



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1109

BUENOS AIRES, 02 DE FEBRERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000175-16-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1109

contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 06/12/2016 16:18:38 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-015435-16-0.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la Inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 1109



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ESMYA y nombre/s genérico/s ULIPRISTAL ACETATO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por LABORATORIOS BAGO S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 06/06/2016 16:53:21,

PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 06/06/2016 16:53:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 06/06/2016 16:53:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 06/06/2016 16:53:21 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°..." , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

DISPOSICIÓN N° 1109



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTICULO 5º: Establécese que la firma LABORATORIOS BAGO S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000175-16-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Esmya® **Ulipristal Acetato 5 mg** **Comprimidos**

Industria Húngara
EXPENDIO BAJO RECETA

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 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 Ulipristal Acetato. 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 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 Ulipristal Acetato o a cualquiera de los demás componentes de **Esmya®**.
- Está embarazada o si está en período de lactancia.
- Tiene hemorragias vaginales no causadas por miomas uterinos.

- Tiene cáncer de útero (matriz), cuello del útero, ovario o mama.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado antes o durante el tratamiento con Esmya®

- Si actualmente está usando anticonceptivos hormonales 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 antes de tomar **Esmya®**.
- Si padece asma grave, puede que el tratamiento con **Esmya®** no sea adecuado para usted.

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. La mayoría de las mujeres no tienen hemorragias menstruales (el "período") durante el tratamiento ni durante unas cuantas semanas después. 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

No debe utilizarse para el tratamiento de niñas y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Esmya® con otros medicamentos

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

Informe a su médico 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 accidentes cerebrovasculares y de la formación de coágulos sanguíneos (por ejemplo, dabigatrán etexilato).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de epilepsia (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (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 jugo de pomelo.

Embarazo y lactancia

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 queda embarazada durante el tratamiento con **Esmya**[®], debe dejar de tomar **Esmya**[®] inmediatamente y ponerse en contacto con su médico.

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 amamante a su bebé mientras tome **Esmya**[®].

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Esmya[®] puede provocar mareos ligeros. No conduzca vehículos 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.

La dosis recomendada es un comprimido de **Esmya**[®] 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, no antes de 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 debiera

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.

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Esmya**[®] contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar Esmya[®]

Si usted olvidó de 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.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Efectos adversos muy frecuentes (que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Reducción o ausencia de hemorragias menstruales (amenorrea).

- Engrosamiento del revestimiento de la matriz (engrosamiento endometrial).

Efectos adversos frecuentes (que afectan hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza.

- Sensación de que todo da vueltas (vértigo).

- Dolor de estómago, 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 (que afectan hasta 1 de cada 100 pacientes):

- 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 (que afectan hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- Hemorragias nasales.

- Indigestión, pesadez de estómago.

- Ruptura de una bolsa de líquido dentro de los ovarios (ruptura de quiste ovárico).

- Inflamación de los pechos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE ESMYA®

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar el producto a una temperatura no mayor a 30 °C. Mantener en su envase original.

Mantenga **Esmya®** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de **Esmya®**

El principio activo es Ulipristal Acetato.

Cada Comprimido contiene 5 mg de Ulipristal Acetato. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina; Manitol; Croscarmelosa Sódica; Talco; Estearato de Magnesio.

Aspecto de **Esmya®** y contenido del envase

Los Comprimidos de **Esmya**[®] son biconvexos redondeados, de color blanco o blanquecino, de 7 mm, con el código «ES5» grabado en una cara y se presentan en envases conteniendo 28 y 84 Comprimidos.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ESMYA**[®] DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Noticar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado por:

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

 **GEDEON RICHTER**

Importado, comercializado y distribuido por:

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



APELLA Juan Manuel



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

Esmya®

Ulipristal Acetato 5 mg
Comprimidos

Industria Húngara
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Ulipristal Acetato 5 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Manitol; Croscarmelosa Sódica; Talco; Estearato de Magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Modulador selectivo de los receptores de la progesterona. Código ATC: G03XB02.

INDICACIONES

El Ulipristal Acetato está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

El Ulipristal Acetato también está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

El Ulipristal Acetato 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.

