

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esmya 5 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa rotonda biconvessa di 7 mm di colore bianco-biancastro, con la scritta "ES5" impressa su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ulipristal acetato è indicato nel trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi dell'utero in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione di fibroma uterino e / o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Esmya deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di fibromi uterini.

#### Posologia

Il trattamento consiste in una compressa da 5 mg da assumere una volta al giorno per cicli di trattamento pari a un periodo massimo di 3 mesi ciascuno. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

I trattamenti devono iniziare solo quando si è verificata la mestruazione:

- Il primo ciclo di trattamento deve iniziare durante la prima settimana della mestruazione.
- I cicli successivi devono iniziare il prima possibile durante la prima settimana della seconda mestruazione successiva al completamento del precedente ciclo di trattamento.

Il medico curante deve spiegare alla paziente che è necessario rispettare gli intervalli di sospensione del trattamento.

Il trattamento ripetuto intermittente è stato studiato fino ad un massimo di 4 cicli di trattamento intermittenti.

Se una paziente dimentica di assumere una dose, deve assumere ulipristal acetato non appena possibile. Se sono passate più di 12 ore dal momento in cui la dose è stata saltata, la paziente non deve più assumere la dose dimenticata, bensì deve semplicemente riprendere lo schema posologico abituale.

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. In assenza di studi specifici, ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave a meno di attuare un monitoraggio rigoroso della paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ulipristal acetato nella popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di ulipristal acetato sono state determinate esclusivamente in donne di almeno 18 anni di età.

### Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere inghiottite con acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento.

Sanguinamento vaginale di eziologia ignota o per motivi diversi dal fibroma uterino.

Carcinoma uterino, della cervice, ovarico o mammario.

Patologia epatica sottostante.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Ulipristal acetato deve essere prescritto solo dopo attenta diagnosi. Prima del trattamento è necessario escludere la gravidanza. Eseguire un test di gravidanza qualora si sospetti una gravidanza prima dell'inizio di un nuovo ciclo di trattamento.

### Contracezione

L'uso concomitante di pillola progestinica, di dispositivo intrauterino a rilascio di progestinico o di pillola anticoncezionale orale combinata non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). Sebbene la maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentino anovulazione, durante il trattamento si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale.

### Alterazioni endometriali

Ulipristal acetato esercita un'azione farmacodinamica specifica sull'endometrio:

In pazienti trattate con ulipristal acetato possono essere osservate alterazioni dell'istologia dell'endometrio. Queste alterazioni sono reversibili dopo la cessazione del trattamento.

Tali alterazioni istologiche sono definite "Alterazioni endometriali associate a modulatori dei recettori del progesterone" (PAEC) e non vanno considerate erroneamente iperplasia endometriale (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Nel corso del trattamento può inoltre verificarsi un aumento reversibile dello spessore dell'endometrio.

In caso di trattamento ripetuto intermittente, si raccomanda il monitoraggio periodico dell'endometrio. Ciò prevede un'ecografia annuale, da eseguire dopo la ripresa delle mestruazioni durante il periodo di sospensione del trattamento.

Se si osserva un ispessimento dell'endometrio che persiste dopo la ripresa delle mestruazioni durante i periodi di sospensione del trattamento o per oltre 3 mesi dopo il termine dei cicli di trattamento e/o si osserva un profilo di sanguinamento alterato (vedere paragrafo "Profilo di sanguinamento" di seguito), si devono eseguire indagini comprendenti la biopsia endometriale per escludere altre patologie sottostanti, compresa la neoplasia maligna endometriale.

In caso di iperplasia (senza atipia), si raccomanda il monitoraggio secondo la pratica clinica abituale (ad esempio controllo di follow-up dopo 3 mesi). In casi di iperplasia atipica vanno eseguite le indagini e le procedure previste dalla pratica clinica abituale.

I cicli di trattamento non devono superare i 3 mesi ciascuno, poiché il rischio di effetti avversi sull'endometrio in caso di prosecuzione senza interruzione del trattamento è sconosciuto.

### Profilo del sanguinamento

Le pazienti devono essere informate che il trattamento con ulipristal acetato provoca generalmente una riduzione significativa della perdita di sangue mestruale o amenorrea entro i primi 10 giorni di trattamento. Se il sanguinamento eccessivo dovesse persistere, la paziente deve informare il proprio medico. Le mestruazioni si ripresenteranno generalmente entro 4 settimane dalla fine di ogni ciclo di trattamento.

Se, durante il trattamento ripetuto intermittente, dopo la riduzione iniziale del sanguinamento o l'amenorrea, si rileva un profilo di sanguinamento alterato persistente o inatteso, come il sanguinamento intermestruale, devono essere eseguite ulteriori indagini dell'endometrio, comprendenti la biopsia endometriale, per escludere altre patologie sottostanti, compresa la neoplasia maligna endometriale.

Il trattamento ripetuto intermittente è stato studiato fino ad un massimo di 4 cicli di trattamento intermittenti.

#### Insufficienza renale

Non si prevede che l'insufficienza renale alteri in maniera significativa l'eliminazione di ulipristal acetato. In assenza di studi specifici, ulipristal acetato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave a meno di attuare un monitoraggio rigoroso della paziente (vedere paragrafo 4.2).

