sin incluir los días de manchado) durante los últimos 2 meses de un período de tratamiento.

En todos los estudios de Fase III, incluidos los estudios sobre los tratamientos repetidos intermitentes, se observaron un total de 7 casos de hiperplasia, de entre 789 pacientes a las que se les realizaron biopsias adecuadas (0,89%). La inmensa mayoría remitieron espontáneamente, volviéndose a observar un endometrio normal tras la reanudación de la menstruación durante el período sin tratamiento. La incidencia de hiperplasia no aumentó con los períodos de tratamiento repetido, teniendo en cuenta los datos sobre 340 mujeres que recibieron hasta 4 períodos de tratamiento con acetato de ulipristal 5 ó 10 mg, así como datos (si bien limitados) sobre 43 mujeres que recibieron hasta 8 períodos de tratamiento con acetato de ulipristal 10 mg. La frecuencia observada se ajusta a los grupos de control y la prevalencia notificados en la bibliografía científica en cuanto a las mujeres premenopáusicas con síntomas englobadas en este grupo de edades (media de 40 años de edad).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Esmya en los diferentes grupos de la población pediátrica en relación con los leiomiomas uterinos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 5 ó 10 mg, el acetato de ulipristal se absorbe rápidamente, alcanzando una C_{max} de $23,5 \pm 14,2$ ng/ml y de $50,0 \pm 34,4$ ng/ml aproximadamente 1

hora después de la ingestión, y con un $AUC_{0-\infty}$ de $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml y $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml, respectivamente. El acetato de ulipristal es transformado rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo con una C_{max} de $9,0 \pm 4,4$ ng/ml y $20,6 \pm 10,9$ ng/ml, también aproximadamente 1 h después de la ingestión, y con un $AUC_{0-\infty}$ de $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml y $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml, respectivamente.

La administración de acetato de ulipristal (comprimido de 30 mg) con un desayuno rico en grasas dio lugar a una C_{max} media aproximadamente un 45% inferior, un t_{max} diferido (de una mediana de 0,75 horas a 3 horas) y un $AUC_{0-\infty}$ media un 25% mayor que cuando se administró en ayunas. Los resultados obtenidos para el metabolito activo mono-N-desmetilado fueron similares. No se prevé que este efecto del alimento sobre la cinética del medicamento sea clínicamente relevante en la administración diaria de comprimidos de acetato de ulipristal.

Distribución

El acetato de ulipristal se une en un alto porcentaje (>98%) a las proteínas plasmáticas como la albúmina, la glucoproteína ácida alfa-1, las lipoproteínas de alta densidad y las lipoproteínas de baja densidad.

El acetato de ulipristal y su metabolito activo mono-N-desmetilado se excretan en la leche materna con una relación media AUCt de leche /plasma de $0,74 \pm 0,32$ para el acetato de ulipristal.

Biotransformación/Eliminación

El acetato de ulipristal es convertido rápidamente en su metabolito mono-N-desmetilado y posteriormente en su metabolito di-N-desmetilado. Los datos *in vitro* indican que dicha metabolización está mediada principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). La vía principal de eliminación es la fecal; menos del 10% del fármaco se excreta en la orina. Se estima que la semivida terminal del acetato de ulipristal en el plasma tras la administración de una dosis única de 5 ó 10 mg es de unas 38 horas, con un aclaramiento medio (CL/F) de unos 100 l/h tras la administración oral.

Los datos *in vitro* indican que el acetato de ulipristal y su metabolito activo no inhiben las enzimas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4, y que no inducen la enzima CYP1A2 a las concentraciones clínicamente relevantes. Por ello, es improbable que la administración de acetato de ulipristal altere el aclaramiento de los medicamentos que son metabolizados por dichas enzimas.

Los datos obtenidos con estudios *in vitro* indican que el acetato de ulipristal y su metabolito activo no son sustratos de la GP-p (ABCB1).

