

ESMYA 5 mg.

Tabletas. Modulador de los receptores de progesterona (**Acetato de ulipristal**) CÓDIGO MIPRES: Códigos de Ulipristal: 08367 5 mg, acetato de Ulipristal: 3910.

COMPOSICIÓN: Cada TABLETA contiene acetato de ulipristal 5 mg.

INDICACIONES: El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio, durante un periodo de tratamiento, de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. Tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva que no son candidatas a cirugía. Por máximo 4 ciclos. **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:** El tratamiento con ESMYA debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los miomas uterinos. El tratamiento consta de un comprimido de 5 mg que se debe tomar una vez al día durante periodos de tratamiento de hasta 3 meses de duración cada uno. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Los tratamientos solo deben iniciarse cuando se ha producido la menstruación: — El primer periodo de tratamiento se debe iniciar durante la primera semana de menstruación. — Los periodos de retratamiento deben iniciarse, como pronto, durante la primera semana de la menstruación siguiente a la finalización del periodo 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 con hasta un máximo de 4 periodos de tratamiento intermitentes. Si una paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomar acetato de ulipristal lo antes posible. Si se ha saltado la dosis durante más de 12 horas, la paciente no debe tomar la dosis faltante, sino, simplemente, debe reanudar la pauta de dosificación habitual. 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.

CONTRAINDICACIONES Y/O ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. 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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: 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 periodo de tratamiento, debe realizarse 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. 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 pueden observarse 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 deben confundirse con una hiperplasia endometrial. Además, durante el tratamiento puede producirse 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 periodo sin tratamiento. Si se observa un engrosamiento del endometrio, que persista después del regreso de las menstruaciones durante los periodos sin tratamiento o tras los 3 meses posteriores al cese de los periodos de tratamiento, y/o si se observa un patrón menstrual alterado (ver sección "Patrón menstrual", a continuación), debe realizarse una investigación, 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 debe investigarse y tratarse conforme a la práctica clínica habitual. Ninguno de los periodos 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 continuarse con el tratamiento sin interrupción. Patrón menstrual: Debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente producirá 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 periodo 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), debe investigarse el 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 periodos 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. Daño hepático: Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de daño hepático e insuficiencia hepática. 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 periodos de tratamiento. Para los periodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática una vez antes de cada nuevo periodo 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 debe 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. Síntomas de angiodema (Frecuencia no conocida): Deje de tomar ESMYA y póngase en contacto 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. 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. 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). Pacientes asmáticas: No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

INTERACCIONES: 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. 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_{máx}) 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_{máx} 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_{máx}) 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_{máx} 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. Inductores de la isoenzima CYP3A4: Tras la administración de rifampicina (300 mg dos veces al día durante 9 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{máx}) 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). 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_{máx} media aproximadamente un 65% inferior, un t_{máx} 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 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. 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 GPp, 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.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA: Anticoncepción en mujeres: Es probable que el acetato de ulipristal interactúe 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. Embarazo: El acetato de ulipristal está contraindicado durante el embarazo. 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. Lactancia: Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que el acetato de ulipristal se excreta en la leche. 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. 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.

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. 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 periodos 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 periodos de tratamiento intermitentes, de las que 53 fueron expuestas a ocho periodos de tratamiento intermitentes); en dichos estudios se ha demostrado que el perfil de seguridad es similar al observado con un solo periodo 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).

Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas durante el periodo 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 hepato biliares					Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia**, Piel seca, Hiperhidrosis		Angioderma
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 mamario	Hemorragias uterinas*, Metrorragia, Exudado genital, Malestar mamario	Ruptura de quistes ováricos*, Inflamación mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la 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 periodos de tratamiento repetidos, se observó que la tasa de reacciones adversas global era más baja en los periodos de tratamiento subsiguientes que en el primer periodo 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 periodo 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 imaginación por resonancia magnética (IRM) al final del tratamiento) finalizado el primer periodo de tratamiento de 3 meses de duración. En periodos 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 periodos 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. 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 periodo de tratamiento de 3 meses de duración de los dos estudios clínicos prolongados 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.

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.

PRESENTACIÓN: Caja por 28 comprimidos, Caja por 84 comprimidos

(Reg. San. INVIMA 2023M-0016779-R1).