

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Esmya 5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de acetato de ulipristal.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco a esbranquiçado redondo, biconvexo de 7 mm gravado com “ES5” numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O acetato de ulipristal é indicado para tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas que ainda não atingiram a menopausa quando as opções de embolização dos miomas uterinos e/ou tratamento cirúrgico não são adequadas ou falharam.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Esmya deve ser iniciado e monitorizado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de miomas uterinos.

Posologia

O tratamento consiste na administração de um comprimido de 5 mg uma vez por dia para períodos de tratamento de até 3 meses cada. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Os tratamentos só devem iniciar-se quando a menstruação tiver ocorrido:

- o primeiro ciclo de tratamento deve iniciar durante a primeira semana de menstruação.

- os seguintes ciclos devem iniciar-se o mais cedo possível durante a primeira semana da segunda menstruação após a conclusão do ciclo de tratamento anterior.

O médico assistente deve explicar à doente a necessidade dos intervalos sem tratamento.

O tratamento intermitente repetido foi estudado até quatro ciclos intermitentes.

Se a doente se esquecer de tomar uma dose, a doente deve tomar o acetato de ulipristal assim que possível. Se a dose foi esquecida há mais de 12 horas, a doente não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o horário de dosagem habitual.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é recomendado o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Na ausência de estudos específicos, o acetato de ulipristal não é recomendado em doentes com compromisso renal grave a não ser que a doente seja acompanhada de perto (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante do acetato de ulipristal na população pediátrica. A segurança e eficácia do acetato de ulipristal foram apenas estabelecidas em mulheres com 18 anos ou mais.

Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos com água.

4.3 Contraindicações

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

Hemorragia genital de etiologia desconhecida ou por motivos que não sejam miomas uterinos.

Cancro do útero, do colo do útero, dos ovários ou da mama.

Afeção hepática subjacente.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O acetato de ulipristal deve ser prescrito apenas após um diagnóstico cuidadoso. Antes do tratamento deve ser excluída a possibilidade de gravidez. Se se suspeitar de gravidez antes de iniciar um novo ciclo de tratamento, deve ser feito um teste de gravidez.

Contraceção

Não é recomendada a utilização concomitante de pílulas apenas de progestagénios, um dispositivo intrauterino libertador de progestagénio ou pílulas contraceptivas orais combinadas (ver secção 4.5). Embora a maior parte das mulheres que tomam uma dose terapêutica de acetato de ulipristal apresente anovulação, recomenda-se um método contraceptivo não hormonal durante o tratamento.

Alterações do endométrio

O acetato de ulipristal tem uma ação farmacodinâmica específica no endométrio:

Podem ser observadas alterações na histologia do endométrio em doentes tratadas com acetato de ulipristal. Estas alterações são reversíveis após terminar o tratamento.

Estas alterações histológicas são denominadas “Alterações do endométrio associadas ao modulador do recetor da progesterona” (PAEC) e não devem ser confundidas com hiperplasia do endométrio (ver secções 4.8 e 5.1).

Adicionalmente, com o tratamento, pode ocorrer o aumento reversível da espessura do endométrio.

No caso de tratamento intermitente repetido, é recomendada a monitorização periódica do endométrio. Isto inclui a realização de uma ecografia anual após o regresso da menstruação durante o período sem tratamento.

Se persistir espessamento do endométrio após o regresso das menstruações durante os ciclos sem tratamento ou mais de três meses após a interrupção do tratamento e/ou for observado um padrão de alteração do ciclo menstrual (ver secção ‘Padrão do ciclo menstrual’ abaixo), devem ser realizados exames complementares, incluindo biopsia do endométrio para excluir outras patologias subjacentes, incluindo cancro do endométrio.

No caso de hiperplasia (sem atipia), é recomendada a monitorização segundo as práticas clínicas habituais (por ex., controlo de acompanhamento 3 meses depois). No caso de hiperplasia atípica, deve proceder-se à investigação e controlo segundo as práticas clínicas habituais.

Os ciclos de tratamento não devem, cada um, exceder 3 meses, uma vez que o risco de um impacto adverso no endométrio é desconhecido se o tratamento for continuado sem interrupção.

Padrão do ciclo menstrual

As doentes devem ser informadas de que o tratamento com acetato de ulipristal leva, normalmente, a uma redução significativa da perda de sangue menstrual ou a amenorreia nos primeiros 10 dias de tratamento. Caso persista a hemorragia excessiva, as doentes devem informar o seu médico. Os ciclos menstruais regressam normalmente dentro de 4 semanas após o final de cada tratamento.

Se, durante o tratamento intermitente repetido, após a redução inicial do ciclo menstrual ou amenorreia, ocorrer um padrão do ciclo menstrual alterado persistente ou inesperado como, por

exemplo, hemorragia intermenstrual, deve ser realizada investigação do endométrio, incluindo biópsia do endométrio, para excluir outras condições subjacentes, incluindo cancro do endométrio.

O tratamento intermitente repetido foi estudado até quatro ciclos de tratamento intermitentes.

Compromisso renal

Não se espera que o compromisso renal altere de forma significativa a eliminação do acetato de ulipristal. Na ausência de estudos específicos, o acetato de ulipristal não é recomendado para doentes com compromisso renal grave a não ser que a doente seja acompanhada de perto (ver secção 4.2).

Lesão hepática

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificados casos de lesão hepática e insuficiência hepática, alguns dos quais necessitaram de transplante hepático (ver secção 4.3). Têm de ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento. O tratamento não pode ser iniciado se as transaminases (alanina transaminase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST)) excederem 2 x LSN (isoladas ou em associação com bilirrubina >2 x LSN).

Durante o tratamento, têm de ser realizados testes de função hepática, mensalmente, durante os dois primeiros ciclos de tratamento. Nos ciclos de tratamento seguintes, a função hepática deve ser testada uma vez antes do início de cada novo ciclo de tratamento e quando clinicamente indicado. Se, durante o tratamento, uma doente mostrar sinais ou sintomas compatíveis com lesão hepática (fadiga, astenia, náuseas, vómitos, dor no hipocôndrio direito, anorexia, icterícia), o tratamento deve ser interrompido e a doente deve ser imediatamente avaliada e realizados testes de função hepática.