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos con acetato de ulipristal en mujeres con insuficiencia renal o hepática. A causa de la metabolización mediada por CYP, se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación del acetato de ulipristal, provocando una mayor exposición al fármaco. Esmya está contraindicado en pacientes con trastornos hepáticos (ver las secciones 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

La mayoría de los resultados obtenidos en los estudios de toxicidad general estuvieron relacionados con su mecanismo de acción sobre los receptores de la progesterona (y, a concentraciones más altas, sobre los receptores de los glucocorticoides), observándose actividad antiprogesteroa con exposiciones similares a las concentraciones terapéuticas. En un estudio de 39 semanas de duración con monos cynomolgus, se observaron, a dosis bajas, cambios histológicos parecidos a los PAEC.

A causa de su mecanismo de acción, el acetato de ulipristal tiene efectos embriofetales en ratas, conejos (en dosis repetidas superiores a 1 mg/kg), cobayas y monos. Se desconoce la seguridad para el

embrión humano. No se ha observado potencial teratogénico con dosis suficientemente bajas como para mantener la gestación en las especies animales.

Los estudios reproductivos llevados a cabo en ratas a dosis que producían una exposición del mismo nivel que la dosis empleada en humanos no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad debida al acetato de ulipristal en los animales tratados ni en la descendencia de las hembras tratadas.

Los estudios de carcinogenicidad llevados a cabo (en ratas y ratones), mostraron que el acetato de ulipristal no es un carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Manitol
Croscarmelosa sódica
Talco
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar los blísters en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Al/PVC/PE/PVDC o de Al/PVC/PVDC.
Envase de 28, 30 y 84 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/750/001
EU/1/12/750/002

EU/1/12/750/003
EU/1/12/750/004
EU/1/12/750/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de febrero de 2012
Fecha de la última renovación: 14 de noviembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
Francia

Gedeon Richter Plc,
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21
Hungria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de lanzar el medicamento al mercado en cada uno de los Estados Miembros, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe convenir el contenido y el formato del material didáctico con la autoridad nacional competente.

El TAC debe asegurarse de que, al lanzamiento del producto y después de dicho lanzamiento, se haga llegar el material didáctico a todos los posibles profesionales sanitarios que prescribirán Esmya y a los patólogos que revisarán muestras de pacientes tratadas con Esmya, así como a las pacientes tratadas con Esmya.

El material informativo debe contener lo siguiente:

- Material informativo para los profesionales sanitarios (ginecólogos) prescriptores, que debe contener:
 - Carta de presentación.
 - Resumen de características del producto (RCP).
 - Guía para médicos acerca de la prescripción de Esmya.
- Material informativo para los patólogos, que debe contener:
 - Guía para patólogos.
 - Lápiz de memoria USB o CD-ROM con imágenes digitalizadas de especímenes (biblioteca digital con imágenes de alta resolución).
 - Resumen de características del producto (RCP).
- Material informativo para pacientes, que contiene:
 - Tarjeta de información para la paciente

El material informativo debe contener los siguientes elementos clave:

Guía para médicos acerca de la prescripción de Esmya

- recomendaciones detalladas para el tratamiento del engrosamiento endometrial.
- recordatorio acerca del efecto del acetato de ulipristal sobre el endometrio.
- si se van a enviar al patólogo muestras de biopsias o quirúrgicas para que las analice, es necesario notificarle que las pacientes han sido tratadas con Esmya.
- las indicaciones.
- posología: comprimido de 5 mg, una vez al día, durante períodos de tratamiento de hasta 3 meses cada uno. Los tratamientos sólo se deben iniciar cuando se ha producido la menstruación: el primer período de tratamiento se debe iniciar durante la primera semana de menstruación, y los períodos de retratamiento se deben iniciar lo antes posible durante la primera semana de la segunda menstruación siguiente a la finalización del período de tratamiento previo. El médico a cargo del tratamiento debe explicar a la paciente la necesidad de que pase intervalos sin tratamiento.
- las siguientes contraindicaciones: embarazo y lactancia, hemorragias genitales de etiología desconocida o no debidas a miomas uterinos, y cáncer de útero, cervical, ovárico o mamario, así como trastornos hepáticos subyacentes.
- no se dispone de información de seguridad referente al endometrio en tratamientos continuos de duración superior a 3 meses.
- es necesario investigar, a fin de excluir otras afecciones subyacentes y de conformidad con la práctica clínica habitual, toda persistencia del engrosamiento endometrial posterior al cese del tratamiento y al regreso de los períodos menstruales.
- en caso de tratamiento intermitente repetido, se recomienda realizar un seguimiento periódico para vigilar el endometrio; dicho seguimiento incluye una ecografía anual que se debe realizar tras el regreso de la menstruación durante el período sin tratamiento. Si se observa un engrosamiento del endometrio, que persista después del regreso de las menstruaciones durante los períodos sin tratamiento o tras los 3 meses posteriores al cese de los períodos de tratamiento, y/o si se observa un patrón menstrual alterado, se debe realizar una investigación, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de descartar otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).
- se requieren pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento y antes de cada nuevo período de tratamiento.
- las pacientes con alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $> 2 \times \text{LSN}$ (de forma aislada o en combinación con bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$) no deben ser tratadas.

- la función hepática se debe supervisar de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento, y posteriormente cuando esté indicado clínicamente.
- el tratamiento se debe interrumpir si la paciente desarrolla ALT o AST > 3 x LSN.
- si, durante el tratamiento, una paciente muestra signos o síntomas compatibles con daño hepático, el tratamiento se debe interrumpir, se debe evaluar a la paciente de forma inmediata, y realizar pruebas de la función hepática.
- además, se deben realizar pruebas de la función hepática 2-4 semanas después de la interrupción del tratamiento.

Material informativo para los patólogos

- principales efectos de Esmya sobre los denominados "cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona" (PAEC, por sus siglas en inglés) y en qué difieren de los efectos del estrógeno no antagonizado.
- diagnóstico diferencial entre PAEC, estrógeno no antagonizado e hiperplasia endometrial.

Tarjeta de información para el paciente

- informa a las pacientes sobre las posibles reacciones adversas hepáticas que podría causar el uso de Esmya.
- informa a las pacientes sobre la necesidad de advertir a sus médicos sobre cualquier problema hepático que puedan experimentar.
- informa a las pacientes que no tienen que tomar Esmya en caso de problemas hepáticos.
- informa a las pacientes acerca de la necesidad de supervisar la función hepática antes de iniciar cada período de tratamiento, de forma mensual durante el tratamiento y algunas semanas después de la interrupción del tratamiento.
- informa a las pacientes acerca de los síntomas y los signos del posible daño hepático para que estén al tanto de la situación en la que deben interrumpir el tratamiento y ponerse en contacto con el médico de forma oportuna.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esmya 5 mg comprimidos
acetato de ulipristal

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de acetato de ulipristal.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos
30 comprimidos
84 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar los blísters en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/750/001 28 comprimidos
EU/1/12/750/002 84 comprimidos
EU/1/12/750/003 30 comprimidos
EU/1/12/750/004 28 comprimidos
EU/1/12/750/005 84 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Esmya

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esmya 5 mg comprimidos
Acetato de ulipristal

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

COMPRIMIDOS DE ESMYA 5 mg

TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DEL USO?

Esmya puede causar efectos secundarios aunque no todas las personas los sufran. Un posible efecto secundario es el daño hepático severo.

Esta tarjeta ofrece información sobre los análisis de sangre a los que tendrá que someterse durante el tratamiento y sobre lo que tendrá que hacer si aparecen efectos adversos.

No tome Esmya si tiene problemas hepáticos.

Informe a su médico si sabe que tiene problemas en su hígado o si tiene alguna duda sobre el estado de su hígado.

¿QUÉ DEBE HACER ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE SU TRATAMIENTO?

Someterse a análisis de sangre de forma regular

Se necesitan análisis de sangre antes de iniciar cada período de tratamiento para determinar si su hígado está funcionando de manera correcta. En función del resultado de estos análisis, el médico decidirá si el tratamiento con Esmya es adecuado para usted.

Durante el tratamiento con Esmya, su médico le realizará análisis de sangre de forma regular para comprobar el funcionamiento de su hígado. Estos análisis tienen que realizarse cada mes, incluyendo algunas semanas después de que finalice un período de tratamiento (ver el calendario a continuación). Estos análisis de sangre informarán al médico sobre el funcionamiento de su hígado y son fundamentales para supervisar su tratamiento.

LA TABLA SIGUIENTE LE AYUDA A HACER UN SEGUIMIENTO DE SUS ANÁLISIS DE SANGRE:

	FECHA
1^{er} ANÁLISIS (antes del inicio del tratamiento)	
Inicio del tratamiento	
2^o ANÁLISIS (4 semanas después del inicio del tratamiento)	
3^{er} ANÁLISIS (8 semanas después del inicio del tratamiento)	
4^o ANÁLISIS (12 semanas después del inicio del tratamiento)	
5^o ANÁLISIS (2-4 semanas después de interrumpir el tratamiento con Esmya)	

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE POSIBLES PROBLEMAS HEPÁTICOS

Interrumpa el tratamiento y póngase en contacto con un médico de forma inmediata si observa cualquiera de los signos o síntomas siguientes:

- fatiga, cansancio intenso
- coloración amarillenta en la piel/los ojos
- oscurecimiento de la orina
- dolor en la parte superior derecha del estómago
- picor
- náuseas (malestar)
- vómitos

El médico debe comprobar el estado de su hígado inmediatamente y decidir si usted puede continuar el tratamiento.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Esmya 5 mg comprimidos acetato de ulipristal

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Esmya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Esmya
3. Cómo tomar Esmya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Esmya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Esmya y para qué se utiliza

Esmya contiene el principio activo acetato de ulipristal. Se utiliza para tratar los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos, que son tumores no cancerosos del útero (matriz). Esmya se utiliza en mujeres adultas (de 18 años de edad en adelante) que no han alcanzado la menopausia.

En algunas mujeres, los miomas uterinos pueden ocasionar hemorragias menstruales abundantes (el llamado “período”) y dolor pélvico (malestar en el vientre), así como crear presión sobre otros órganos.

Este medicamento actúa modificando la actividad de la progesterona, una hormona natural del organismo. Se utiliza bien antes de una intervención quirúrgica de los miomas o para el tratamiento a largo plazo de los miomas con el fin de reducir su tamaño, para detener o reducir el sangrado y para incrementar el recuento de glóbulos rojos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Esmya

Le informamos de que la mayoría de las mujeres no tienen hemorragias menstruales (el período) durante el tratamiento ni durante unas cuantas semanas después.

No tome Esmya

- si es alérgica al acetato de ulipristal o a cualquiera de los demás componentes de Esmya (incluidos en la sección 6).
- si tiene un trastorno hepático subyacente.
- si está embarazada o si está en período de lactancia.
- si tiene hemorragias vaginales no causadas por miomas uterinos.
- si tiene cáncer de útero (matriz), cérvix (cuello del útero), ovario o mama.