#### Lesione epatica

Durante l'esperienza di post-commercializzazione, sono stati segnalati casi di lesione epatica e insufficienza epatica, alcuni dei quali hanno richiesto il trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.3).

I test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento. Il trattamento non deve essere iniziato se le transaminasi (alanina transaminasi (ALT) o l'aspartato aminotransferasi (AST)) superano 2 x ULN (isolate o in combinazione con bilirubina > 2 x ULN).

Durante il trattamento, i tests di funzionalità epatica devono essere effettuati una volta al mese durante i primi 2 cicli di trattamento. Per i cicli di trattamento successivi, la funzionalità epatica deve essere testata una volta prima di ogni nuovo ciclo di trattamento e quando clinicamente indicato.

Qualora durante il trattamento una paziente mostri segni o sintomi compatibili con danno epatico (affaticamento, astenia, nausea, vomito, dolore dell'ipocondrio destro, anoressia, ittero), il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere sottoposta immediatamente ad analisi e i tests di funzionalità epatica effettuati.

Le pazienti che sviluppano livelli di transaminasi (ALT o AST) > 3 volte il limite superiore di normalità durante il trattamento devono interrompere il trattamento ed essere sottoposte a monitoraggio approfondito.

Inoltre, i tests epatici devono essere eseguiti 2 - 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

#### Trattamenti concomitanti

La somministrazione concomitante di inibitori moderati (ad es. eritromicina, succo di pompelmo, verapamil) o potenti (ad es. chetoconazolo, ritonavir, nefazodone, itraconazolo, telitromicina, claritromicina) di CYP3A4 e ulipristal acetato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ulipristal acetato e induttori potenti di CYP3A4 (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital, primidone, erba di San Giovanni, efavirenz, nevirapina, uso a lungo termine di ritonavir) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Pazienti asmatiche

L'uso in donne con asma grave non adeguatamente controllata da glucocorticoidi per via orale non è raccomandato.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Potenziale capacità da parte di altri farmaci di interferire con ulipristal acetato:

### *Contraccettivi ormonali*

Ulipristal acetato ha una struttura steroidea e agisce come modulatore selettivo del recettore del progesterone, con effetti prevalentemente inibitori sul recettore del progesterone. È dunque probabile che contraccettivi ormonali e progestinici riducano l'efficacia di ulipristal acetato a causa di un'azione competitiva sul recettore del progesterone. La somministrazione concomitante di prodotti medicinali contenenti progestinici non è quindi raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### *Inibitori di CYP3A4*

In seguito alla somministrazione dell'inibitore moderato di CYP3A4 eritromicina propionato (500 mg due volte al dì per 9 giorni) a volontarie sane,  $C_{max}$  e AUC di ulipristal acetato sono aumentate di 1,2 e 2,9 volte, rispettivamente; l'AUC del metabolita attivo di ulipristal acetato è aumentata di 1,5 volte, mentre la  $C_{max}$  del metabolita attivo è diminuita (variazione di 0,52 volte).

In seguito alla somministrazione dell'inibitore potente di CYP3A4 chetoconazolo (400 mg una volta al dì per 7 giorni) a volontarie sane,  $C_{max}$  e AUC di ulipristal acetato sono aumentate di 2 e 5,9 volte, rispettivamente; l'AUC del metabolita attivo di ulipristal acetato è aumentata di 2,4 volte mentre la  $C_{max}$  del metabolita attivo è diminuita (variazione di 0,53 volte).

Nessun aggiustamento della dose è necessario quando ulipristal acetato è somministrato a pazienti che ricevono in concomitanza inibitori lievi di CYP3A4. La somministrazione concomitante di inibitori moderati o potenti di CYP3A4 e ulipristal acetato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

### *Induttori di CYP3A4*

La somministrazione dell'induttore potente di CYP3A4 rifampicina (300 mg due volte al giorno per 9 giorni) a volontarie sane ha ridotto notevolmente  $C_{max}$  e AUC di ulipristal acetato e del suo metabolita attivo del 90% od oltre e ha ridotto l'emivita di ulipristal acetato di 2,2 volte, corrispondente ad un calo dell'esposizione a ulipristal acetato di circa 10 volte. L'uso concomitante di ulipristal acetato e induttori potenti di CYP3A4 (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital, primidone, erba di San Giovanni, efavirenz, nevirapina, uso a lungo termine di ritonavir) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### *Prodotti medicinali che influiscono sul pH gastrico*

La somministrazione di ulipristal acetato (compresse da 10 mg) in associazione all'inibitore della pompa protonica esomeprazolo (20 mg al giorno per 6 giorni) ha prodotto una riduzione di circa il 65% del valore medio di  $C_{max}$ , un ritardo di  $t_{max}$  (da un valore mediano di 0,75 ore a 1,0 ore) e un aumento del 13% del valore medio di AUC. Non si prevede che questo effetto dei prodotti medicinali che aumentano il pH gastrico sia rilevante a livello clinico nella somministrazione giornaliera di ulipristal acetato in compresse.