As doentes que durante o tratamento desenvolvam níveis de transaminases (ALT ou AST) > 3 vezes o limite superior de normalidade devem interromper o tratamento e ser atentamente monitorizadas.

Adicionalmente, deve realizar-se um teste de função hepática 2-4 semanas após a interrupção do tratamento.

Tratamentos concomitantes

Não é recomendada a coadministração de inibidores moderados (por ex., eritromicina, sumo de toranja, verapamilo) ou potentes (por ex., cetoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina) do CYP3A4 e acetato de ulipristal (ver secção 4.5).

Não é recomendada a utilização concomitante do acetato de ulipristal e indutores potentes do CYP3A4 (por ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipericão (Erva de S. João), efavirenz, nevirapina, utilização a longo prazo de ritonavir) (ver secção 4.5).

Doentes asmáticas

Não é recomendada a utilização em mulheres com asma grave não controlada com glucocorticoides orais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos potenciais de outros medicamentos sobre o acetato de ulipristal:

Contraceptivos hormonais

O acetato de ulipristal tem uma estrutura esteroide e atua como modulador seletivo do recetor de progesterona com efeitos inibidores predominantemente sobre o recetor de progesterona. Assim, é provável que os progestagénios e os contraceptivos hormonais reduzam a eficácia do acetato de ulipristal por uma ação competitiva no recetor de progesterona. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante de medicamentos que contenham progestagénio (ver secções 4.4 e 4.6).

Inibidores do CYP3A4

Na sequência da administração do propinato de eritromicina, inibidor moderado do CYP3A4 (500 mg duas vezes por dia durante 9 dias) a voluntárias saudáveis, a C_{max} e a AUC do acetato de ulipristal aumentaram 1,2 e 2,9 vezes, respetivamente; a AUC do metabolito ativo do acetato de ulipristal aumentou 1,5 vezes enquanto a C_{max} do metabolito ativo diminuiu (alteração de 0,52 vezes).

Na sequência da administração do inibidor potente do CYP3A4 cetoconazol (400 mg uma vez por dia durante 7 dias) a voluntárias saudáveis, a C_{max} e a AUC do acetato de ulipristal aumentaram 2 e 5,9 vezes, respetivamente; a AUC do metabolito ativo do acetato de ulipristal aumentou 2,4 vezes enquanto a C_{max} do metabolito ativo diminuiu (alteração de 0,53 vezes).

Não é considerado necessário nenhum ajuste da dose para administração do acetato de ulipristal a doentes que recebam inibidores ligeiros do CYP3A4 concomitantes. Não é recomendada a coadministração de inibidores moderados ou potentes do CYP3A4 e acetato de ulipristal (ver secção 4.4).

Indutores do CYP3A4

A administração do indutor potente do CYP3A4 rifampicina (300 mg duas vezes por dia durante 9 dias) a voluntárias saudáveis diminuiu marcadamente a C_{max} e a AUC do acetato de ulipristal e do seu metabolito ativo em 90% ou mais e diminuiu a semivida do acetato de ulipristal em 2,2 vezes, correspondendo a uma diminuição de aproximadamente 10 vezes da exposição ao acetato de ulipristal. Não é recomendada a utilização concomitante do acetato de ulipristal e indutores potentes do CYP3A4 (por ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipericão, efavirenz, nevirapina, utilização a longo prazo de ritonavir) (ver secção 4.4).

Medicamentos que afetam o pH gástrico

A administração do acetato de ulipristal (comprimido de 10 mg) juntamente com o inibidor da bomba de prótons esomeprazol (20 mg por dia, durante 6 dias) resultou aproximadamente numa C_{max} média 65% mais baixa, num t_{max} atrasado (de uma mediana de 0,75 horas para 1 hora) e numa AUC média 13% mais elevada. Não se espera que este efeito dos medicamentos que aumenta o pH gástrico tenha relevância clínica para a administração diária dos comprimidos de acetato de ulipristal.

Efeitos potenciais do acetato de ulipristal sobre outros medicamentos:

Contraceptivos hormonais

O acetato de ulipristal pode interferir com a ação dos medicamentos contraceptivos hormonais (apenas progestagénio, dispositivos libertadores de progestagénio ou comprimidos contraceptivos orais combinados) e o progestagénio administrado por outros motivos. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante de medicamentos que contenham progestagénio (ver secções 4.4 e 4.6). Os medicamentos que contenham progestagénio não devem ser tomados no prazo de 12 dias após o término do tratamento com acetato de ulipristal.

Substratos da P-gp

Os dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal pode ser um inibidor da P-gp em concentrações clinicamente relevantes na parede gastrointestinal durante a absorção. A administração simultânea do acetato de ulipristal e de um substrato da P-gp ainda não foi estudada e uma interação não pode ser excluída. Os resultados *in vivo* mostram que o acetato de ulipristal (administrado como um único comprimido de 10 mg) 1,5 horas antes da administração do substrato da P-gp fexofenadina (60 mg) não tem efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da fexofenadina. Assim, recomenda-se que a coadministração do acetato de ulipristal e dos substratos da P-gp (por ex., dabigatranato etexilato, digoxina, fexofenadina) deve ser afastada no tempo, pelo menos, 1,5 horas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção feminina

É provável que o acetato de ulipristal possa interagir de modo negativo com as pílulas apenas de progestagénio, dispositivos libertadores de progestagénio ou pílulas contraceptivas orais combinadas, por conseguinte, não é recomendada a utilização concomitante. Embora a maior parte das mulheres que tomam uma dose terapêutica de acetato de ulipristal apresente anovulação, recomenda-se um método contraceptivo não hormonal durante o tratamento (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

O acetato de ulipristal é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

A quantidade de dados sobre a utilização do acetato de ulipristal em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Embora não tenha sido observado qualquer potencial teratogénico, os dados de estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção do acetato de ulipristal no leite animal (para mais pormenores ver secção 5.3). O acetato de ulipristal é excretado no leite humano. O efeito nos recém-nascidos/lactentes ainda não foi estudado. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O acetato de ulipristal é contraindicado durante a amamentação (ver secções 4.3 e 5.2).

Fertilidade

A maior parte das mulheres que toma uma dose terapêutica de acetato de ulipristal apresenta anovulação, todavia, o nível de fertilidade enquanto se tomam várias doses de acetato de ulipristal não foi estudado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de acetato de ulipristal sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas poderão ser reduzidos, uma vez que têm sido observadas tonturas ligeiras após a administração de acetato de ulipristal.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do acetato de ulipristal foi avaliada em 1.053 mulheres com miomas uterinos tratadas com 5 mg ou 10 mg de acetato de ulipristal durante estudos da Fase III. A descoberta mais frequente em ensaios clínicos foi amenorreia (79,2%), que é considerada um resultado desejável para as doentes (ver secção 4.4).

A reação adversa mais frequente foi afrontamentos. A grande maioria das reações adversas foi ligeira a moderada (95,0%), não levou à descontinuação do medicamento (98,0%) e resolveu-se espontaneamente.

Entre estas 1.053 mulheres, a segurança dos ciclos de tratamento intermitentes repetidos (cada um limitado a 3 meses) foi avaliada em 551 mulheres com miomas uterinos tratadas com 5 ou 10 mg de acetato de ulipristal em dois estudos de fase III (incluindo 446 mulheres expostas a quatro ciclos de tratamento intermitentes, das quais 53 foram expostas a oito ciclos de tratamento intermitentes) e demonstrou um perfil de segurança semelhante àquele observado durante um ciclo de tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

Com base em dados partilhados de quatro estudos da fase III em doentes com miomas uterinos tratadas durante 3 meses, foram notificadas as seguintes reações adversas. As reações adversas abaixo apresentadas são classificadas de acordo com a frequência e a classe de sistema de órgãos.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$)

Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas durante o ciclo de tratamento 1				Frequência desconhecida
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao fármaco*		
Perturbações do foro psiquiátrico			Ansiedade Perturbação emocional		
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia*	Tonturas		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Epistaxe	
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal Náuseas	Boca seca Obstipação	Dispepsia Flatulência	
Afeções hepatobiliares					Insuficiência hepática*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne	Alopecia** Xerose cutânea Hiperidrose		Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética	Dorsalgia		
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia Espessamento do endométrio*	Afrontamentos* Dores pélvicas Quisto ovárico* Hipersensibilidade dolorosa da mama/ dor mamária	Hemorragia uterina* Metrorragia Descarga genital Mal-estar mamário	Rutura de quisto do ovário Tumefação mamária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Edema Astenia		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Aumento do colesterol no sangue Aumento dos triglicéridos no sangue		

e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

* ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”

** O termo literal “queda de cabelo ligeira” foi codificado com o termo “alopecia”

Quando se comparam ciclos de tratamento repetidos, a taxa global de reações adversas era menos frequente nos ciclos de tratamento subsequentes do que durante o primeiro e cada reação adversa foi menos frequente ou manteve a mesma categoria de frequência (exceto a dispepsia, que foi classificada como pouco frequente no ciclo de tratamento 3 com base na ocorrência em uma doente).

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiência hepática

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificados casos de insuficiência hepática. Num pequeno número destes casos, foi necessário transplante hepático. A frequência da ocorrência de insuficiência hepática e fatores de risco dos doentes é desconhecida.

Espessamento do endométrio

Em 10-15% das doentes foi observado espessamento do endométrio (> 16 mm por ecografia ou IRM no final do tratamento) com o acetato de ulipristal no final do primeiro ciclo de tratamento de 3 meses. Em ciclos de tratamento subsequentes, a espessura do endométrio foi observada com menos frequência (4,9% e 3,5% das doentes no final do segundo e do quarto ciclos de tratamento, respetivamente). A espessura do endométrio inverte-se quando o tratamento é interrompido e o ciclo menstrual recomeça.

Para além disto, as alterações reversíveis do endométrio são denominadas “Alterações do endométrio associadas ao modulador do recetor da progesterona” (PAEC) e são diferentes da hiperplasia do endométrio. Se forem enviadas amostras de biopsia do endométrio ou histerectomia para histologia, o patologista deverá ser informado de que a doente tem estado a tomar acetato de ulipristal (ver secções 4.4 e 5.1).

Afrontamentos

Foram notificados afrontamentos por 8,1% das doentes, mas as taxas variam nos vários estudos. No estudo controlado por comparador ativo, as taxas eram de 24% (10,5% moderado ou grave) para o acetato de ulipristal e 60,4% (39,6% moderado ou grave) para doentes tratadas com leuprorelina. No estudo controlado por placebo, a taxa de afrontamentos foi de 1,0% para o acetato de ulipristal e 0% para o placebo. No primeiro ciclo de tratamento de 3 meses dos dois ensaios de fase III a longo prazo, a frequência foi de 5,3% e 5,8% para o acetato de ulipristal, respetivamente.

Hipersensibilidade ao fármaco

Foram notificados sintomas de hipersensibilidade ao fármaco como, por exemplo, edema generalizado, prurido, erupção cutânea, edema da face ou urticária por 0,4% das doentes nos ensaios de fase III.

Dor de cabeça

Foi notificada dor de cabeça ligeira ou moderada em 5,8% das doentes.

Quisto do ovário

Foram observados quistos do ovário funcionais durante e após o tratamento em 1,0% das doentes e na maioria dos casos desapareceram espontaneamente após algumas semanas.

Hemorragia uterina

As doentes com fortes hemorragias menstruais devido aos miomas uterinos correm o risco de hemorragia excessiva, o que pode exigir intervenção cirúrgica. Foram notificados alguns casos durante o tratamento com acetato de ulipristal ou no prazo de 2–3 meses após o tratamento com acetato de ulipristal ter sido interrompido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com acetato de ulipristal é limitada. Foram administradas doses únicas até 200 mg e doses diárias de 50 mg durante dez dias seguidos a um número limitado de indivíduos, não tendo sido notificadas reações adversas graves ou fatais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, moduladores do recetor da progesterona. Código ATC: G03XB02.

O acetato de ulipristal é um modulador seletivo sintético, oralmente ativo, do recetor da progesterona caracterizado por um efeito antagonista parcial na progesterona específica do tecido.

Mecanismo de ação

O acetato de ulipristal exerce um efeito direto no endométrio.

O acetato de ulipristal exerce uma ação direta sobre os miomas reduzindo o seu tamanho através da inibição da proliferação das células e da indução de apoptose.