Miomas

El Ulipristal Acetato ejerce una acción directa sobre los miomas; reduce su tamaño mediante la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis.

Endometrio

El Ulipristal Acetato ejerce un efecto directo sobre el 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 cesa el tratamiento. Si se detiene el tratamiento con Ulipristal Acetato, por lo general los ciclos menstruales se reanudan dentro de un plazo de 4 semanas.

La acción directa del endometrio provoca cambios específicos de clase en las características histológicas, a los que se denomina "cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de progesterona" (PAEC según su sigla 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 Ulipristal Acetato. 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 Ulipristal Acetato, 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 Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato 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 los pacientes y son similares a los niveles de las pacientes que recibieron placebo.

El Ulipristal Acetato no afecta los niveles séricos de TSH, ACTH ni prolactina.

Eficacia y seguridad clínica

Uso prequirúrgico

En dos estudios de fase 3, doble ciego, aleatorizados y de 13 semanas de duración, en lo 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 Ulipristal Acetato 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, según su sigla 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 Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato se produjo una mayor reducción del tamaño de los miomas, como se valoró mediante imágenes de resonancia magnética (IRM).

En el estudio 2, la reducción en las hemorragias menstruales fue comparable en las pacientes tratadas con Ulipristal Acetato y las tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprorelina). La mayoría de las pacientes tratadas con Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato; 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	Ulipristal Acetato 5 mg/día N = 95	Ulipristal Acetato 10 mg/día N = 94	Leuprore- lina 3,75 mg / mes N = 93	Ulipristal Acetato 5 mg/día N = 93	Ulipristal Acetato 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 (17,8 %)	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 ultrasonido la variación en el volumen de los tres miomas más grandes. Las cifras en negrita indican que hubo diferencias significativas en las comparaciones realizadas entre el Ulipristal Acetato y el control. Dichas diferencias fueron siempre a favor del Ulipristal Acetato.

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

Uso repetido intermitente

Se evaluó la eficacia de periodos de tratamiento repetido con dosis fijas de Ulipristal Acetato 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 periodos 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 Ulipristal Acetato 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 en estudio clínico doble ciego, aleatorizado, en el que se evaluó Ulipristal Acetato 5 ó 10 mg.

En dichos estudios 3 y 4 se demostró la eficacia del Ulipristal Acetato 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 dos veces)			Tras el período de tratamiento 4 (3 meses de tratamiento cuatro veces)		
	Estudio 3 (a)	Estudio 4		Estudio 3	Estudio 4	
	10 mg/día	5 mg/día	10 mg/día	10 mg/ día	5 mg/día	10 mg/día
Pacientes que iniciaron el tratamiento en el período 2 ó 4	N = 132	N = 213	N = 207	N = 107	N = 178	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 = 199 175 (87,9 %)	N = 191 168 (88,0 %)	No aplicable	N = 202 148 (73,3 %)	N = 192 144 (75,0 %)
Variación mediana en el volumen de los miomas desde el inicio	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72 %	-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.

Resultados en endometrio

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. 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).

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 5 ó 10 mg, el Ulipristal Acetato se absorbe rápidamente, alcanzando una concentración plasmática máxima (C_{máx}) 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 área bajo la curva ABC(0-inf) de $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml y $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml, respectivamente. El Ulipristal Acetato es transformado rápidamente en un metabolito farmacológicamente activo con una C_{máx} 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 una ABC(0-inf) de $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml y $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml, respectivamente.

La administración de 30 mg (en comprimido) de Ulipristal Acetato con un desayuno rico en grasas dio lugar a una C_{máx} media aproximadamente un 45 % inferior, un tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{máx}) diferido (de una mediana de 0,75 horas a 3 horas) y un ABC(0-inf) media un 25 % mayor que cuando se administró en ayunas. Los resultados obtenidos por 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 Ulipristal Acetato.

Distribución

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

Biotransformación

El Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato 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

Ulipristal Acetato altere el aclaramiento de los medicamentos que son metabolizadas por dichas enzimas.