### Potenziale capacità da parte di ulipristal acetato di interferire con altri medicinali:

#### *Contraccettivi ormonali*

Ulipristal acetato può interferire con l'azione di prodotti medicinali contraccettivi ormonali (solo progestinici, dispositivi a rilascio di progestinici o pillole anticoncezionali orali combinate) e progestinici somministrati per altre ragioni. La somministrazione concomitante di prodotti medicinali contenenti progestinici non è quindi raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). I prodotti medicinali contenenti progestinici non devono essere assunti per 12 giorni dopo la cessazione del trattamento con ulipristal acetato.

#### *Substrati di P-gp*

Dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato può essere un inibitore di P-gp a concentrazioni clinicamente rilevanti sulla parete gastrointestinale durante l'assorbimento. La somministrazione simultanea di ulipristal acetato e un substrato di P-gp non è stata studiata e non è possibile escludere un'interazione. I risultati *in vivo* mostrano che ulipristal acetato (somministrato sotto forma di singola compressa da 10 mg) 1,5 ore prima della somministrazione del substrato di P-gp fexofenadina (60 mg) non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica della fexofenadina. Si raccomanda quindi che la co-somministrazione di ulipristal acetato e substrati di P-gp (ad es. dabigatran etesilato, digossina, fexofenadina) sia distanziata nel tempo di almeno 1,5 ore.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Contracezione femminile

È probabile che ulipristal acetato interagisca negativamente con pillole a base di soli progestinici, dispositivi a rilascio di progestinico o pillole anticoncezionali orali combinate; l'uso concomitante non è quindi raccomandato. Sebbene la maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentino anovulazione, durante il trattamento si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Gravidanza

Ulipristal acetato è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati sull'uso di ulipristal acetato in donne in gravidanza sono assenti o limitati.

Anche se non si è riscontrato alcun potenziale teratogeno, i dati su specie animali sono insufficienti per una valutazione della tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento

I dati tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato che ulipristal acetato è escreto nel latte (per i dettagli vedere paragrafo 5.3). Ulipristal acetato è escreto nel latte umano. Gli effetti sui neonati non sono stati studiati. Non può essere esclusa la presenza di rischi per il neonato. Ulipristal acetato è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

### Fertilità

La maggioranza delle donne che assumono una dose terapeutica di ulipristal acetato presentano anovulazione, tuttavia, il livello di fertilità durante l'assunzione di dosi multiple di ulipristal acetato non è stato studiato.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ulipristal acetato può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, dal momento che dopo l'assunzione di ulipristal acetato sono stati osservati capogiri lievi.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ulipristal acetato è stata valutata in 1.053 donne con fibromi uterini trattate con 5 mg o 10 mg di ulipristal acetato durante gli studi di Fase III. L'effetto più comune nelle sperimentazioni cliniche è stato l'amenorrea (79,2%), considerata un esito desiderabile per le pazienti (vedere paragrafo 4.4).

La reazione avversa più frequente è stata la vampata di calore. La stragrande maggioranza delle reazioni avverse sono state lievi e moderate (95,0%), non hanno causato la sospensione del prodotto medicinale (98,0%) e si sono risolte spontaneamente.

In questo gruppo di 1.053 donne la sicurezza dei cicli di trattamento ripetuti intermittenti (ciascuno limitato a 3 mesi) è stata valutata in 551 donne con fibromi uterini trattate con 5 o 10 mg di ulipristal acetato in due studi di fase III (comprendenti 446 donne esposte a quattro cicli di trattamento intermittente, 53 delle quali esposte a otto cicli di trattamento intermittente), in cui il farmaco ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello osservato con un solo ciclo di trattamento.

### Tabella delle reazioni avverse

In base ai dati combinati di quattro studi di Fase III su pazienti con fibromi uterini trattate per 3 mesi, sono state riferite le seguenti reazioni avverse. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate per frequenza e per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse durante il ciclo di trattamento 1				Frequenza non nota
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco*		
Disturbi psichiatrici			Ansia Disturbo dello stato emotivo		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea*	Capogiro		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Epistassi	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Nausea	Bocca secca Costipazione	Dispepsia Flatulenza	
Patologie epatobiliari					Insufficienza epatica*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	Alopecia** Cute secca Iperidrosi		Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico	Dolore alla schiena		
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea Ispessimento dell'endometrio*	Vampata di calore* Dolore pelvico Cisti ovarica* Dolorabilità/dolore mammario	Emorragia uterina* Metrorragia Secrezione genitale Fastidio mammario	Rottura di cisti ovarica* Gonfiore mammario	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Edema Astenia		
Esami diagnostici		Aumento di peso	Aumento del colesterolo ematico Trigliceridi ematici aumentati		

\* vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse"

\*\* il termine letterale "perdita di capelli lieve" è stato codificato con il termine "alopecia"

Confrontando i cicli di trattamento ripetuti, la frequenza delle reazioni avverse è risultata complessivamente inferiore nei cicli di trattamento successivi rispetto al primo ciclo e ogni reazione avversa è stata meno frequente o è rimasta nella stessa categoria di frequenza (ad eccezione della dispepsia che era stata classificata come non comune nel ciclo di trattamento 3 poiché verificatasi in una paziente).

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

##### *Insufficienza epatica*

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati segnalati casi di insufficienza epatica. In un piccolo numero di questi casi, è stato necessario il trapianto di fegato. La frequenza di insorgenza di insufficienza epatica e dei fattori di rischio per il paziente non sono noti.

##### *Ispessimento dell'endometrio*

Nel 10-15% delle pazienti, con ulipristal acetato è stato osservato ispessimento dell'endometrio (> 16 mm mediante ecografia o RM alla fine del trattamento) alla fine del primo ciclo di trattamento di 3 mesi. Nei cicli di trattamento successivi l'ispessimento dell'endometrio è risultata meno frequente (pari al 4,9% e al 3,5% delle pazienti, rispettivamente alla fine del secondo e del quarto ciclo di trattamento). L'ispessimento dell'endometrio scompare quando il trattamento viene interrotto e i cicli mestruali riprendono.

Inoltre, le alterazioni reversibili dell'endometrio sono definite PAEC e si differenziano dall'iperplasia endometriale. In caso di invio di campioni da isterectomia o biopsia endometriale per l'esame istologico, il patologo deve essere informato che la paziente ha assunto ulipristal acetato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### *Vampata di calore*

Le vampate di calore sono state riferite dall'8,1% delle pazienti, ma la frequenza è stata diversa a seconda della sperimentazione. Nello studio controllato verso un agente di confronto attivo, i tassi sono stati del 24% (10,5% moderato o severo) con ulipristal acetato e del 60,4% (39,6% moderato o severo) per le pazienti trattate con leuprorelina. Nello studio controllato verso placebo, il tasso di vampate di calore è stato dell'1,0% per ulipristal acetato e dello 0% per il placebo. Nel primo ciclo di trattamento di 3 mesi delle due sperimentazioni a lungo termine di Fase III, la frequenza è stata rispettivamente del 5,3% e del 5,8% con ulipristal acetato.

##### *Ipersensibilità al farmaco*

Sintomi di ipersensibilità al farmaco come: edema generalizzato, prurito, rash cutanei, gonfiore al volto o orticaria, sono stati riscontrati nello 0,4 % dei pazienti nelle sperimentazioni di Fase III.

##### *Cefalea*

La cefalea di gravità lieve o moderata è stata riferita dal 5,8% delle pazienti.

##### *Cisti ovarica*

Sono state osservate cisti ovariche funzionali durante e dopo il trattamento nell'1,0% delle pazienti; nella maggior parte dei casi le cisti sono scomparse spontaneamente nel giro di qualche settimana.

##### *Emorragia uterina*

Le pazienti con sanguinamento mestruale abbondante a causa di fibromi uterini sono a rischio di sanguinamento eccessivo, che può richiedere l'intervento chirurgico. Ne sono stati segnalati alcuni casi durante il trattamento con ulipristal acetato ed entro 2-3 mesi dall'interruzione del trattamento con ulipristal acetato.

##### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza di sovradosaggio con ulipristal acetato è scarsa.

Ad un numero limitato di soggetti sono state somministrate singole dosi del farmaco fino a 200 mg e dosi giornaliere da 50 mg per 10 giorni consecutivi senza osservare reazioni avverse severe o gravi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, modulatori del recettore del progesterone. Codice ATC: G03XB02.

Ulipristal acetato è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone.

##### Meccanismo d' azione

Ulipristal acetato esercita un effetto diretto sull'endometrio.

Ulipristal acetato esercita un'azione diretta sui fibromi riducendone le dimensioni mediante inibizione della proliferazione cellulare e induzione di apoptosi.

##### Effetti farmacodinamici

###### Endometrio

Se la somministrazione giornaliera di una dose da 5 mg ha inizio durante un ciclo mestruale, la maggior parte dei soggetti (comprese le pazienti con mioma) completerà la prima mestruazione ma non avrà la mestruazione successiva fino al termine del trattamento. Una volta interrotto il trattamento con ulipristal acetato, i cicli mestruali riprendono generalmente entro 4 settimane.

L'azione diretta sull'endometrio provoca alterazioni dell'istologia specifiche di questa categoria di farmaci e definite PAEC. Tipicamente, l'aspetto istologico è un epitelio inattivo e debolmente proliferante associato ad asimmetria della crescita stromale ed epiteliale che produce ghiandole prominenti con dilatazione cistica ed effetti epiteliali combinati estrogenici (mitotici) e progestinici (secretivi). Questo modello è stato osservato nel 60% circa delle pazienti trattate con ulipristal acetato per 3 mesi. Tali alterazioni sono reversibili dopo la cessazione del trattamento. Tali alterazioni non devono essere confuse con iperplasia endometriale.

Circa il 5% delle pazienti in età riproduttiva con mestruazioni abbondanti presentano uno spessore endometriale superiore a 16 mm. In circa il 10-15% delle pazienti trattate con ulipristal acetato, l'endometrio può ispessirsi (> 16 mm) durante il primo ciclo di trattamento di 3 mesi. In caso di cicli di trattamento ripetuti, la frequenza dell'ispessimento endometriale è risultata minore (il 4,9% delle pazienti dopo il secondo ciclo di trattamento e il 3,5% dopo il quarto ciclo di trattamento).

L'ispessimento scompare dopo l'interruzione del trattamento e la ripresa delle mestruazioni. Nel caso in cui l'ispessimento endometriale persista dopo la ripresa delle mestruazioni durante il periodo di sospensione del trattamento oppure oltre i 3 mesi che seguono la fine dei cicli di trattamento, può essere necessario eseguire ulteriori indagini secondo la pratica clinica abituale per escludere altre patologie sottostanti.

###### Ghiandola pituitaria

Una dose giornaliera di ulipristal acetato 5 mg inibisce l'ovulazione nella maggioranza delle pazienti, come indicato da livelli di progesterone costanti intorno a 0,3 ng/mL.

Una dose giornaliera di ulipristal acetato 5 mg sopprime parzialmente i livelli di FSH, ma i livelli di estradiolo nel siero sono mantenuti nell'intervallo medio-follicolare nella maggioranza delle pazienti e sono simili ai livelli riscontrati nelle pazienti che ricevevano placebo.

Ulipristal acetato non influisce sui livelli di TSH, ACTH o prolattina nel siero.

### Efficacia clinica e sicurezza

#### Impiego pre-operatorio:

L'efficacia di dosi fisse di ulipristal acetato 5 mg e 10 mg una volta al giorno è stata valutata in due studi di Fase 3 randomizzati e in doppio cieco di 13 settimane su pazienti con mestruazioni molto abbondanti associate a fibromi uterini. Lo Studio 1 era in doppio cieco e controllato verso placebo. Le pazienti di questa sperimentazione dovevano essere anemiche all'ingresso nello studio (Hb < 10,2 g/dl) e tutte le pazienti dovevano ricevere ferro per bocca, 80 mg Fe<sup>++</sup>, oltre al prodotto medicinale sperimentale. Lo Studio 2 prevedeva un comparatore attivo, leuprorelina 3,75 mg somministrata una volta al mese con un'iniezione intramuscolare. Per mantenere lo Studio 2 in cieco è stato utilizzato un doppio placebo. In entrambi gli studi, la perdita di sangue mestruale è stata valutata mediante la Tavola di valutazione del sanguinamento (Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC). Un valore PBAC >100 nei primi 8 giorni della mestruazione è stato ritenuto indicativo di perdita eccessiva di sangue mestruale.

Nello Studio 1 è stata osservata una differenza statisticamente significativa della riduzione della perdita di sangue mestruale a favore delle pazienti trattate con ulipristal acetato rispetto al placebo (si veda la Tabella 1 sottostante), che ha portato a una correzione più rapida ed efficiente dell'anemia rispetto alla sola somministrazione di ferro. Analogamente, le pazienti trattate con ulipristal acetato hanno mostrato una maggiore riduzione delle dimensioni dei miomi alla Risonanza Magnetica.

Nello Studio 2, la riduzione della perdita di sangue mestruale è stata simile nelle pazienti trattate con ulipristal acetato e l'agonista dell'ormone di rilascio della gonadotropina (leuprorelina). La maggior parte delle pazienti trattate con ulipristal acetato ha smesso di perdere sangue entro la prima settimana di trattamento (amenorrea).

Le dimensioni dei tre miomi più grandi sono state valutate con l'ecografia alla fine del trattamento (Settimana 13) e per altre 25 settimane senza trattamento in pazienti non sottoposte a isterectomia o miomectomia. La riduzione delle dimensioni dei miomi si è generalmente mantenuta durante questo periodo di follow-up nelle pazienti trattate con ulipristal acetato, mentre nelle pazienti trattate con leuprorelina si è verificata una certa ricrescita.

Tabella 1: Risultati delle valutazioni di efficacia primarie e di alcune valutazioni di efficacia secondarie negli studi di Fase III

Parametro	Studio 1			Studio 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetato 5 mg/die N=95	Ulipristal acetato 10 mg/die N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ mese N=93	Ulipristal acetato 5 mg/die N=93	Ulipristal acetato 10 mg/die N=95
<b>Sanguinamento mestruale</b>						
Valore PBAC mediano basale	376	386	330	297	286	271
Variazione mediana alla Settimana 13	-59	<b>-329</b>	<b>-326</b>	-274	-268	-268
Pazienti con <b>amenorrea</b> alla	3 (6,3%)	<b>69 (73,4%)<sup>1</sup></b>	<b>76 (81,7%)<sup>2</sup></b>	74 (80,4%)	70 (75,3%)	85 (89,5%)

Parametro	Studio 1			Studio 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acetato 5 mg/die N=95	Ulipristal acetato 10 mg/die N=94	Leuprorelina 3,75 mg/ mese N=93	Ulipristal acetato 5 mg/die N=93	Ulipristal acetato 10 mg/die N=95
Settimana 13						
<b>Pazienti con sanguinamento mestruale divenuto normale (PBAC &lt; 75) alla Settimana 13</b>	9 (18,8%)	<b>86 (91,5%)<sup>1</sup></b>	<b>86 (92,5%)<sup>1</sup></b>	82 (89,1%)	84 (90,3%)	93 (97,9%)
Variazione mediana del volume dei miomi dal basale alla Settimana 13 <sup>a</sup>	+3,0%	<b>-21,2%<sup>3</sup></b>	<b>-12,3%<sup>4</sup></b>	-53,5%	-35,6%	-42,1%

<sup>a</sup> Nello Studio 1, la variazione dal basale del volume totale dei miomi è stata misurata con la RM. Nello Studio 2 è stata misurata la variazione del volume dei tre miomi più grandi mediante ecografia. I valori in grassetto nelle caselle ombreggiate indicano una differenza significativa nei confronti tra ulipristal acetato e il controllo. Tali differenze erano sempre a favore di ulipristal acetato.

Valori p: <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

#### Impiego ripetuto intermittente:

L'efficacia di cicli di trattamento ripetuti con dosi fisse di ulipristal acetato 5 mg o 10 mg una volta al giorno è stata valutata in due studi di Fase 3 analizzando fino a 4 cicli di trattamento intermittente di 3 mesi in pazienti con mestruazioni molto abbondanti associate a fibromi uterini. Lo studio 3 era uno studio in aperto che ha valutato ulipristal acetato 10 mg, nel quale ogni trattamento di 3 mesi è stato seguito da 10 giorni di trattamento in doppio cieco con progestinico o placebo. Lo studio 4 era uno studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha valutato ulipristal acetato 5 o 10 mg.

Gli studi 3 e 4 hanno dimostrato l'efficacia nel controllare i sintomi dei fibromi uterini (ad es. sanguinamento uterino) e nel ridurre le dimensioni del fibroma, dopo 2 e 4 cicli di trattamento.

Nello studio 3, l'efficacia del trattamento è stata dimostrata per un periodo superiore ai 18 mesi di trattamento ripetuto intermittente (4 cicli di 10 mg una volta al giorno); l'89,7% delle pazienti presentava amenorrea alla fine del ciclo di trattamento 4.

Nello studio 4, il 61,9% e il 72,7% delle pazienti presentavano amenorrea alla fine dei cicli di trattamento 1 e 2 combinati (rispettivamente dosi di 5 mg e dosi di 10 mg, p=0,032); il 48,7% e il 60,5% delle pazienti presentavano amenorrea alla fine di tutti e quattro i cicli di trattamento (dosi da 5 mg e dosi da 10 mg, rispettivamente, p=0,027). Alla fine del ciclo di trattamento 4, 158 soggetti (69,6%) e 164 soggetti (74,5%) presentavano amenorrea con la dose da 5 mg e 10 mg, rispettivamente (p=0,290).

Tabella 2: Risultati delle valutazioni di efficacia primarie e di alcune valutazioni di efficacia secondarie negli studi a lungo termine di Fase III

Parametro	Dopo il ciclo di trattamento 2 (3 mesi di trattamento per due volte)			Dopo il ciclo di trattamento 4 (3 mesi di trattamento per quattro volte)		
	Studio 3 <sup>a</sup>	Studio 4		Studio 3	Studio 4	
Pazienti che iniziavano il ciclo di trattamento 2 o 4	<b>10 mg/die</b> N=132	<b>5 mg/die</b> N=213	<b>10 mg/die</b> N=207	<b>10 mg/die</b> N=107	<b>5 mg/die</b> N=178	<b>10 mg/die</b> N=176
Pazienti con amenorrea <sup>b,c</sup>	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%)
Pazienti con sanguinamento controllato <sup>b,c,d</sup>	NA	N=199	N=191	NA	N=202	N=192
		175 (87,9%)	168 (88,0%)		148 (73,3%)	144 (75,0%)
Variazione mediana del volume dei miomi dal basale	-63,2%	-54,1%	-58,0%	-72,1%	-71,8%	-72,7%

<sup>a</sup> La valutazione del ciclo di trattamento 2 corrisponde al ciclo di trattamento 2 più un sanguinamento mestruale.

<sup>b</sup> Le pazienti per cui mancavano i dati sono state escluse dall'analisi.

<sup>c</sup> N e % comprendono le pazienti ritirate

<sup>d</sup> Il sanguinamento controllato è stato definito come l'assenza di episodi di sanguinamento abbondante e un massimo di 8 giorni di sanguinamento (esclusi i giorni di spotting) durante gli ultimi due mesi di un ciclo di trattamento.

In tutti gli studi di Fase III, compresi gli studi sul trattamento ripetuto intermittente, sono stati osservati in totale 7 casi di iperplasia su 789 pazienti con biopsie adeguate (0,89%). Nella stragrande maggioranza dei casi l'endometrio è tornato spontaneamente nella norma dopo la ripresa della mestruazione durante il periodo di sospensione del trattamento. L'incidenza di iperplasia non è aumentata con cicli di trattamento ripetuti, inclusi i dati relativi a 340 donne che avevano ricevuto fino a 4 cicli di ulipristal acetato 5 mg o 10 mg e i dati limitati relativi a 43 donne che avevano ricevuto fino a 8 cicli di ulipristal acetato 10 mg. La frequenza osservata corrisponde a quella dei gruppi di controllo e alla prevalenza riportata in letteratura per le donne sintomatiche in pre-menopausa di questa fascia di età (media di 40 anni).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Esmya in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per i fibromi uterini (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di una dose singola da 5 o 10 mg, ulipristal acetato è assorbito rapidamente, con  $C_{max}$  di  $23,5 \pm 14,2$  ng/mL e  $50,0 \pm 34,4$  ng/mL circa 1 ora dopo l'ingestione, e con

AUC<sub>0-∞</sub> di 61,3 ± 31,7 ng.h/mL e 134,0 ± 83,8 ng.h/mL, rispettivamente. Ulipristal acetato è trasformato rapidamente in un metabolita farmacologicamente attivo con C<sub>max</sub> di 9,0 ± 4,4 ng/mL e 20,6 ± 10,9 ng/mL, sempre circa 1 ora dopo l'ingestione, e AUC<sub>0-∞</sub> di 26,0 ± 12,0 ng.h/mL e 63,6 ± 30,1 ng.h/mL, rispettivamente.

La somministrazione di ulipristal acetato (compressa 30 mg) accompagnata da una prima colazione ricca di grassi ha portato a una riduzione del valore medio di C<sub>max</sub> di circa il 45%, un ritardo di t<sub>max</sub> (mediana da 0,75 a 3 ore) e un aumento del valore medio di AUC<sub>0-∞</sub> pari al 25%, in confronto alla somministrazione a digiuno. Risultati simili sono stati ottenuti per il metabolita attivo mono-N-demetilato. Non si prevede che questo effetto cinetico del cibo sia clinicamente rilevante nella somministrazione giornaliera di ulipristal acetato in compresse.

#### Distribuzione

Ulipristal acetato si lega fortemente (> 98%) alle proteine plasmatiche, incluse albumina, alfa-1-glicoproteina acida, lipoproteine ad alta densità e lipoproteine a bassa densità.

Ulipristal acetato e il suo metabolita attivo mono-N-demetilato sono escreti nel latte materno con un rapporto AUC<sub>t</sub> latte/plasma di 0,74 ± 0,32 per ulipristal acetato.

#### Biotrasformazione/Eliminazione

Ulipristal acetato è convertito rapidamente nel suo mono-N-demetilato e successivamente nei suoi metaboliti di-N-demetilati. I dati *in vitro* indicano che questa conversione è mediata prevalentemente dall'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). La via di eliminazione primaria è attraverso le feci e meno del 10% è escreto nelle urine. L'emivita terminale stimata di ulipristal acetato nel plasma dopo una singola dose da 5 o 10 mg è stimata in circa 38 ore, con una clearance orale media (CL/F) di circa 100 L/h.

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non inibiscono CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4, né inducono CYP1A2 a concentrazioni clinicamente rilevanti. È dunque improbabile che ulipristal acetato alteri la clearance di prodotti medicinali metabolizzati da questi enzimi.

I dati *in vitro* indicano che ulipristal acetato e il suo metabolita attivo non sono substrati di P-gp (ABCB1).

#### Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi farmacocinetici su ulipristal acetato in donne con funzionalità renale o epatica compromessa. A causa del metabolismo mediato da CYP, si prevede che l'insufficienza epatica alteri l'eliminazione di ulipristal acetato, provocando un aumento dell'esposizione. Esmya è controindicato in pazienti con patologia epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

La maggior parte dei risultati ottenuti in studi di tossicità generale si riferivano all'azione sui recettori del progesterone (e a concentrazioni maggiori sui recettori dei glucocorticoidi) e hanno mostrato attività antiprogesterone ad esposizioni simili ai livelli terapeutici. In uno studio di 39 settimane su scimmie cynomolgus sono state notate a basse dosi alterazioni istologiche somiglianti a PAEC.

Dato il suo meccanismo d'azione, ulipristal acetato ha un effetto embriotale in ratti, conigli (a dosi ripetute superiori a 1 mg/kg), cavie e scimmie. Non si hanno dati sulla sicurezza dell'embrione umano. A dosi sufficientemente basse da mantenere in atto una gestazione in specie animali non si è osservato potenziale teratogenico.

Studi sulla riproduzione condotti nei ratti a dosi tali da produrre un'esposizione simile a quella della dose usata nell'uomo non hanno mostrato evidenze di danni alla fertilità causati da ulipristal acetato negli animali trattati o nella prole delle femmine trattate.

Gli studi di carcinogenicità (nel ratto e nel topo) hanno mostrato che ulipristal acetato non è cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Mannitolo  
Croscarmellosa sodica  
Talco  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Al/PVC/PE/PVDC o Al/PVC/PVDC.  
Confezione da 28, 30 e 84 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2012

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

GG/MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTO**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTO**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Cenexi  
17, Rue de Pontoise  
F-95520 Osny  
Francia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio del medicinale in ciascuno degli Stati Membri, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del materiale informativo con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'AIC deve assicurare che, al momento del lancio e successivamente, tutti i medici che prescrivono Esmya e i patologi che analizzano campioni provenienti da pazienti trattate con Esmya, nonché i pazienti trattate con Esmya, ricevano il materiale informativo.