Efeitos farmacodinâmicos

Endométrio

Quando a administração diária de uma dose de 5 mg é iniciada durante um ciclo menstrual, a maior parte das mulheres (incluindo doentes com mioma) concluirá a sua primeira menstruação, mas não irá voltar a menstruar até o tratamento ser interrompido. Quando o tratamento com o acetato de ulipristal for interrompido, os ciclos menstruais retomam, geralmente, dentro de 4 semanas.

A ação direta no endométrio resulta em alterações específicas da classe em termos histológicos, alterações do endométrio associadas ao modulador recetor da progesterona (PAEC). Tipicamente, a aparência histológica é um epitélio inativo e com fraca proliferação associado a assimetria do estroma e do crescimento epitelial que resulta em proeminentes glândulas dilatadas com quistos com efeitos epiteliais de estrogénio introduzido (mitóticos) e progestina (secretórios). Tal padrão foi observado em aproximadamente 60% das doentes tratadas com acetato de ulipristal durante 3 meses. Essas alterações são reversíveis após o término do tratamento. Essas alterações não devem ser confundidas com hiperplasia do endométrio.

Cerca de 5% das doentes em idade reprodutiva que experienciam fortes hemorragias menstruais têm uma espessura do endométrio superior a 16 mm. Em cerca de 10–15% das doentes tratadas com acetato de ulipristal o endométrio pode aumentar de espessura (> 16 mm) durante o primeiro ciclo de tratamento de 3 meses. Em caso de ciclos de tratamento repetidos, a espessura do endométrio foi menos frequentemente observada (4,9% das doentes após o segundo ciclo de tratamento e 3,5% após o quarto ciclo de tratamento). Este aumento de espessura desaparece após o tratamento ser descontinuado e a menstruação ocorrer. Se a espessura do endométrio persistir após voltar a menstruação durante os períodos sem tratamento ou mais de 3 meses após o final do tratamento, isto pode ter de ser investigado através dos procedimentos clínicos habituais para excluir outras patologias subjacentes.

Hipófise

Uma dose diária de acetato de ulipristal de 5 mg inibe a ovulação na maioria das doentes, conforme indicado pelos níveis de progesterona mantidos em cerca de 0,3 ng/ml.

Uma dose diária de acetato de ulipristal de 5 mg suprime parcialmente os níveis da FSH, mas os níveis de estradiol no soro são mantidos no intervalo folicular médio na maioria das doentes e são semelhantes aos níveis das doentes que receberam placebo.

O acetato de ulipristal não afeta os níveis no soro de TSH, ACTH ou prolactina.

Eficácia e segurança clínicas

Utilização pré-operatória:

A eficácia das doses fixas do acetato de ulipristal a 5 mg e a 10 mg uma vez por dia foi avaliada em dois estudos de Fase 3 aleatorizados, em dupla ocultação, de 13 semanas que recrutaram doentes com fortes hemorragias menstruais associadas a miomas uterinos. O Estudo 1 foi de dupla ocultação, controlado por placebo. As doentes deste estudo tinham de ser anémicas no início do estudo (Hb < 10,2 g/dl) e todas as doentes tomaram ferro 80 mg Fe⁺⁺ por via oral para além do medicamento do estudo. O Estudo 2 continha o comparador ativo, leuprorelina 3,75 mg, ministrado uma vez por mês por injeção intramuscular. No Estudo 2, foi utilizado um método duplo simulado para manter a ocultação. Em ambos os estudos a perda de sangue menstrual foi avaliada utilizando cartas de registo visual da perda menstrual (*pictorial bleeding assessment chart* [PBAC]). Uma PBAC >100 nos primeiros 8 dias de menstruação é considerada como representativa de uma perda de sangue menstrual excessiva.

No estudo 1, foi observada uma diferença estatisticamente significativa na redução da perda de sangue menstrual a favor das doentes tratadas com acetato de ulipristal em comparação com o placebo (ver Tabela 1 abaixo), resultando numa correção mais rápida e mais eficiente da anemia do que só com o ferro. De igual modo, as doentes tratadas com acetato de ulipristal tiveram uma maior redução do tamanho do mioma, conforma avaliação por IRM.

No estudo 2, a redução da perda de sangue menstrual foi comparável para as doentes tratadas com acetato de ulipristal e o agonista da hormona libertadora de gonadotropina (leuprorelina). A maioria das doentes tratadas com o acetato de ulipristal viu a hemorragia parar na primeira semana de tratamento (amenorreia).

A dimensão dos três maiores miomas foi avaliada por ecografia no final do tratamento (Semana 13) e durante 25 semanas sem tratamento em doentes que não fizeram histerectomia ou miomectomia. A redução da dimensão do mioma foi geralmente mantida durante este período de acompanhamento em doentes tratadas com acetato de ulipristal, mas ocorreu novo crescimento em doentes tratadas com leuprorelina.

Tabela 1: Resultados das avaliações de eficácia primárias e secundárias selecionadas em estudos da Fase III

Parâmetro	Estudo 1			Estudo 2		
	Placebo N=48	Acetato de ulipristal 5 mg/dia N=95	Acetato de ulipristal 10 mg/dia N=94	Leuprorelin a 3,75 mg/ mês N=93	Acetato de ulipristal 5 mg/dia N=93	Acetato de ulipristal 10 mg/dia N=95
Hemorragia menstrual						
PBAC mediana no estado inicial	376	386	330	297	286	271
Alteração mediana na semana 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Doentes em amenorreia na semana 13	3 (6,3%)	69 (73,4%)¹	76 (81,7%)²	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)
Doentes cuja hemorragia menstrual passou a ser normal (PBAC < 75) na semana 13	9 (18,8%)	86 (91,5%)¹	86 (92,5%)¹	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Alteração mediana no volume do mioma do estado inicial até à semana 13 ^a	+3,0%	-21,2%³	-12,3%⁴	-53,5%	-35,6%	-42,1%

^a No Estudo 1, a alteração desde o estado inicial no volume total do mioma foi medida por IRM. No Estudo 2, a alteração do volume dos três maiores miomas foi medida por ecografia. Os valores a negrito nos quadrados sombreados indicam que houve uma diferença significativa nas comparações entre o acetato de ulipristal e o controlo. Estas foram sempre favoráveis ao acetato de ulipristal.

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

Utilização intermitente repetida:

A eficácia de tratamentos repetidos de doses fixas de acetato de ulipristal 5 mg ou 10 mg uma vez por dia foi avaliada em dois estudos de Fase 3 que avaliaram até 4 ciclos de tratamento intermitentes de 3 meses em doentes com forte hemorragia menstrual associada a miomas uterinos. O Estudo 3 foi um estudo em regime aberto que avaliou o acetato de ulipristal 10 mg, onde cada um dos tratamentos de 3 meses foi seguido de 10 dias de tratamento em dupla ocultação com progestina ou placebo. O Estudo 4 foi um ensaio clínico em dupla ocultação, aleatorizado que avaliou o acetato de ulipristal 5 ou 10 mg.

Os Estudos 3 e 4 revelaram eficácia no controlo dos sintomas dos miomas uterinos (por ex., hemorragia uterina) e na redução da dimensão do mioma após 2 e 4 ciclos.

No estudo 3, a eficácia do tratamento foi demonstrada em > 18 meses de tratamento intermitente repetido (4 ciclos de 10 mg uma vez por dia), 89,7% das doentes estavam em amenorreia no final do ciclo de tratamento 4.

No estudo 4, 61,9% e 72,7% das doentes estavam em amenorreia no final de ambos os ciclos de tratamento 1 e 2 combinados (dose de 5 mg e dose de 10 mg, respetivamente, p=0,032). 48,7% e 60,5% estavam em amenorreia no final dos quatro ciclos de tratamento combinados (doses de 5 mg e de 10 mg, respetivamente, p=0,027). No final do ciclo de tratamento 4, 158 (69,6%) doentes e

164 (74,5%) doentes, respetivamente na dose de 5 mg e dose de 10 mg (p=0,290), foram avaliadas como estando em amenorreia.

Tabela 2: Resultados das avaliações de eficácia primárias e secundárias selecionadas em estudos de Fase III a longo prazo

Parâmetro	Após o ciclo de tratamento 2 (duas vezes 3 meses de tratamento)			Após o ciclo de tratamento 4 (quatro vezes 3 meses de tratamento)		
	Estudo 3 ^a	Estudo 4		Estudo 3	Estudo 4	
Doentes que iniciam o ciclo de tratamento 2 ou 4	10 mg/dia N=132	5 mg/dia N=213	10 mg/dia N=207	10 mg/dia N=107	5 mg/dia N=178	10 mg/dia N=176
Doentes em amenorreia ^{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%)
Doentes com hemorragia controlada ^{b, c, d}	NA	N=199	N=191	ND	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Alteração mediana no volume do mioma a partir do estado inicial	-63,2%	-54,1 %	-58,0 %	-72,1%	-71,8%	-72,7%

^a A avaliação do ciclos de tratamento 2 corresponde ao Ciclo de tratamento 2 mais uma hemorragia menstrual.

^b Doentes com valores em falta foram excluídas desta análise.

^c N e % incluem doentes excluídas

^d A hemorragia controlada foi definida como ausência de episódios de forte hemorragia e um máximo de 8 dias de hemorragia (não incluindo dias de microrragia)

Em todos os estudos de fase III, incluindo estudos do tratamento intermitente repetido, foi observado um total de sete casos de hiperplasia em 789 pacientes com biopsias adequadas (0,89%). A grande maioria reverteu, espontaneamente, para endométrio normal após o regresso da menstruação durante o período sem tratamento. A incidência de hiperplasia não aumentou com tratamentos repetidos, incluindo dados de 340 mulheres que receberam até 4 tratamentos de acetato de ulipristal 5 ou 10 mg e dados limitados de 43 mulheres que receberam até 8 tratamentos de acetato de ulipristal de 10 mg. A frequência observada está de acordo com os grupos de controlo e prevalência indicada na literatura de mulheres em pré-menopausa sintomática deste grupo etário (média de 40 anos).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Esmya em todos os subgrupos da população pediátrica em leiomioma uterino (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Na sequência da administração oral de uma dose única de 5 ou 10 mg, o acetato de ulipristal é rapidamente absorvido, com uma C_{max} de $23,5 \pm 14,2$ ng/ml e $50,0 \pm 34,4$ ng/ml que ocorre aproximadamente em 1 hora após a ingestão, e com uma $AUC_{0-\infty}$ de $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml e $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml, respetivamente. O acetato de ulipristal é rapidamente transformado num metabolito farmacologicamente ativo com uma C_{max} de $9,0 \pm 4,4$ ng/ml e $20,6 \pm 10,9$ ng/ml que também ocorre aproximadamente em 1 hora após a ingestão, e com uma $AUC_{0-\infty}$ de $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml e $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml respetivamente.

A administração de acetato de ulipristal (comprimido de 30 mg) em conjunto com um pequeno-almoço com elevado teor de gorduras resultou numa C_{max} média cerca de 45% mais baixa, num t_{max} atrasado (de uma mediana de 0,75 horas para 3 horas) e numa $AUC_{0-\infty}$ média 25% mais elevada em

comparação com a administração em jejum. Foram obtidos resultados semelhantes em relação ao metabolito mono-N-desmetilado ativo. Não se espera que este efeito cinético da comida tenha relevância clínica para a administração diária dos comprimidos de acetato de ulipristal.

Distribuição

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

O acetato de ulipristal e o seu metabolito mono-N-desmetilado ativo são excretados no leite humano com uma média da AUCt da relação leite/plasma de $0,74 \pm 0,32$ para o acetato de ulipristal.

Biotransformação/Eliminação

O acetato de ulipristal é rapidamente convertido no seu mono-N-desmetilado e posteriormente nos seus metabolitos di-N-desmetilados. Os dados *in vitro* indicam que é predominantemente mediado pela isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). A principal via de eliminação é através das fezes e menos de 10% é excretado na urina. A semivida terminal do acetato de ulipristal no plasma, na sequência de uma dose única de 5 ou 10 mg, foi estimada em cerca de 38 horas, com uma depuração oral média (CL/F) de cerca de 100 l/h.

Os dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal e o seu metabolito ativo não inibem o CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4 ou induzem o CYP1A2 em concentrações clinicamente relevantes. Assim, é improvável que a administração do acetato de ulipristal altere a depuração dos medicamentos que são metabolizados por estas enzimas.

Os dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal e o seu metabolito ativo não são substratos da P-gp (ABCB1).

Populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com o acetato de ulipristal em mulheres com disfunção renal ou hepática. Devido ao metabolismo mediado pelo CYP, espera-se que a disfunção hepática altere a eliminação do acetato de ulipristal, resultando num aumento da exposição. Esmya está contraindicado em doentes com afeção hepática (ver secções 4.3 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

A maioria dos resultados dos estudos de toxicidade geral estava relacionada com a sua ação nos recetores de progesterona (e com elevadas concentrações nos recetores de glucocorticoides), sendo a atividade antiprogesteronas observada com exposições semelhantes aos níveis terapêuticos. Na semana 39 do estudo em macacos *cynomolgus*, foram notadas em doses baixas alterações histológicas que se assemelhavam a alterações do endométrio associadas ao modulador recetor da progesterona (PAEC).

Devido ao seu mecanismo de ação, o acetato de ulipristal tem um efeito embrionário letal em ratos, coelhos (com doses repetidas acima de 1 mg/kg), em porquinhos-da-Índia e em macacos. É desconhecida a segurança para o embrião humano. Não foi observado um potencial teratogénico em doses suficientemente baixas para manter a gestação nas espécies animais.

Estudos reprodutivos efetuados em ratos com doses que permitiam a exposição no mesmo alcance que a dose humana não revelaram indícios de problemas de infertilidade devido ao acetato de ulipristal em animais tratados ou nos descendentes das fêmeas tratadas.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Manitol
Croscarmelose sódica
Talco
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/PVC/PE/PVDC ou Alu/PVC/PVDC.
Embalagem com 28, 30 e 84 comprimidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

Data da primeira autorização: 23 de fevereiro de 2012
Data da última renovação: 14 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD/MM/AAAA

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
França

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento do medicamento em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e o formato do material educacional com a autoridade nacional competente.

O Titular da AIM deve assegurar que, no lançamento e posteriormente, é fornecido material educacional a todos os prescritores de Esmya e patologistas que reveem as amostras de doentes tratadas com Esmya, bem como a doentes tratadas com Esmya.

O material educacional consistirá no seguinte:

- Material educacional para prescritores (ginecologistas) que contém:
 - Carta de apresentação
 - RCM
 - Guia do médico para prescrever Esmya
- Material educacional para patologistas que contém:
 - Guia do patologista
 - Pen USB ou CD ROM com imagens de amostras digitais (biblioteca digital com imagens de elevada resolução)
 - RCM
- Material educacional para doentes que contém
 - Cartão de alerta para a doente

O material educacional deve conter os seguintes elementos fundamentais:

Guia do médico para prescrever

- os médicos assistentes devem avaliar juntamente com a doente os riscos e os benefícios de todos os tratamentos disponíveis, recorrendo à medicina baseada em evidências, para que as doentes possam tomar uma decisão informada.
- foram notificados casos de insuficiência hepática durante a experiência pós-comercialização. Num pequeno número de casos, foi necessário transplante hepático. A frequência da insuficiência hepática e os fatores de risco para as doentes não são conhecidos.
- são necessários testes de função hepática basais antes do início do tratamento e antes de cada novo ciclo de tratamento.
- as doentes com alanina transaminase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) $> 2 \times$ LSN (isolado ou em associação com bilirrubina $> 2 \times$ LSN) não podem ser tratadas.
- a função hepática tem de ser monitorizada mensalmente durante os primeiros 2 ciclos de tratamento e posteriormente quando clinicamente indicado.
- o tratamento tem de ser interrompido se a doente desenvolver ALT ou AST $> 3 \times$ LSN.
- se uma doente, durante o tratamento, mostrar sinais ou sintomas compatíveis com lesão hepática, o tratamento deve ser interrompido e a doente deve ser imediatamente avaliada e realizados testes de função hepática.
- adicionalmente, deve realizar-se um teste de função hepática 2-4 semanas após a interrupção do tratamento.
- recomendações pormenorizadas para o tratamento do espessamento do endométrio.
- advertência para o efeito do acetato de ulipristal no endométrio.
- a necessidade de informar o patologista de que as doentes foram tratadas com Esmya, se as amostras cirúrgicas/biopsia forem enviadas para análise.
- a indicação.
- a posologia: um comprimido de 5 mg uma vez por dia para ciclos de tratamento de até 3 meses cada. Os tratamentos só devem iniciar-se quando a menstruação tiver ocorrido: o primeiro ciclo de tratamento deve iniciar durante a primeira semana da menstruação, os seguintes ciclos devem iniciar-se o mais cedo possível durante a primeira semana da segunda menstruação após a conclusão do ciclo de tratamento anterior. O médico assistente deve explicar à doente a necessidade dos intervalos sem tratamento.
- as contra-indicações de gravidez e amamentação, hemorragia genital de etiologia desconhecida ou por motivos que não sejam miomas uterinos e cancro do útero, do colo do útero, dos ovários ou da mama bem como afeção hepática subjacente.
- ausência de dados de segurança sobre o endométrio para tratamento contínuo superior a 3 meses.

- a necessidade de investigar através dos procedimentos clínicos habituais a persistência do espessamento do endométrio após a descontinuação do tratamento e o regresso da menstruação para excluir outras condições subjacentes.
- recomendação de monitorização periódica do endométrio em caso de tratamento intermitente repetido. Isto inclui ecografia anual que deve ser realizada após o regresso da menstruação durante o período sem tratamento. Se persistir espessamento do endométrio após o regresso das menstruações durante os períodos sem tratamento ou mais de três meses após a interrupção do tratamento e/ou for observada uma alteração do ciclo menstrual, deve ser realizada uma investigação incluindo biopsia do endométrio para excluir outras patologias subjacentes, incluindo cancro do endométrio.

Material educacional para patologistas

- principais efeitos do Esmya nas alterações do endométrio associadas ao modulador do recetor da progesterona (PAEC) e como diferem daquelas do estrogénio sem oposição.
- o diagnóstico diferencial entre PAEC, o estrogénio sem oposição e a hiperplasia do endométrio.