Los datos obtenidos con estudios in vitro indican que el Ulipristal Acetato y su metabolito activo no son sustratos de la glicoproteína P (GP-p) ABCB1.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato, provocando una mayor exposición al fármaco (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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 antiprogesterona 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 Ulipristal Acetato tiene efectos embriofetales en ratas, conejos (en dosis repetidas superiores a 1 mg/kg), cobayos y monos. Se desconoce la seguridad para el embrión humano. No se observó 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 Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato no es un carcinógeno.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

- Un comprimido de **Esmya**[®] una vez al día durante períodos de tratamiento de hasta 3 meses de duración 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.

- Los siguientes períodos de tratamiento deben iniciarse, como pronto, durante la primera semana de la 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 Ulipristal Acetato lo antes posible.

Si se ha salteado 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 Ulipristal Acetato en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "Farmacocinética").

Insuficiencia hepática

No se recomienda realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar Ulipristal Acetato en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "Farmacocinética").

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Modo de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El Ulipristal Acetato sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar 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 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de Ulipristal Acetato desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Cambios en el endometrio

El Ulipristal Acetato ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio: en las pacientes tratadas con Ulipristal Acetato se pueden observar cambios en las características histológicas del endometrio. Estos cambios (PAEC) revierten tras el cese de tratamiento y no se deben confundir con una hiperplasia endometrial (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "Acción farmacológica").

Además, 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 "Patrón Menstrual"), se debe realizar una investigación, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de descartar otras afecciones (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 investigar 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 Ulipristal Acetato habitualmente produce 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 investigar 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 períodos de tratamiento intermitentes.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de Ulipristal Acetato. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar Ulipristal Acetato en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia terapéutica con el Ulipristal Acetato en pacientes con insuficiencia hepática. Se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación de Ulipristal Acetato, provocando una mayor exposición al fármaco (ver "Farmacocinética"). Este hecho no se considera clínicamente relevante en las pacientes con alteración leve de la función hepática. Sin embargo, no se recomienda utilizar Ulipristal Acetato en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Uso de otros medicamentos

No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, eritromicina, jugo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina claritromicina) de la CYP3A4 y Ulipristal Acetato (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

No se recomienda el uso simultáneo de Ulipristal Acetato y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo: rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína,

fofenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir) (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Pacientes asmáticas

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Possibilidad de que otros medicamentos afecten el Ulipristal Acetato

Anticonceptivos hormonales

El Ulipristal Acetato tiene una estructura tipo esteroide y actúa como modulador selectivo de receptor de la progesterona, ejerciendo efectos predominantes inhibidores sobre dicho receptor. Por eso, probablemente los anticonceptivos hormonales y los progestágenos reduzcan la eficacia del Ulipristal Acetato, por acción competitiva sobre el receptor de la progesterona. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").

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 enzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (ABC) del Ulipristal Acetato se multiplicaron por 1,2 y por 2,9 respectivamente; el ABC del metabolismo activo del Ulipristal Acetato se multiplicó por 1,5, mientras que la C_{máx} del metabolismo activo se redujo (por 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 (ABC) del Ulipristal Acetato se multiplicaron por 3 y por 5,9 respectivamente; el ABC del metabolito del Ulipristal Acetato se multiplicó por 2,4 mientras que la C_{máx} del metabolito se redujo (por 0,53).

No se considera necesario realizar ningún ajuste a la dosis para la administración de Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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 isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la C_{máx} y el ABC del Ulipristal Acetato y de su metabolito activo se redujeron notablemente (en un 90 % o más), y la vida media del Ulipristal Acetato se redujo 2,2 veces, lo que se corresponde con una reducción aproximada equivalente a una división por 10 de la exposición al Ulipristal Acetato. No se recomienda el uso simultáneo de Ulipristal Acetato y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Medicamentos que afectan al pH gástrico

La administración de Ulipristal Acetato (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 ABC 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 Ulipristal Acetato.

Posibilidad de que el Ulipristal Acetato afecte a otros medicamentos

Anticonceptivos hormonales

El Ulipristal Acetato 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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Durante los 12 días siguientes al cese del tratamiento con Ulipristal Acetato, 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 Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato (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 Ulipristal Acetato 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

Anticonceptivos en mujeres

Es probable que el Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Fertilidad

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

Embarazo

El Ulipristal Acetato está contraindicado durante el embarazo (ver “CONTRAINDICACIONES”).