Il materiale informativo consisterà di quanto segue:

- Materiale informativo per i prescrittori (ginecologi) contenente:
  - Lettera di presentazione
  - RCP
  - Guida alla prescrizione di Esmya per i medici
- Materiale informativo per i patologi contenente:
  - Guida per i patologi
  - Chiave USB o CD-ROM con immagini digitali di campioni (libreria digitale con immagini ad alta risoluzione).
  - RCP
- Materiale informativo per le pazienti contenente:
  - Scheda paziente

Il materiale informativo dovrà comprendere i seguenti elementi essenziali:

#### Guida alla prescrizione per i medici

- i medici curanti devono valutare insieme alla paziente, tramite la medicina basata sulle evidenze, i rischi e i benefici di tutti i trattamenti disponibili per consentire alle pazienti di prendere una decisione consapevole.
- durante l'esperienza post-immissione in commercio, sono stati segnalati casi di insufficienza epatica. In un ristretto numero di questi casi, è stato necessario un trapianto di fegato. La frequenza dell'insufficienza epatica e i fattori di rischio per le pazienti non sono noti.
- Test della funzionalità epatica al basale sono richiesti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni nuovo ciclo di trattamento.
- Le pazienti con alanina transaminasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 2 x ULN (isolate o in combinazione con bilirubina > 2 x ULN) non devono essere trattate.
- La funzionalità epatica deve essere monitorata mensilmente durante i primi 2 cicli di trattamento, e in seguito quando clinicamente indicato.
- Il trattamento deve essere interrotto se la paziente sviluppa ALT o AST > 3 x ULN.
- Qualora durante il trattamento una paziente mostri segni o sintomi compatibili con danno epatico, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere sottoposta immediatamente ad analisi e i tests di funzionalità epatica effettuati.
- Inoltre, i tests epatici devono essere eseguiti entro 2 - 4 settimane dall'interruzione del trattamento.
- Raccomandazioni dettagliate sulla gestione dell'ispessimento endometriale.
- Avvertenza sugli effetti di ulipristal acetato sull'endometrio.
- La necessità di informare il patologo che le pazienti sono state trattate con Esmya in caso di invio di campioni biotici/chirurgici per l'analisi.
- L'indicazione.
- La posologia: una compressa da 5 mg una volta al giorno per cicli di trattamento di massimo 3 mesi ciascuno. I trattamenti devono iniziare solo quando si è verificata la mestruazione: il primo ciclo di trattamento deve iniziare durante la prima settimana della mestruazione e i cicli successivi devono iniziare il prima possibile durante la prima settimana della seconda mestruazione successiva al completamento del precedente ciclo di trattamento. Il medico curante deve spiegare alla paziente che è necessario rispettare gli intervalli di sospensione del trattamento.
- Le controindicazioni relative a gravidanza e allattamento, sanguinamento genitale di eziologia sconosciuta o per ragioni diverse dai fibromi uterini, e carcinoma uterino, della cervice, ovarico o mammario, nonché patologia epatica sottostante.
- L'assenza di dati sulla sicurezza per l'endometrio del trattamento continuo superiore ai 3 mesi.

- La necessità di sottoporre a indagine secondo la pratica clinica abituale la persistenza di ispessimento endometriale in seguito all'interruzione del trattamento e alla ripresa delle mestruazioni, al fine di escludere altre patologie sottostanti.
- La raccomandazione di controlli periodici per monitorare l'endometrio in caso di trattamento ripetuto intermittente, comprendente un'ecografia annuale da eseguire dopo la ripresa delle mestruazioni durante il periodo di sospensione del trattamento. Se si osserva un ispessimento dell'endometrio che persiste dopo la ripresa delle mestruazioni durante i periodi di sospensione del trattamento o per oltre 3 mesi dopo il termine dei cicli di trattamento e/o si osserva un profilo di sanguinamento alterato, si devono eseguire indagini comprendenti la biopsia endometriale per escludere altre patologie sottostanti, compresa la neoplasia maligna endometriale.

#### Materiale informativo per i patologi

- Principali effetti di Esmya sulle alterazioni associate a modulatori del recettore del progesterone (PAEC) e differenze rispetto agli effetti degli estrogeni senza opposizione.
- La diagnosi differenziale tra PAEC, estrogeni senza opposizione e iperplasia endometriale.

#### Scheda di allerta del paziente

- Informare le pazienti del rischio di lesioni epatiche con l'uso di Esmya. Spiegare e chiarire che in un ristretto numero di casi è stato necessario un trapianto di fegato.
- Informare le pazienti della necessità di avvertire il medico di eventuali problemi epatici che potrebbero avere.
- Informare le pazienti di non prendere Esmya in caso di problemi epatici.
- Informare le pazienti della necessità di monitorare la funzionalità epatica prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento, mensilmente durante il trattamento ed entro qualche settimana dall'interruzione del trattamento.
- Informare le pazienti dei sintomi e dei segni di possibile danno epatico, in modo che siano consapevoli delle situazioni in cui devono interrompere il trattamento e rivolgersi tempestivamente a un medico.