Advertencias y precauciones

- Antes de que inicie el tratamiento con Esmya se realizarán análisis de sangre para determinar si su hígado está funcionando de forma correcta. En función del resultado de estos análisis, el médico decidirá si el tratamiento con Esmya es adecuado para usted. Estos análisis se repetirán de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento. Para los períodos de tratamiento adicionales, se comprobará el estado de su hígado una vez antes de cada nuevo período de tratamiento y si usted experimenta cualquiera de los síntomas descritos más adelante. Además, se efectuará un control adicional del estado de su hígado 2-4 semanas después de la interrupción de su tratamiento.
Si durante el tratamiento experimenta cualquier signo relacionado con el hígado, como malestar general (náuseas o vómitos), fatiga, cansancio intenso, ictericia (coloración amarillenta de los ojos o de la piel), oscurecimiento de la orina, picor o dolor en la parte superior del estómago, debe interrumpir el tratamiento y ponerse en contacto con un médico de forma inmediata para que valore su función hepática y decida si puede continuar con el tratamiento.
- Si actualmente está usando anticonceptivos hormonales (por ejemplo, medicamentos para el control de la natalidad) (ver “Toma de Esmya con otros medicamentos”), debe usar un método anticonceptivo alternativo y fiable de tipo barrera (por ejemplo, preservativos) mientras tome Esmya.
- Si padece una enfermedad hepática o renal, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Esmya.
- Si padece asma grave, puede que el tratamiento con Esmya no sea adecuado para usted. Consulte a su médico.

El tratamiento con Esmya suele producir una notable reducción de las hemorragias menstruales, y puede que incluso detenga dichas hemorragias menstruales (el “período”) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. No obstante, si sigue teniendo hemorragias excesivas, informe a su médico. Su ciclo menstrual debería volver a la normalidad dentro de un plazo de 4 semanas posterior al cese del tratamiento con Esmya.

El revestimiento del útero puede engrosarse o cambiar a consecuencia del uso de Esmya. Dichos cambios revierten a la normalidad una vez que se cesa el tratamiento y los ciclos menstruales se reanudan.

Niños y adolescentes

Esmya no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de ulipristal en estos grupos de edad.

Toma de Esmya con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está usando alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden afectar a Esmya o resultar afectados por Esmya:

- Medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, digoxina).
- Medicamentos utilizados en la prevención de apoplejías y de la formación de coágulos sanguíneos (por ejemplo, dabigatrán etexilato).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la epilepsia (por ejemplo, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH (por ejemplo, ritonavir, efavirenz, nevirapina).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas (por ejemplo, rifampicina, telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifabutina).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos (por ejemplo, ketoconazol (excepto el champú), itraconazol).

- Plantas medicinales que contienen hierba de San Juan (hipérico) (*Hypericum perforatum*), utilizado para la depresión o la ansiedad.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión (por ejemplo, nefazodona).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión (por ejemplo, verapamilo).

Es probable que Esmya disminuya la eficacia de algunos anticonceptivos hormonales. Además, es probable que los anticonceptivos hormonales y los progestágenos (por ejemplo, noretindrona o levonorgestrel) disminuyan la eficacia de Esmya. Por lo tanto, no se recomienda usar anticonceptivos hormonales; debe usar un método anticonceptivo fiable de tipo barrera (por ejemplo, preservativos) mientras dure su tratamiento con Esmya.

Toma de Esmya con alimentos y bebidas

Mientras esté tomando Esmya debe evitar beber zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome Esmya si está embarazada. Si toma Esmya mientras está embarazada, el tratamiento podría afectar al embarazo (no se sabe si Esmya podría dañar a su bebé o provocar un aborto). Si se queda embarazada durante el tratamiento con Esmya, debe dejar de tomar Esmya inmediatamente y ponerse en contacto con su médico o farmacéutico.

Es probable que Esmya disminuya la eficacia de algunos anticonceptivos hormonales (ver “Toma de Esmya con otros medicamentos”).

Esmya pasa a la leche materna. Por lo tanto, no dé el pecho a su bebé mientras tome Esmya.

Conducción y uso de máquinas

Esmya puede provocar mareos ligeros (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si experimenta estos síntomas.

3. Cómo tomar Esmya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido de 5 mg al día, durante períodos de tratamiento de hasta 3 meses cada uno. Si le han recetado varios períodos de tratamiento de 3 meses de duración con Esmya, debe iniciar cada período de tratamiento, como pronto, durante la segunda menstruación siguiente a la finalización del período de tratamiento previo.

Debe empezar a tomar Esmya siempre durante la primera semana de su ciclo menstrual.

El comprimido debe tragarse con agua y puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma más Esmya del que debe

La experiencia de que se dispone en relación con la toma de varias dosis de Esmya de una sola vez es limitada. No se han comunicado efectos perjudiciales graves por haber tomado varias dosis de este medicamento de una vez. No obstante, consulte a su médico o farmacéutico si toma más Esmya del que debe.

Si olvidó tomar Esmya

Si usted olvidó tomar una dosis hace menos de 12 horas, tómela en cuanto se acuerde. Si se ha saltado la dosis durante más de 12 horas, ignore el comprimido olvidado y tome un solo comprimido como es habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Esmya

Esmya se debe tomar a diario durante períodos de tratamiento continuos de hasta 3 meses cada uno. Durante cada período de tratamiento, no deje de tomar los comprimidos sin hablar antes con su médico, incluso si se empieza a sentir mejor, puesto que los síntomas pueden reaparecer más tarde.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Esmya y póngase en contacto inmediatamente con un médico si experimenta alguno de los síntomas siguientes:

- hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad respiratoria. Se trata de posibles síntomas de angioedema (frecuencia no conocida).
- náuseas o vómitos, cansancio intenso, ictericia (coloración amarillenta de los ojos o la piel), oscurecimiento de la orina, picor o dolor en la parte superior del estómago. Estos síntomas pueden ser signos de daño hepático (frecuencia no conocida). Ver también la sección 2 Advertencias y precauciones.

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción o ausencia de hemorragias menstruales (amenorrea)
- engrosamiento del revestimiento de la matriz (engrosamiento endometrial)

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- sensación de que todo da vueltas (vértigo)
- dolor de estómago, mareos (náuseas)
- acné
- dolor en músculos y huesos (dolor musculoesquelético)
- bolsa de líquido dentro de los ovarios (quiste ovárico), sensibilidad/dolor en los pechos, dolor en la parte inferior del abdomen (dolor pélvico), sofocos
- cansancio (fatiga)
- aumento de peso

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- alergia al fármaco
- ansiedad.
- cambios en el estado de ánimo.
- mareos.
- sequedad de boca, estreñimiento.
- pérdida de pelo, piel seca, aumento de la sudoración.
- dolor de espalda.
- pérdidas de orina.
- sangrado de la matriz (hemorragias uterinas), exudado vaginal, hemorragias vaginales anómalas.
- malestar en los pechos.
- inflamación debida a la retención de líquidos (edema).
- cansancio muy intenso (astenia).
- observación de un aumento de los niveles de colesterol sanguíneo en los análisis de sangre, observación de un aumento de los niveles de grasas sanguíneas (triglicéridos) en los análisis de sangre.

Efectos adversos **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- hemorragias nasales.

- indigestión, pesadez de estómago.
- ruptura de una bolsa de líquido dentro de los ovarios (ruptura de quiste ovárico)
- inflamación de los pechos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Esmya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blister después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Esmya

- El principio activo es acetato de ulipristal. Cada comprimido contiene 5 mg de acetato de ulipristal.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, talco y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Esmya es un comprimido curvado redondeado, de color blanco o blanquecino, de 7 mm, con el código «ES5» grabado en una cara.

Está disponible en blísters de Al/PVC/PE/PVDC dentro de envases que contienen 28, 30 y 84 comprimidos o en blísters de Al/PVC/PVDC dentro de envases que contienen 28, 30 y 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

Responsable de la fabricación

Cenexi

17 rue de Pontoise

F 95520 Osny

Francia

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest
Hungria

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>