No hay datos o éstos son limitados, relativos al uso de Ulipristal Acetato en mujeres embarazadas. Aunque no se observaron efectos teratogénicos, los datos en animales son insuficientes en términos de toxicidad reproductiva (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Lactancia

Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que el Ulipristal Acetato se excreta en la leche (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). El Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato está contraindicado durante la lactancia (ver “CONTRAINDICACIONES” y “Farmacocinética”).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad del Ulipristal Acetato en 1053 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg ó 10 mg de Ulipristal Acetato 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 "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). 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 Ulipristal Acetato en dos estudios de fase III (incluidas 457 mujeres expuestas a cuatro 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.

En base a 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), 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
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Trastornos emocionales	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea*	Mareos	
Trastornos del oído y de laberinto		Vértigo		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Náuseas	Sequedad de boca Estreñimiento	Dispepsia Flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia** Piel seca Hiperhidrosis	
Trastornos músculo - esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor músculo esquelético	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 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 Ulipristal Acetato 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 (PAEC) 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 Ulipristal Acetato (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "Acción farmacológica").

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 Ulipristal Acetato, y del 60,4 % (39,6 % de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con leuporelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0 % con Ulipristal Acetato 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 Ulipristal Acetato fue del 5,3 % y del 5,8 % respectivamente.

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 Ulipristal Acetato o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con Ulipristal Acetato.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis por Ulipristal Acetato 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.

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Esmya®** contacte a su médico, concorra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

↑

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 y 84 Comprimidos biconvexos redondeados, de color blanco o blanquecino, de 7 mm, con el código «ES5» grabado en una cara.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO ESMYA® DEBER SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Elaborado por:

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

 GEDEON RICHTER

Importado, comercializado y distribuido por:

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



APELLA Juan Manuel



Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Esmya®
Ulipristal Acetato 5 mg


 **GEDEON RICHTER**

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento

1



firma
Digital

APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

Esmya®
Ulipristal Acetato 5 mg
Comprimidos

Industria Húngara
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Ulipristal Acetato 5 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Manitol; Croscarmelosa Sódica; Talco; Estearato de Magnesio.

Contenido: 28 Comprimidos

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

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

 **GEDEON RICHTER**

Importado, comercializado y distribuido por:

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

Lote Nro:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 84 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

1



Firma
Digital

APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2 de febrero de 2017

DISPOSICIÓN N° 1109
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58284

TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000175-16-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ULIPRISTAL ACETATO 5 mg - COMPRIMIDO

645213



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballeros 2191

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869

1

Buenos Aires, 02 DE FEBRERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 1109

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58284

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: LABORATORIOS BAGO S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6202

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ESMYA

Nombre Genérico (IFA/s): ULIPRISTAL ACETATO

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ULIPRISTAL ACETATO 5 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 93,5 mg NÚCLEO 1
MANITOL 43,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 2,5 mg NÚCLEO 1
TALCO 4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC - BLISTER ALU/PVC-PE-PVDC

Contenido por envase primario: 14 COMPRIMIDOS/BLISTER

28 COMPRIMIDOS/BLISTER

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 84 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 28, 84

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G03XB02

Acción terapéutica: HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL,

Tel. (+54-11) 4340-0500 • <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: El Ulipristal Acetato está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. El Ulipristal Acetato también está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GEDEON RICHTER PLC	GYÓMROI ÚT 19-21, 1103 BUDAPEST, HUNGRIA		HUNGRIA (REPUBLICA DE HUNGRIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GEDEON RICHTER PLC.	GYÓMROI ÚT 19-21, 1103 BUDAPEST, HUNGRIA		HUNGRIA (REPUBLICA DE HUNGRIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GEDEON RICHTER PLC.	GYÓMROI ÚT 19-21, 1103 BUDAPEST, HUNGRIA		HUNGRIA (REPUBLICA DE HUNGRIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGÓ S.A.	2756/14,8126/14	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caberos 2161
 (C1264AD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

País de elaboración: HUNGRÍA (REPÚBLICA DE HUNGRÍA)

País de origen: HUNGRÍA (REPÚBLICA DE HUNGRÍA)

País de procedencia del producto: HUNGRÍA (REPÚBLICA DE HUNGRÍA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000175-16-1


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA