

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Esmya 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg d'ulipristal acétate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc à blanc-cassé, rond, biconvexe, de 7 mm, portant le code « ES5 » gravé sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'ulipristal acétate est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Esmya doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins.

Posologie

Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg, une fois par jour, pour des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois chacun. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent :

- Le premier cycle de traitement doit débiter au cours de la première semaine de menstruation.
- Les cycles de traitement suivants doivent débiter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent.

Le médecin doit informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.

Le traitement séquentiel répété a été étudié jusqu'à 4 cycles de traitement séquentiel successifs.

En cas d'oubli d'un comprimé, la patiente doit prendre le comprimé oublié dès que possible. Si l'oubli date de plus de 12 heures, la patiente ne doit pas prendre le comprimé oublié et continuera simplement le schéma de prise habituel.

Population particulière

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence d'études spécifiques, l'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère, sauf si la patiente est étroitement surveillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ulipristal acétate dans la population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité de l'ulipristal acétate n'ont été établies que chez les femmes de 18 ans et plus.

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé doit être avalé avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement.

Hémorragie génitale d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins.

Cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein.

Troubles hépatiques sous-jacents.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'ulipristal acétate ne doit être prescrit qu'après un diagnostic minutieux. Une grossesse doit être exclue avant traitement. En cas de doute, un test de grossesse devra être réalisé avant de commencer un nouveau cycle de traitement.

Contraception

L'utilisation concomitante d'un contraceptif oral contenant uniquement un progestatif, d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif ou d'un contraceptif oral combiné n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Bien que la plupart des femmes prenant une dose thérapeutique d'ulipristal acétate présentent une anovulation, une méthode non hormonale de contraception est recommandée pendant le traitement.

Changements endométriaux

L'ulipristal acétate possède une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre.

Des changements au niveau de l'histologie de l'endomètre peuvent être observés chez les patientes traitées par ulipristal acétate. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Ces changements histologiques sont désignés comme « Changements endométriaux associés au modulateur du récepteur de la progestérone » (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes - PAEC) et ne doivent pas être confondus avec une hyperplasie endométriale (voir rubriques 4.8 et 5.1).

De plus, une augmentation réversible de l'épaisseur de l'endomètre peut se produire pendant le traitement.

En cas de traitements séquentiels répétés, une surveillance régulière de l'endomètre est recommandée. Ceci inclut une échographie annuelle qui doit être réalisée pendant une période sans traitement, après le retour des règles.

Si un épaissement de l'endomètre est observé, qui persisterait après le retour des règles pendant les périodes sans traitement ou au-delà des 3 mois suivant la fin des cycles de traitement, et/ou si une modification du profil de saignements est observée (voir rubrique « Profil des saignements » ci-dessous), des examens comprenant une biopsie de l'endomètre doivent être réalisés afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes, telles que des pathologies malignes de l'endomètre.

En cas de diagnostic d'hyperplasie (sans atypie), une surveillance conforme aux pratiques cliniques habituelles (par ex. un contrôle de suivi 3 mois plus tard) est recommandée. En cas de diagnostic d'hyperplasie atypique, des investigations et une prise en charge conformes aux pratiques cliniques habituelles doivent être réalisées.

Chaque cycle de traitement ne doit pas excéder 3 mois puisque le risque sur l'endomètre est inconnu pour un traitement prolongé sans interruption.

Profil des saignements

Les patientes doivent être informées que le traitement par ulipristal acétate entraîne généralement une diminution significative des saignements menstruels ou une aménorrhée dans les 10 premiers jours du traitement. Si les saignements excessifs persistent, les patientes doivent en informer leur médecin. Les règles réapparaissent généralement dans les 4 semaines qui suivent la fin de chaque cycle de traitement.

Pendant un traitement séquentiel répété, après la réduction initiale des saignements ou l'aménorrhée, si une modification du profil de saignements persistant ou inattendu est observée, telle que la survenue de saignements intermenstruels, un examen de l'endomètre comprenant une biopsie de l'endomètre doit être réalisé afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes, telles que des pathologies malignes de l'endomètre.

Le traitement séquentiel répété a été étudié jusqu'à 4 cycles de traitement séquentiel successifs.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, une modification significative de l'élimination de l'ulipristal acétate n'est pas attendue. En l'absence d'études spécifiques, l'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère, sauf si la patiente est étroitement surveillée (voir rubrique 4.2).

Lésions hépatiques

Depuis la commercialisation, des cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été rapportés (voir rubrique 4.3).

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant le début du traitement. Le traitement ne doit pas être mis en place si les transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] ou aspartate aminotransférase [ASAT]) sont supérieures à $2 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) (isolément ou en association avec une valeur de la bilirubine $> 2 \times$ LSN).

Pendant le traitement, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés mensuellement au cours des deux premières cures de traitement. Pour les cures de traitement suivantes, la fonction hépatique doit être testée une fois avant chaque nouvelle cure de traitement et lorsque cliniquement indiqué.

Si, pendant le traitement, une patiente présente des signes ou des symptômes compatibles avec une lésion hépatique (fatigue, asthénie, nausées, vomissements, douleur de l'hypochondre droit, anorexie, ictère), le traitement doit être arrêté et la patiente doit être examinée immédiatement et des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés.

Les patientes qui présentent des taux de transaminases (ASAT ou ALAT) supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale au cours du traitement doivent interrompre la prise du médicament et être étroitement surveillées.

En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués 2 à 4 semaines après l'interruption du traitement.

Traitements concomitants

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés (par ex. érythromycine, jus de pamplemousse, vérapamil) ou puissants (par ex. kétoconazole, ritonavir, néfazodone, itraconazole, télichromycine, clarithromycine) du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, rifabutine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone, millepertuis, efavirenz, névirapine, usage à long terme du ritonavir) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Asthmatiques

L'utilisation chez des femmes atteintes d'asthme sévère insuffisamment contrôlé par un glucocorticoïde oral n'est pas recommandée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets possibles d'autres médicaments sur l'ulipristal acétate :

Contraceptifs hormonaux

L'ulipristal acétate a une structure stéroïdienne et agit en tant que modulateur sélectif du récepteur de la progestérone avec des effets principalement inhibiteurs sur le récepteur de la progestérone. Il est donc probable que les contraceptifs hormonaux et les progestatifs réduisent l'efficacité de l'ulipristal acétate par une action compétitive sur le récepteur de la progestérone. En conséquence, l'utilisation simultanée de médicaments contenant des progestatifs n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Inhibiteurs du CYP3A4

Suite à l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4, l'érythromycine propionate (500 mg deux fois par jour pendant 9 jours) à des femmes volontaires en bonne santé, la C_{max} et l'ASC de l'ulipristal acétate ont été respectivement multipliées par 1,2 et 2,9 ; l'ASC du métabolite actif de l'ulipristal acétate a été multipliée par 1,5 tandis que la C_{max} du métabolite actif a diminué (facteur de 0,52).

Suite à l'administration de l'inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole (400 mg une fois par jour pendant 7 jours) à des femmes volontaires en bonne santé, la C_{max} et l'ASC de l'ulipristal acétate ont été respectivement multipliées par 2 et 5,9 ; l'ASC du métabolite actif de l'ulipristal acétate a pour sa part été multipliée par 2,4 tandis que la C_{max} du métabolite actif a diminué (facteur de 0,53).

Aucune adaptation de la dose n'est considérée nécessaire pour l'administration de l'ulipristal acétate à des patientes recevant simultanément des inhibiteurs légers du CYP3A4. Une utilisation simultanée d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de l'ulipristal acétate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration d'un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine (300 mg deux fois par jour pendant 9 jours), à des femmes volontaires saines, a entraîné une diminution significative de la C_{max} ainsi que de l'ASC de l'ulipristal acétate et de son métabolite actif d'au moins 90 %, avec une demi-vie 2,2 fois plus courte, ce qui correspond à une réduction de l'exposition à l'ulipristal acétate de près d'un facteur 10. Une utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex. rifampicine, rifabutine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone, millepertuis, efavirenz, névirapine, usage à long terme du ritonavir) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectant le pH gastrique

L'administration d'ulipristal acétate (comprimé de 10 mg) en même temps que l'inhibiteur de la pompe à proton ésomeprazole (20 mg par jour pendant 6 jours) a entraîné une baisse d'environ 65 % de la C_{max} moyenne, un T_{max} retardé (temps médian passant de 0,75 heure à 1,0 heure) et une ASC moyenne 13 % plus élevée. Un effet cliniquement pertinent des médicaments qui augmentent le pH gastrique n'est pas attendu dans le cadre d'une administration quotidienne de comprimés d'ulipristal acétate.

Effets possibles de l'ulipristal acétate sur d'autres médicaments :

Contraceptifs hormonaux

L'ulipristal acétate peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux (progestatifs seuls, dispositifs libérant un progestatif ou contraceptifs oraux combinés) ainsi que des progestatifs administrés dans d'autres indications. En conséquence, l'utilisation concomitante de médicaments contenant des progestatifs n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.6). Les médicaments contenant des progestatifs ne doivent pas être pris au cours des 12 jours consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.

Substrats de la P_gP

Les résultats d'études *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate peut être un inhibiteur de la P_gP à des concentrations cliniquement pertinentes dans la paroi gastrointestinale pendant l'absorption.

L'administration simultanée de l'ulipristal acétate et d'un substrat de la P_gP n'a pas été étudiée et une interaction ne peut pas être exclue. Les résultats *in vivo* montrent que l'ulipristal acétate (prise unique d'un comprimé de 10 mg) administré 1,5 heure avant le substrat de la P_gP, la fexofénadine (60 mg), n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la fexofénadine. Il est donc recommandé de laisser un intervalle d'au moins 1,5 heure entre l'administration de l'ulipristal acétate et celle des substrats de la P_gP (par ex. dabigatran étexilate, digoxine, fexofénadine).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les femmes

L'ulipristal acétate est susceptible d'interférer avec les contraceptifs oraux contenant un progestatif seul, les dispositifs libérant un progestatif ou les contraceptifs oraux combinés, c'est pourquoi leur utilisation concomitante n'est pas recommandée. Bien que la plupart des femmes prenant une dose thérapeutique d'ulipristal acétate présentent une anovulation, une méthode contraceptive non hormonale est recommandée pendant le traitement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

L'ulipristal acétate est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'ulipristal acétate chez la femme enceinte.

Chez l'animal, les données concernant la toxicité sur la reproduction sont insuffisantes, même si aucun potentiel tératogène n'a été observé (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'ulipristal acétate dans le lait (pour les détails, voir rubrique 5.3). L'ulipristal acétate est excrété dans le lait maternel humain. L'effet sur les nouveau-nés/nourrissons n'a pas été étudié. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. L'ulipristal acétate est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Fécondité

La majorité des femmes prenant une dose thérapeutique d'ulipristal acétate présentent une anovulation ; toutefois, le niveau de fécondité lors de doses répétées d'ulipristal acétate n'a pas été étudié.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ulipristal acétate peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En effet, de légères sensations vertigineuses ont été observées après la prise d'ulipristal acétate.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de l'ulipristal acétate a été évaluée chez 1053 femmes souffrant de fibromes utérins, traitées avec 5 mg ou 10 mg d'ulipristal acétate au cours des études de phase III. L'évènement le plus fréquemment observé dans les essais cliniques était l'aménorrhée (79,2 %), qui est considérée comme un résultat souhaitable pour les patientes (voir rubrique 4.4).

L'effet indésirable le plus fréquent était les bouffées de chaleur. La grande majorité des effets indésirables était d'intensité légère ou modérée (95,0 %), n'aboutissait pas à l'arrêt du médicament (98,0 %) et disparaissait spontanément.

Parmi ces 1053 femmes, la sécurité des cycles de traitement séquentiel répétés (chacun limité à une durée de 3 mois) a été évaluée chez 551 femmes souffrant de fibromes utérins traitées avec 5 ou 10 mg d'ulipristal acétate dans études de phase III (y compris 446 femmes exposées à quatre cycles de traitement séquentiel parmi lesquelles 53 ont été exposées à huit cycles de traitement séquentiels) et a démontré un profil de sécurité comparable à celui observé pendant un seul cycle de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de quatre études de phase III chez des patientes souffrant de fibromes utérins et traitées pendant 3 mois. Les effets indésirables listés ci-après sont classés en fonction des fréquences et par classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables au cours du premier cycle de traitement				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament*		
Affections psychiatriques			Anxiété Troubles émotionnels		
Affections du système nerveux		Céphalées*	Sensations vertigineuses		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Epistaxis	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales Nausées	Bouche sèche Constipation	Dyspepsie Flatulences	
Affections hépatobiliaires					Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Alopécie** Peau sèche Hyperhidrose		Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculosquelettiques	Douleurs dorsales		
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire		
Affectations des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée Épaississement de l'endomètre*	Bouffées de chaleur* Douleurs pelviennes Kyste ovarien* Sensibilité/douleur des seins	Hémorragies utérines* Métrorragies Écoulements génitaux Gêne au niveau des seins	Kyste ovarien rompu* Gonflement des seins	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Œdème Asthénie		
Investigations		Prise de poids	Augmentation du cholestérol sanguin Augmentation des triglycérides sanguins		

* voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

** Le terme « perte de cheveux légère » a été codé en « alopécie »

Lorsqu'on compare les traitements séquentiels répétés, le taux global des effets indésirables était moins fréquent lors des cycles de traitement ultérieurs qu'au cours du premier cycle de traitement et chaque effet indésirable était moins fréquent ou restait dans la même catégorie de fréquence (sauf pour la dyspepsie qui a été classée comme peu fréquente lors du troisième cycle de traitement, sur la base d'un cas observé).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Épaississement de l'endomètre

Chez 10 à 15 % des patientes, un épaississement de l'endomètre (> 16 mm par ultrasons ou IRM à la fin du traitement) a été observé avec l'ulipristal acétate à la fin du premier cycle de traitement de 3 mois. Au cours des cycles ultérieurs de traitement, un épaississement de l'endomètre était moins souvent observé (chez respectivement 4,9 % et 3,5 % de patientes à la fin du deuxième et du quatrième cycle de traitement). L'épaississement de l'endomètre est réversible à l'arrêt du traitement et au retour des règles.

En outre, on a observé des changements réversibles de l'endomètre désignés comme PAEC et différent de l'hyperplasie endométriale. Si, suite à une hystérectomie ou une biopsie endométriale, des prélèvements sont envoyés pour une analyse histologique, le pathologiste doit être informé du fait que la patiente a pris de l'ulipristal acétate (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Bouffées de chaleur

Des bouffées de chaleur ont été rapportées par 8,1 % des patientes mais les fréquences varient selon les essais. Dans l'étude contrôlée versus comparateur actif, la fréquence était de 24 % (10,5 % modérés ou sévères) pour les patientes sous ulipristal acétate et de 60,4 % (39,6 % modérés ou sévères) pour celles sous leuproréline. Dans l'étude contrôlée contre placebo, la fréquence des bouffées de chaleur était de 1,0 % avec l'ulipristal acétate et de 0 % avec le placebo. Au cours du premier cycle de traitement de 3 mois, lors des deux essais de Phase III cette fréquence était respectivement de 5,3% et de 5,8 % pour l'ulipristal acétate.

Hypersensibilité au médicament

Des symptômes d'hypersensibilité au médicament, notamment œdème généralisé, prurit, éruption cutanée, gonflement du visage ou urticaire, ont été rapportés chez 0,4 % des patients au cours des études de phase III.

Céphalées

Des céphalées d'une intensité légère ou modérée ont été rapportées chez 5,8 % des patientes.

Kyste ovarien

Des kystes ovariens fonctionnels ont été observés pendant et après le traitement chez 1,0 % des patientes et, dans la plupart des cas, ont disparu spontanément en quelques semaines.

Hémorragie utérine

Les patientes avec des saignements menstruels abondants dus à des fibromes utérins risquent des saignements excessifs qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Quelques cas ont été rapportés au cours du traitement par ulipristal acétate ou dans les 2 à 3 mois consécutifs à l'arrêt du traitement par ulipristal acétate.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience concernant le surdosage avec l'ulipristal acétate est limitée.

Des doses uniques atteignant 200 mg et des doses quotidiennes de 50 mg pendant 10 jours consécutifs ont été administrées à un nombre limité de sujets et aucun effet indésirable sévère ou grave n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, modulateurs des récepteurs de la progestérone. Code ATC : G03XB02.

L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale, caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone sur des tissus spécifiques.

Mécanisme d'action

L'ulipristal acétate exerce un effet direct sur l'endomètre.

L'ulipristal acétate exerce une action directe sur les fibromes, en réduisant leur taille par le biais de l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose.

Effets pharmacodynamiques

Endomètre

Lorsque l'administration quotidienne d'une dose de 5 mg débute au cours d'un cycle menstruel, la plupart des sujets (y compris les patientes souffrant d'un myome) mèneront à terme leur première menstruation mais n'auront plus de règles jusqu'à l'arrêt du traitement. Quand le traitement par ulipristal acétate est arrêté, les cycles menstruels ré-apparaissent généralement dans les 4 semaines.

L'action directe sur l'endomètre se traduit par des changements histologiques, spécifiques à la classe pharmacothérapeutique, appelés PAEC. Typiquement, l'aspect histologique est celui d'un épithélium inactif et faiblement prolifératif, associé à une asymétrie stromale et à une croissance épithéliale résultant en des glandes kystiques dilatées et proéminentes, avec des effets combinés estrogéniques (mitotiques) et progestatifs (sécrétoires) sur l'épithélium. Ce type histologique a été observé chez environ 60 % des patientes traitées par ulipristal acétate pendant 3 mois. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement. Ces changements ne doivent pas être confondus avec une hyperplasie endométriale.

Environ 5 % des patientes en âge de procréer et présentant des saignements menstruels abondants ont une épaisseur d'endomètre supérieure à 16 mm. Chez environ 10 à 15 % des patientes traitées par ulipristal acétate, l'endomètre peut s'épaissir (> 16 mm) pendant le premier cycle de traitement de 3 mois. Dans le cas de cycles de traitement répétés, l'épaississement de l'endomètre a été moins fréquemment observé (4,9 % des patientes après le deuxième cycle de traitement et 3,5 % après le quatrième cycle de traitement). Cet épaississement disparaît après l'arrêt du traitement et le retour des règles. Si l'épaississement de l'endomètre persiste pendant les périodes sans traitement, après le retour des règles, ou au-delà des 3 mois suivant la fin du dernier cycle de traitement, une investigation selon les pratiques cliniques habituelles peut être nécessaire afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes.

Hypophyse

Une dose quotidienne de 5 mg d'ulipristal acétate empêche l'ovulation chez la plupart des patientes, comme indiqué par le taux de progestérone maintenu à environ 0,3 ng/ml.

Une dose quotidienne de 5 mg d'ulipristal acétate supprime partiellement les taux de FSH mais les taux sériques d'estradiol sont maintenus dans les limites du milieu de la phase folliculaire chez la plupart des patientes et sont comparables aux taux relevés chez les patientes sous placebo.

L'ulipristal acétate n'affecte pas les taux sériques de TSH, d'ACTH ou de prolactine.

Efficacité et sécurité clinique

Utilisation pré-opératoire :

L'efficacité de doses fixes de 5 mg et 10 mg d'ulipristal acétate, une fois par jour, a été évaluée dans deux études de phase III, de 13 semaines, randomisées, en double aveugle, incluant des patientes avec des saignements menstruels très abondants associés à des fibromes utérins. L'étude 1 était en double aveugle et contrôlée versus placebo. Les patientes de cette étude devaient être anémiques lors de leur admission dans l'étude (Hb < 10,2 g/dl) et toutes les patientes étaient appelées à recevoir 80 mg de fer (Fe²⁺) par voie orale, en plus du médicament étudié. L'étude 2 était versus un comparateur actif, la leuproréline 3,75 mg, administré une fois par mois par injection intramusculaire. Dans l'étude 2, une méthode avec double placebo a été utilisée pour évaluer de manière aveugle les deux traitements. Dans les deux études, la perte de sang menstruel a été évaluée à l'aide de l'échelle d'évaluation des saignements PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart). On estime qu'un score PBAC >100 dans les 8 premiers jours des règles représente une perte excessive de sang menstruel.

Dans l'étude 1, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de l'ulipristal acétate en ce qui concerne la diminution de la perte de sang menstruel chez les patientes traitées par rapport à celles sous placebo (voir Tableau 1 ci-dessous), ce qui s'est traduit par une correction plus rapide et plus efficace de l'anémie qu'avec le fer seul. De même, les patientes traitées par ulipristal acétate présentaient une diminution plus importante de la taille du myome, évaluée par IRM.

Dans l'étude 2, la diminution de la perte de sang menstruel était comparable chez les patientes traitées par ulipristal acétate et par agoniste de la GnRH (leuproréline). La plupart des patientes traitées par ulipristal acétate ont arrêté de saigner au cours de la première semaine du traitement (aménorrhée). La taille des trois plus grands myomes a été évaluée par échographie à la fin du traitement (semaine 13) et pendant encore 25 semaines sans traitement pour les patientes n'ayant pas subi d'hystérectomie ou de myomectomie. La diminution de la taille du myome s'est généralement maintenue pendant cette période de suivi chez les patientes préalablement traitées par ulipristal acétate alors qu'une reprise de la croissance a été observée chez les patientes traitées par leuproréline.

Tableau 1 : Résultats obtenus sur les critères primaires et sur une partie des critères secondaires d'efficacité dans les études de Phase III

Paramètre	Étude 1			Étude 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acétate 5 mg/jour N=95	Ulipristal acétate 10 mg/jour N=94	Leuproréline 3,75 mg/ mois N=93	Ulipristal acétate 5 mg/jour N=93	Ulipristal acétate 10 mg/jour N=95
Saignements menstruels Score PBAC médián avant traitement	376	386	330	297	286	271
Changement médián à la semaine 13	-59	-329	-326	-274	-268	-268
Patientes en aménorrhée à la semaine 13	3 (6,3 %)	69 (73,4 %)¹	76 (81,7 %)²	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)	85 (89,5 %)

Paramètre	Étude 1			Étude 2		
	Placebo N=48	Ulipristal acétate 5 mg/jour N=95	Ulipristal acétate 10 mg/jour N=94	Leuproréline 3,75 mg/ mois N=93	Ulipristal acétate 5 mg/jour N=93	Ulipristal acétate 10 mg/jour N=95
Patientes dont les saignements menstruels se sont normalisés (score PBAC < 75) en semaine 13	9 (18,8 %)	86 (91,5 %)¹	86 (92,5 %)¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)	93 (97,9 %)
Changement médian du volume du myome à la semaine 13 ^a (par rapport à la valeur de base)	+3,0 %	-21,2 %³	-12,3 %⁴	-53,5 %	-35,6 %	-42,1 %

^a Dans l'étude 1, le changement du volume total du myome, par rapport à la valeur de base, a été mesuré par IRM. Dans l'étude 2, le changement du volume des trois plus grands myomes a été mesuré par échographie. Les valeurs « en gras » dans les cases ombragées indiquent qu'il y a une différence significative dans les comparaisons entre l'ulipristal acétate et le contrôle. Celles-ci étaient toujours en faveur de l'ulipristal acétate.
Valeurs p : ¹ = <0,001, ² = 0,037, ³ = <0,002, ⁴ = <0,006.

Utilisation répétée séquentielle :

L'efficacité des cycles de traitement répétés de doses fixes de 5 mg et 10 mg d'ulipristal acétate une fois par jour a été évaluée dans deux études de phase III, comprenant jusqu'à 4 cycles de traitement séquentiel de 3 mois chez des patientes présentant des saignements menstruels très abondants associés à des fibromes utérins. L'étude 3 était une étude en ouvert évaluant l'ulipristal acétate 10 mg, au cours de laquelle chacun des cycles de traitement de 3 mois était suivi d'un traitement de 10 jours en double aveugle par progestatif ou placebo. L'étude 4 était une étude clinique randomisée en double aveugle évaluant l'ulipristal acétate 5 ou 10 mg.

Les études 3 et 4 ont démontré l'efficacité de l'ulipristal acétate sur le contrôle des symptômes des fibromes utérins (par exemple, saignements utérins) et la réduction de la taille des fibromes après 2 et 4 cycles de traitement.

Dans l'étude 3, l'efficacité du traitement a été démontrée sur plus de 18 mois de traitement séquentiel répété (4 cycles de traitement, à 10 mg une fois par jour) ; 89,7 % des patientes étaient en aménorrhée à la fin du quatrième cycle de traitement.

Dans l'étude 4, 61,9 % et 72,7 % des patientes étaient en aménorrhée à la fois à la fin du premier et du second cycle de traitement (respectivement à la dose de 5 mg et de 10 mg, p=0,032) ; 48,7 % et 60,5 % étaient en aménorrhée à la fin de chacun des quatre cycles de traitement combinés (respectivement à la dose de 5 mg et de 10 mg, p=0,027). A la fin du quatrième cycle de traitement, 158 (69,6 %) patientes et 164 (74,5 %) patientes étaient en aménorrhée, respectivement à la dose de 5 mg et de 10 mg (p=0,290).

Tableau 2 : Résultats obtenus sur les critères principaux et sur une sélection de critères secondaires d'efficacité dans les études de Phase III au long cours

Paramètre	Après le second cycle de traitement (2 fois 3 mois de traitement)			Après le quatrième cycle de traitement (4 fois 3 mois de traitement)		
	Etude 3 ^a	Etude 4		Etude 3	Etude 4	
Patientes commençant le cycle de traitement (second ou quatrième cycle)	10 mg/j N=132	5 mg/j N=213	10 mg/j N=207	10 mg/j N=107	5 mg/j N=178	10 mg/j N=176
Patientes en aménorrhée ^{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 %)
Patientes dont les saignements sont contrôlés ^{b, c, d}	NA	N=199	N=191	NA	N=202	N=192
		175 (87,9 %)	168 (88,0 %)		148 (73,3 %)	144 (75,0 %)
Changement médian du volume du myome (par rapport à la valeur de base)	-63,2 %	-54,1 %	-58,0 %	-72,1 %	-71,8 %	-72,7 %

^a L'évaluation du second cycle de traitement a été réalisée après le second cycle de traitement plus un cycle menstruel.

^b Les patientes avec des valeurs manquantes ont été exclues de l'analyse.

^c Les Nombres et pourcentages de patientes incluent les patientes sorties d'étude.

^d Les "saignements contrôlés" ont été définis comme une absence d'épisode de saignements abondants et un maximum de 8 jours de saignements (ne comprenant pas les jours de spotting) au cours des 2 derniers mois d'une période de traitement.

Dans toutes les études de Phase III y compris les études de traitements répétés séquentiels, 7 cas d'hyperplasie ont été observés au total sur 789 patientes ayant des biopsies évaluables (0,89 %). La vaste majorité est revenue spontanément à un endomètre normal après le retour des règles pendant les périodes sans traitement. L'incidence des hyperplasies n'a pas été augmentée avec des cycles répétés de traitement, en tenant compte des données de 340 femmes ayant reçu jusqu'à quatre cycles d'acétate d'ulipristal 5 ou 10 mg et les données limitées relatives à 43 femmes ayant reçu jusqu'à huit cycles d'acétate d'ulipristal 10 mg. La fréquence observée est en ligne avec les groupes contrôle ainsi que la prévalence rapportée dans la littérature pour les femmes pré-ménopausées symptomatiques de cette tranche d'âge (moyenne de 40 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Esmya dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement symptomatique du léiomyome utérin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose unique de 5 ou de 10 mg, l'ulipristal acétate est rapidement absorbé, avec une C_{max} de $23,5 \pm 14,2$ ng/ml et de $50,0 \pm 34,4$ ng/ml qui est atteinte approximativement 1 h après l'ingestion, et avec une $ASC_{0-\infty}$ de $61,3 \pm 31,7$ ng.h/ml et $134,0 \pm 83,8$ ng.h/ml, respectivement. L'ulipristal acétate est rapidement transformé en un métabolite pharmacologiquement actif avec une C_{max} de $9,0 \pm 4,4$ ng/ml et $20,6 \pm 10,9$ ng/ml qui est atteinte approximativement 1 h après l'ingestion, et avec une $ASC_{0-\infty}$ de $26,0 \pm 12,0$ ng.h/ml et $63,6 \pm 30,1$ ng.h/ml, respectivement.

L'administration d'ulipristal acétate (comprimé de 30 mg) avec un petit-déjeuner riche en lipides a entraîné une baisse d'environ 45 % de la C_{max} moyen, un T_{max} retardé (temps médian passant de 0,75 heure à 3 heures) et une $ASC_{0-\infty}$ moyenne 25 % plus élevée, en comparaison avec une

administration à jeun. Des résultats similaires ont été obtenus pour le métabolite actif mono-N-déméthylé. Un effet cliniquement pertinent de la prise d'aliments sur la cinétique de l'ulipristal acétate n'est pas attendu dans le cadre de l'administration quotidienne de comprimés d'ulipristal acétate.

Distribution

L'ulipristal acétate est en grande partie (>98 %) lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, à l'alpha-1-glycoprotéine acide et aux lipoprotéines de haute et de basse densité.

L'ulipristal acétate et son métabolite actif mono-N-déméthylé sont excrétés dans le lait maternel selon un rapport moyen ASCt lait/plasma de $0,74 \pm 0,32$ pour l'ulipristal acétate.

Biotransformation/Élimination

L'ulipristal acétate est largement métabolisé en métabolites mono-N-déméthylés et, par la suite, en métabolites di-N-déméthylés. Les résultats d'études *in vitro* indiquent que ce métabolisme se fait essentiellement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). La principale voie d'élimination est par les matières fécales et moins de 10 % sont excrétés dans les urines. La demi-vie terminale de l'ulipristal acétate dans le plasma à la suite d'une administration unique de 5 ou de 10 mg est estimée à environ 38 heures, avec une clairance orale moyenne (CL/F) d'environ 100 l/h.

Les résultats d'études *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate et son métabolite actif n'inhibent pas les CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ou n'induisent pas le CYP1A2 à des concentrations cliniquement pertinentes. Il est donc peu probable que l'administration d'ulipristal acétate modifie la clairance des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.

Les données *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate et son métabolite actif ne sont pas des substrats de la P-gp (ABCB1).

Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique avec l'ulipristal acétate n'a été effectuée chez des femmes présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique. En raison du métabolisme par le CYP, une modification de l'élimination de l'ulipristal acétate en cas d'insuffisance hépatique est attendue, entraînant une exposition plus importante. Esmya est contre-indiqué chez les patientes présentant des troubles hépatiques (voir rubriques 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour les femmes.

La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées à son mécanisme d'action sur les récepteurs de la progestérone (et à des concentrations plus élevées, sur les récepteurs des glucocorticoïdes), une activité antiprogestérone étant observée à des expositions similaires aux niveaux thérapeutiques. Dans une étude de 39 semaines sur des singes cynomolgus, des changements histologiques ressemblant aux PAEC ont été observés à de faibles doses.

En raison de son mécanisme d'action, l'ulipristal acétate a un effet embryolétal sur le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg), les cobayes et le singe. La sécurité pour un embryon humain est inconnue. Chez l'animal, à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation, aucun potentiel tératogène n'a été observé.

Des études sur la reproduction, réalisées sur le rat, à des doses dont l'exposition était du même ordre que la dose utilisée chez l'homme, n'ont révélé aucun trouble de la fécondité dû à l'ulipristal acétate chez les animaux traités ou chez les jeunes des femelles traitées.

Les études de carcinogénicité (chez le rat et la souris) ont démontré que l'ulipristal acétate n'était pas carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Mannitol
Croscarmellose sodique
Talc
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en alu/PVC/PE/PVDC ou en alu/PVC/PVDC.
Boîtes de 28, 30 et 84 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 février 2012

Date du dernier renouvellement : 14 novembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

JJ/MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Cenexi
17, Rue de Pontoise
FR-95520 Osny
France

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes les actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant de commercialiser le médicament dans chacun des états-membres, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra convenir du contenu et du format du matériel d'éducation avec les autorités nationales compétentes.

Le titulaire de l'AMM s'assurera que, lors de la commercialisation et ultérieurement, tous les prescripteurs d'Esmya et les pathologistes qui examinent les prélèvements de patientes traitées par Esmya, ainsi que les patientes traitées par Esmya, ont bien reçu le matériel d'éducation.

Le matériel d'éducation comprendra ce qui suit :

- Le matériel d'éducation pour les prescripteurs (gynécologues), qui contient :
 - Lettre d'accompagnement
 - RCP
 - Guide du médecin relatif à la prescription d'Esmya
- Le matériel d'éducation pour les pathologistes, qui contient :
 - Guide du pathologiste
 - Clé USB ou un CD ROM avec des images de spécimens numériques (bibliothèque numérique avec des images à hautes résolution).
 - RCP
- Matériel d'éducation pour les patientes, qui contient :
 - Carte patiente

Le matériel d'éducation contiendra les éléments clés suivants :

Le guide du médecin relatif à la prescription

- les recommandations détaillées pour la gestion de l'épaississement de l'endomètre.
- le rappel de l'effet de l'ulipristal acétate sur l'endomètre.
- le besoin d'informer le pathologiste que les patientes ont été traitées par Esmya si des échantillons de biopsie/chirurgicaux doivent être expédiés pour analyse.
- les indications.
- la posologie : un comprimé de 5 mg une fois par jour pour des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois chacun. Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent : le premier cycle de traitement doit débiter au cours de la première menstruation, les cycles de traitement suivants doivent débiter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent. Le médecin doit informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.
- les contre-indications en cas de grossesse et d'allaitement, de saignements génitaux d'une étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins et de cancer utérin, cervical, ovarien ou du sein, ainsi qu'en cas de troubles hépatiques connus ou sous-jacents.
- absence de données de sécurité sur l'endomètre pour un traitement en continu d'une durée supérieure à 3 mois.
- le besoin d'investiguer, conformément aux pratiques cliniques habituelles, la persistance de l'épaississement de l'endomètre suite à l'arrêt du traitement et le retour des règles afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes.
- Recommandation d'une surveillance régulière de l'endomètre en cas de cycles de traitement séquentiel répétés. Ceci inclut une échographie annuelle qui doit être réalisée pendant une période sans traitement, après le retour des règles. Si un épaississement de l'endomètre est observé qui persisterait après le retour des règles pendant une période sans traitement, ou au-delà des 3 mois suivant la fin des cycles de traitement et/ou si une modification du profil de saignements est observée (voir « profil des saignements »), un examen de l'endomètre comprenant une biopsie de l'endomètre doit être réalisé afin d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes, telles que des pathologies malignes de l'endomètre.
- Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant toute initiation de traitement, et avant chaque nouvelle cure de traitement.
- Les patientes présentant les valeurs d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) $> 2 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) (isolément ou en association avec une valeur de la bilirubine $> 2 \times$ LSN) ne doivent pas être traitées.
- La fonction hépatique doit être contrôlée une fois par mois au cours des deux premières cures de traitement, et lorsque cliniquement indiqué.

- Le traitement doit être interrompu si la patiente présente des valeurs d'ALAT ou d'ASAT $> 3 \times \text{LSN}$.
- Si, au cours du traitement, une patiente montre des signes ou des symptômes compatibles avec une lésion hépatique, le traitement doit être interrompu, et celle-ci doit immédiatement faire l'objet d'investigations, avec notamment la réalisation de tests de la fonction hépatique.
- En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés dans les deux à quatre semaines après l'interruption du traitement.

Le matériel d'éducation pour les pathologistes

- effets principaux d'Esmya sur l'endomètre, liés à la modulation du récepteur de la progestérone (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC)) et comment ceux-ci diffèrent de ceux induits par les estrogènes non opposés
- le diagnostic différentiel entre les PAEC, ceux induits par les estrogènes non opposés et l'hyperplasie endométriale.

La Carte patiente

- informe les patientes sur les effets indésirables éventuels affectant le foie qui pourraient être causés par l'utilisation d'Esmya.
- informe les patientes de la nécessité d'avertir leur médecin en cas de problèmes hépatiques quels qu'ils soient.
- informe les patientes de ne pas prendre Esmya en cas de problèmes hépatiques.
- informe les patientes sur la nécessité de surveiller la fonction hépatique avant le début de chaque cure de traitement, une fois par mois au cours du traitement et quelques semaines après l'arrêt du traitement.
- informe les patientes des signes et des symptômes de lésions hépatiques éventuelles, afin qu'elles aient connaissance des situations dans lesquelles elles doivent interrompre le traitement et contacter un médecin dans les meilleurs délais.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESMYA 5 mg, comprimés
Ulipristal acétate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'ulipristal acétate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés
30 comprimés
84 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Esmya

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESMYA 5 mg, comprimés
Ulipristal acétate

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Gedeon Richter

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

ESMYA COMPRIMÉS à 5 mg

CARTE PATIENTE

INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER LE MÉDICAMENT

Esmya peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Parmi ces effets indésirables, le médicament peut provoquer de graves lésions de votre foie. Cette carte vous apporte des informations sur les analyses sanguines que vous devrez effectuer au cours du traitement, et sur ce que vous devez faire en cas de survenue d'effets indésirables affectant votre foie.