Cartão de alerta para a doente

- informar as doentes sobre o risco de lesão hepática devido à utilização de Esmya. Explicar e esclarecer que, num pequeno número de casos, foi necessário transplante hepático.
- informar as doentes sobre a necessidade de advertir os seus médicos de qualquer problema hepático que possam ter.
- informar as doentes para não tomarem Esmya em caso de problemas hepáticos.
- informar as doentes acerca da necessidade de monitorizar a função hepática antes de iniciar cada ciclo de tratamento, mensalmente durante o tratamento e algumas semanas após a interrupção do tratamento.
- informar as doentes sobre os sintomas e sinais de uma possível lesão hepática, para que estejam cientes das situações em que devem interromper o tratamento e contactar um médico com brevidade.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Esmya 5 mg comprimidos
Acetato de ulipristal

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

Cada comprimido contém 5 mg de acetato de ulipristal.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos
30 comprimidos
84 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

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 DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

esmya

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Esmya 5 mg comprimidos
Acetato de ulipristal

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

ESMYA 5mg COMPRIMIDOS

CARTÃO DE ALERTA PARA A DOENTE

O QUE PRECISA SABER ANTES DE UTILIZAR?

Esmya pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Um efeito secundário possível é danos graves no fígado. Foram notificados casos de insuficiência hepática em mulheres a tomar Esmya; num pequeno número destes casos, foi necessário transplante hepático.

Este cartão fornece informações sobre as análises ao sangue que terá de realizar ao longo do tratamento e o que deve fazer se ocorrerem efeitos secundários no fígado.

Não tome Esmya se tem problemas de fígado. Informe o seu médico se sabe que tem problemas com o seu fígado ou se tiver dúvidas sobre o estado do seu fígado.

O QUE FAZER ANTES, DURANTE E DEPOIS DO TRATAMENTO?

Fazer análises ao sangue regulares

Necessita de análises ao sangue antes de iniciar cada ciclo de tratamento para saber como está a funcionar o seu fígado. Dependendo do resultado destas análises, o médico irá decidir se o tratamento com Esmya é adequado para si.

Durante o tratamento com Esmya, o seu médico irá realizar análises ao sangue regulares para verificar a função do seu fígado. Estas análises têm de ser realizadas todos os meses, incluindo algumas semanas após terminar um ciclo de tratamento (ver esquema abaixo). Estas análises ao sangue vão informar o médico do funcionamento do seu fígado e são essenciais para a monitorização do tratamento.

A TABELA ABAIXO AJUDA-A A REGISTAR AS ANÁLISES AO SANGUE:

	DATA
1ª ANÁLISE (antes do início do tratamento)	
Início do tratamento	
2ª ANÁLISE (4 semanas após o início do tratamento)	
3ª ANÁLISE (8 semanas após o início do tratamento)	
4ª ANÁLISE (12 semanas após o início do tratamento)	
5ª ANÁLISE (2- 4 semanas após a interrupção do tratamento com Esmya)	

SINAIS E SINTOMAS DE POSSÍVEIS PROBLEMAS NO FÍGADO

Interrompa o tratamento e contacte imediatamente um médico se observar qualquer dos seguintes sinais ou sintomas:

- fadiga, cansaço extremo
- pele/olhos amarelos
- escurecimento da urina
- dor no lado superior direito do estômago
- comichão
- náuseas (mal-estar)
- vômitos

O médico deve verificar imediatamente o seu fígado e decidir se pode continuar o tratamento.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Esmya 5 mg comprimidos

Acetato de ulipristal

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Esmya e para que é utilizado

Esmya contém a substância ativa acetato de ulipristal. É utilizado para tratar sintomas moderados a graves de miomas uterinos que são tumores não cancerosos do útero.

Esmya é utilizado em mulheres adultas (com mais de 18 anos) antes de atingirem a menopausa.

Em algumas mulheres, os miomas uterinos podem causar fortes hemorragias menstruais (o 'período'), dores pélvicas (desconforto na barriga) e causar pressão nos outros órgãos.

Este medicamento atua modificando a atividade da progesterona, uma hormona que ocorre naturalmente no corpo. É utilizado para tratamento a longo prazo dos miomas para reduzir o seu tamanho, para impedir ou reduzir a hemorragia e para aumentar a quantidade de glóbulos vermelhos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Esmya

Deve saber que a maior parte das mulheres não têm hemorragia menstrual (período) durante o tratamento e até algumas semanas depois.

Não tome Esmya

- se tem alergia ao acetato de ulipristal ou a qualquer outro componente de Esmya (indicados na secção 6).
- se tem uma doença de fígado subjacente.
- se estiver grávida ou se estiver a amamentar.
- se tiver hemorragia vaginal não causada por miomas uterinos.
- se tiver cancro do útero, do colo do útero, dos ovários ou da mama.

Advertências e precauções

- Antes de iniciar o tratamento com Esmya serão realizadas análises ao sangue para saber como está a funcionar o seu fígado. Dependendo do resultado destas análises, o seu médico irá decidir se o tratamento com Esmya é adequado a si. Estas análises serão repetidas mensalmente durante os dois primeiros ciclos de tratamento. Nos ciclos de tratamento

seguintes, o seu fígado será verificado uma vez antes de cada novo ciclo de tratamento e se sentir algum dos sintomas descritos abaixo. Adicionalmente, deve ser realizada uma análise adicional ao fígado 2-4 semanas após a interrupção do tratamento.

Se, durante o tratamento, apresentar sinais ou sintomas relacionados com o fígado como sentir-se mal (náuseas ou vômitos), fadiga, cansaço extremo, icterícia (amarelecimento da pele ou dos olhos), escurecimento da urina, comichão ou dor na parte superior do estômago, deve interromper o tratamento e contactar imediatamente um médico que irá verificar o funcionamento do seu fígado e decidir se pode continuar o tratamento.

- Se estiver atualmente a tomar um contraceptivo hormonal (por exemplo, a pílula) (ver “Outros medicamentos e Esmya”) deverá utilizar um método contraceptivo de barreira alternativo fiável (como, por exemplo, um preservativo) enquanto tomar Esmya.
- Se tiver alguma doença do fígado ou dos rins, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Esmya.
- Se tiver asma grave, o tratamento com Esmya pode não ser adequado para si. Deve falar com o seu médico sobre isto.

O tratamento com o Esmya leva, normalmente, a uma redução significativa da perda de sangue menstrual (o seu ‘período’) ou pode até interrompê-la nos primeiros 10 dias de tratamento.

Todavia, se continuar a experienciar hemorragia excessiva consulte o seu médico.

O seu período deve regressar habitualmente dentro de 4 semanas após o tratamento com Esmya ser interrompido. O revestimento do útero pode aumentar de espessura ou alterar-se em resultado de tomar Esmya. Estas alterações voltam ao normal depois de o tratamento ser interrompido e o seu período regressar.

Crianças e adolescentes

Esmya não deve ser tomado por crianças com menos de 18 anos uma vez que a segurança e eficácia do acetato de ulipristal não foram estabelecidas para este grupo etário.

Outros medicamentos e Esmya

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

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos abaixo indicados, uma vez que estes medicamentos podem afetar Esmya ou ser afetados por Esmya:

- Determinados medicamentos utilizados para tratar o coração (por ex., digoxina).
- Determinados medicamentos utilizados para prevenir acidentes vasculares cerebrais e coágulos sanguíneos (por ex., dabigatran etexilato).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar a epilepsia (por ex., fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar a infeção por VIH (por ex., ritonavir, efavirenz, nevirapina).
- Medicamentos utilizados para tratar determinadas infeções bacterianas (por ex., rifampicina, telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifabutina).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas (por ex., cetoconazol (exceto champô), itraconazol).
- Medicamentos à base de plantas que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*), utilizados para a depressão ou ansiedade.
- Determinados medicamentos utilizados para tratar a depressão (por ex., nefazodona).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar a hipertensão (por ex., verapamilo).

É provável que Esmya torne alguns contraceptivos hormonais menos eficazes. Para além disso, também é provável que contraceptivos hormonais e progestagénios (por ex., noretindrona ou levonorgestrel) tornem Esmya menos eficaz. Por conseguinte, não são recomendados contraceptivos hormonais e deverá utilizar um método contraceptivo de barreira alternativo fiável, como o preservativo, durante o tratamento com Esmya.

Esmya com alimentos e bebidas

Deve evitar beber sumo de toranja durante o tratamento com Esmya.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome Esmya se estiver grávida. O tratamento durante a gravidez pode afetar a sua gravidez (não se sabe se Esmya pode prejudicar o seu bebé ou se pode provocar aborto). Se ficar grávida durante o tratamento com Esmya, deve parar de tomar Esmya imediatamente e falar com o seu médico ou farmacêutico.

É provável que Esmya torne alguns contraceptivos hormonais menos eficazes (ver “Outros medicamentos e Esmya”).

Esmya passa para o leite materno. Por conseguinte, não amamente o seu bebé enquanto estiver a tomar Esmya.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Esmya pode causar tonturas ligeiras (ser a secção 4 “Possíveis efeitos secundários”). Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso tenha estes sintomas.

3. Como tomar Esmya

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido de 5 mg por dia, para ciclos de tratamento de até 3 meses cada. Se lhe tiverem sido receitados vários ciclos de tratamento de 3 meses com Esmya, deve iniciar cada ciclo o mais cedo possível durante o segundo período menstrual após a conclusão do tratamento anterior.

Deve começar sempre a tomar Esmya na primeira semana do seu período menstrual.

O comprimido deve ser engolido com água e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Esmya do que deveria

A experiência com Esmya quando são tomadas várias doses de uma só vez é limitada. Não existem notificações sobre efeitos prejudiciais graves resultantes da ingestão simultânea de várias doses deste medicamento. Em todo o caso, consulte o seu médico ou farmacêutico se tomar mais Esmya do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Esmya

Se se esqueceu de uma dose há menos de 12 horas, tome-a assim que se lembrar. Se se esqueceu de uma dose há mais de 12 horas, salte o comprimido esquecido e tome apenas um comprimido como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Esmya

Esmya tem de ser tomado todos os dias durante os ciclos de tratamento de até 3 meses continuamente. Durante cada ciclo de tratamento, não deixe de tomar os comprimidos sem aconselhamento do seu médico, mesmo que se sinta melhor, uma vez que os sintomas podem voltar a surgir.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Esmya e contacte imediatamente um médico se sentir qualquer dos seguintes sintomas:

- inchaço da face, língua ou garganta; dificuldade em engolir; urticária e dificuldades respiratórias. Estes são possíveis sintomas de angioedema (frequência desconhecida).
- náuseas ou vômitos, cansaço extremo, icterícia (amarelecimento dos olhos ou pele), escurecimento da urina, comichão ou dor na parte superior do estômago. Estes sintomas podem ser sinais de lesão no fígado (frequência desconhecida), que, num pequeno número de casos, levou a transplante hepático. Ver também secção 2 Advertências e precauções.

Efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- redução ou ausência de hemorragia menstrual (amenorreia)
- espessamento do revestimento do útero (espessamento do endométrio).

Efeitos secundários **frequentes** (podem afetar 1 em cada 10 pessoas):

- dor de cabeça
- sensação de andar à roda (vertigens)
- dor de estômago, mal-estar (náuseas)
- acne
- dor muscular e dos ossos (musculosquelética)
- saco de fluido nos ovários (quisto do ovário), dor/sensibilidade mamária, dor abdominal inferior (pélvica)
- afrontamentos
- cansaço (fadiga)
- aumento de peso.

Efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- alergia ao fármaco
- ansiedade
- alterações de humor
- tonturas
- boca seca, prisão de ventre
- perda de cabelo, pele seca, aumento da transpiração
- dor de costas
- perda de urina
- hemorragia do útero (hemorragia uterina), corrimento vaginal, hemorragia vaginal anormal
- desconforto mamário
- inchaço devido a retenção de líquidos (edema)
- cansaço extremo (astenia)
- aumento do colesterol no sangue visto em análises ao sangue, aumento da gordura (triglicéridos) no sangue observado em análises ao sangue.

Efeitos secundários **raros** (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- hemorragia nasal
- indigestão, inchaço (gases)
- rompimento do saco de fluido nos ovários (ruptura de quisto do ovário)
- inchaço da mama.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar

efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Esmya

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Esmya

- A substância ativa é acetato de ulipristal. Um comprimido contém 5 mg de acetato de ulipristal.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, talco e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Esmya e conteúdo da embalagem

O Esmya é um comprimido branco a branco sujo, redondo, curvo de 7 mm gravado com o código “ES5” numa face.

Está disponível em blisters Alu/PVC/PE/PVDC em embalagens que contêm 28, 30 e 84 comprimidos ou em blisters Alu/PVC/PVDC em embalagens que contêm 28 e 84 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Cenexi
17, rue de Pontoise
F-95520 Osny
França

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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