Ne prenez pas Esmya si vous présentez des problèmes hépatiques.
Informez votre médecin si vous avez connaissance de problèmes concernant le fonctionnement de votre foie ou avez des doutes ce sujet.

QUE FAIRE PENDANT ET APRÈS VOTRE TRAITEMENT ?

Effectuez des analyses sanguines régulièrement

Des analyses sanguines doivent être effectuées avant le début de chaque cure de traitement afin de déterminer si votre foie fonctionne correctement. En fonction des résultats de ces tests, le médecin décidera si un traitement par Esmya peut vous convenir ou non.

Pendant le traitement par Esmya, votre médecin effectuera des analyses sanguines régulièrement afin de contrôler votre fonction hépatique. Ces tests doivent être effectués chaque mois, ainsi que quelques semaines après la fin d'une cure de traitement (voir calendrier ci-dessous). Ces analyses sanguines indiqueront à votre médecin le fonctionnement de votre foie et sont essentielles pour la surveillance de votre traitement.

LE TABLEAU CI-DESSOUS VOUS AIDERA À SUIVRE VOS ANALYSES SANGUINES :

	DATE
1^{er} TEST (avant le début du traitement)	
Début du traitement	
2^e TEST (4 semaines après le début du traitement)	
3^e TEST (8 semaines après le début du traitement)	
4^e TEST (12 semaines après le début du traitement)	
5^e TEST (2-4 semaines après la fin du traitement par Esmya)	

SIGNES ET SYMPTÔMES D'ÉVENTUELS PROBLÈMES HÉPATIQUES

Interrompez le traitement et contactez un médecin immédiatement si vous observez l'un des signes ou des symptômes suivants :

- fatigue, épuisement sévère
- couleur jaune de la peau et des yeux
- urines de couleur foncé
- douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen

- démangeaisons
- nausées (mal de cœur)
- vomissements

Le médecin devra contrôler le fonctionnement de votre foie immédiatement et décider si vous pouvez continuer le traitement.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ESMYA 5 mg, comprimés

Ulipristal acétate

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Esmya et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Esmya
3. Comment prendre Esmya
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Esmya
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Esmya et dans quel cas est-il utilisé

Esmya contient la substance active ulipristal acétate. Esmya est utilisé pour traiter les symptômes modérés à sévères des fibromes utérins (aussi connus sous le nom de myomes), qui sont des tumeurs non cancéreuses de l'utérus.

Esmya est utilisé chez les femmes adultes (de plus de 18 ans) non ménopausées.

Chez certaines femmes, les fibromes utérins peuvent causer des saignements menstruels abondants (vos « règles »), des douleurs pelviennes (gêne dans le ventre) et exercer une pression sur d'autres organes.

Ce médicament agit en modifiant l'activité de la progestérone qui est une hormone présente naturellement dans le corps. Esmya est utilisé soit avant une opération de vos fibromes, soit pour le traitement au long cours de vos fibromes, afin de diminuer leur taille, d'arrêter ou de réduire les saignements et d'augmenter le nombre de vos globules rouges.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Esmya

Il faut savoir que la plupart des femmes n'ont pas de saignements menstruels (règles) pendant le traitement et quelques semaines après celui-ci.

Ne prenez jamais Esmya

- si vous êtes allergique à l'ulipristal acétate ou à l'un des autres composants contenus dans Esmya (mentionnés à la rubrique 6).
- si vous présentez un trouble hépatique sous-jacent.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- si vous avez des saignements vaginaux qui ne sont pas causés par des fibromes utérins.
- si vous avez un cancer de l'utérus (corps de l'utérus), cervical (du col de l'utérus), des ovaires ou du sein.

Avertissements et précautions

- Avant de commencer le traitement par Esmya, des analyses sanguines seront effectuées pour déterminer si votre foie fonctionne correctement. En fonction des résultats de ces tests, votre médecin décidera si le traitement par Esmya peut ou non vous convenir. Ces tests seront répétés tous les mois au cours des deux premières cures de traitement. Au cours des cures suivantes, la fonction de votre foie sera contrôlée une fois avant chaque nouvelle cure de traitement, et aussi, si vous présentez l'un des symptômes décrits ci-dessous. En outre, un contrôle supplémentaire de la fonction de votre foie devra être réalisé 2 à 4 semaines après la fin de votre traitement. Si pendant le traitement, vous présentez des signes en relation avec le fonctionnement du foie, notamment nausées et vomissements, fatigue importante, jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau), urines foncées, démangeaisons ou douleur de la partie supérieure de l'abdomen, vous devez interrompre le traitement et contacter immédiatement votre médecin, qui vérifiera le fonctionnement de votre foie et décidera si vous pouvez continuer le traitement.
- si vous prenez actuellement une contraception hormonale (comme un contraceptif oral) (voir rubrique « Autres médicaments et Esmya »), vous devez utiliser une autre méthode contraceptive de type barrière (comme un préservatif) pendant que vous êtes traitée par Esmya.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Esmya.
- si vous souffrez d'asthme sévère, le traitement par Esmya peut ne pas vous convenir. Vous devez en parler avec votre médecin.

Le traitement par Esmya entraîne généralement une diminution significative, voire un arrêt de vos saignements menstruels (vos « règles ») dans les 10 premiers jours de traitement. Si vous continuez à avoir des saignements abondants au-delà de cette période, parlez-en à votre médecin.

Vos règles devraient en principe revenir dans les 4 semaines après l'arrêt du traitement par Esmya. Le tissu de l'utérus peut s'épaissir ou changer pendant que vous prenez Esmya. Ces changements reviennent à la normale quand le traitement est arrêté et que vos règles recommencent.

Enfants et adolescents

Esmya ne doit pas être pris par des enfants de moins de 18 ans dans la mesure où la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ulipristal d'acétate n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Esmya

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez impérativement votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car ces médicaments peuvent affecter Esmya ou être affectés par Esmya :

- Certains médicaments utilisés pour soigner le cœur (par ex. digoxine).
- Certains médicaments utilisés pour éviter les accidents vasculaires cérébraux et les caillots sanguins (par ex. dabigatran étexilate).
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie (par ex. phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, primidone).
- Certains médicaments utilisés dans le traitement d'une infection par le VIH (par ex. ritonavir, efavirenz, névirapine).
- Des médicaments utilisés dans le traitement de certaines infections bactériennes (par ex. rifampicine, télichromycine, clarithromycine, érythromycine, rifabutine).
- Certains médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques (par ex. kétoconazole (sauf le shampoing), itraconazole).
- Des produits à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) utilisés pour la dépression ou l'anxiété.
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de la dépression (par ex. néfazodone).
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (par ex. vérapamil).

Esmya peut également diminuer l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux. En outre, les contraceptifs hormonaux et les progestatifs (par ex. noréthistérone ou lévonorgestrel) peuvent également diminuer l'efficacité d'Esmya. Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés et vous devez par conséquent utiliser une autre méthode contraceptive de type barrière comme un préservatif, pendant le traitement par Esmya.

Esmya avec des aliments et boissons

Evitez de boire du jus de pamplemousse lorsque vous prenez Esmya.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas Esmya si vous êtes enceinte. L'utilisation d'Esmya alors que vous êtes enceinte pourrait affecter votre grossesse (on ignore si Esmya peut nuire à votre bébé ou provoquer une fausse couche). Si vous vous trouvez enceinte pendant le traitement avec Esmya, il est important d'arrêter immédiatement d'utiliser Esmya et de contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Esmya est susceptible de rendre certains contraceptifs hormonaux moins efficaces (voir « Autres médicaments et Esmya »).

Esmya est excrété dans le lait maternel. N'allaites donc pas votre bébé pendant que vous êtes traitée par Esmya.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Esmya peut causer de légères sensations vertigineuses (voir paragraphe 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas de véhicules, ou n'utilisez pas de machines si vous ressentez ces symptômes.

3. Comment prendre Esmya ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 5 mg par jour, pour des cycles de traitement de 3 mois maximum chacun. Si plusieurs cycles de traitement de 3 mois avec Esmya vous ont été prescrits, vous devez commencer chaque nouveau cycle au plus tôt pendant la deuxième menstruation qui suit la fin du cycle de traitement précédent.

Vous devez toujours commencer à prendre Esmya la première semaine de vos règles.

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau et vous pouvez le prendre avant, pendant ou après un repas.

Si vous avez pris plus d'Esmya que vous n'auriez dû

L'expérience avec Esmya lorsque plusieurs comprimés ont été pris simultanément est limitée. Il n'a pas été rapporté d'effet nocif grave après la prise en une fois de plusieurs comprimés d'Esmya. Vous devez toutefois demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien, si vous avez pris plus d'Esmya que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre Esmya

Si vous avez oublié de prendre un comprimé depuis moins de 12 heures, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Toutefois, si vous avez oublié de prendre un comprimé depuis plus de 12 heures, ne prenez pas le comprimé oublié et ne prenez qu'un seul comprimé, à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Esmya

Esmya doit être pris quotidiennement, sans interruption, pendant des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois. Pendant chaque cycle de traitement, n'arrêtez pas de prendre vos comprimés

sans avoir demandé conseil à votre médecin, même si vous vous sentez mieux, les symptômes pouvant réapparaître plus tard.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Esmya et contactez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- gonflement du visage, de la langue ou de la gorge ; difficultés pour avaler ; urticaire et difficultés pour respirer. Il peut s'agir de symptômes d'un œdème de Quincke (fréquence indéterminée).
- nausées ou vomissements, fatigue sévère, ictère (jaunissement des yeux ou de la peau), urines foncées, démangeaisons ou douleur de la partie supérieure de l'abdomen. Ces symptômes peuvent être des signes de trouble hépatique (fréquence indéterminée). Voir également la rubrique 2 Avertissements et précautions.

Effets indésirables très fréquents (susceptibles d'affecter plus d'1 utilisatrice sur 10) :

- diminution ou absence des règles (aménorrhée)
- épaissement de la paroi de l'utérus (épaississement de l'endomètre).

Effets indésirables fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 utilisatrice sur 10) :

- maux de tête
- sensations de tête qui tourne (vertiges)
- douleurs gastriques, envie de vomir (nausées)
- acné
- douleurs dans les muscles et les os (douleurs musculo-squelettiques)
- poche de liquide au niveau des ovaires (kyste ovarien), sensibilité/douleurs mammaires, douleurs dans le bas-ventre (pelviennes)
- bouffées de chaleur
- fatigue
- prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 utilisatrice sur 100) :

- allergie au médicament
- anxiété
- sautes d'humeur
- sensations vertigineuses
- bouche sèche, constipation
- perte de cheveux, peau sèche, sudation accrue
- douleur dans le dos
- fuites urinaires
- saignements utérins,
- pertes vaginales, saignements vaginaux anormaux,
- gêne au niveau des seins
- gonflement dû à une rétention des liquides (œdème)
- très grande fatigue (asthénie)
- augmentation du cholestérol sanguin observée lors d'analyses de sang, augmentation des lipides sanguins (triglycérides) observée lors d'analyses de sang.

Effets indésirables rares (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 utilisatrice sur 1000) :

- saignements de nez

- indigestion, ballonnements
- rupture d'une poche de liquide au niveau des ovaires (kyste ovarien)
- gonflement des seins

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Esmya ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Esmya

- La substance active est l'ulipristal acétate. Un comprimé contient 5 mg d'ulipristal acétate.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le mannitol, la croscarmellose sodique, le talc et le stéarate de magnésium.

Qu'est-ce qu'Esmya et contenu de l'emballage extérieur

Esmya se présente sous la forme d'un comprimé blanc à blanc-cassé, rond, biconvexe, de 7 mm, portant le code « ES5 » gravé sur une face.

Ce médicament est disponible sous les conditionnements suivants : boîtes contenant des plaquettes thermoformées en alu/PVC/PE/PVDC de 28, 30 et 84 comprimés ou plaquettes thermoformées en alu/PVC/PVDC de 28 et 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Cenexi
17 rue de Pontoise
F-95520 Osny
France

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>