

**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 dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg par voie orale, une fois par jour, pendant une durée maximum de 3 mois.

Ce traitement de 3 mois peut être répété une fois. Le second traitement doit commencer le plus tôt possible au cours de la deuxième menstruation après la fin du premier cycle de traitement. Les traitements doivent toujours être commencés au cours de la première semaine d'une menstruation. En raison de l'absence de données de sécurité à long terme, la durée du traitement ne doit pas dépasser deux cycles de traitement de 3 mois.

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).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique légère. En l'absence d'études spécifiques, l'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou 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

Le comprimé peut être pris au cours ou en dehors des repas.

### **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.

### **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.

#### 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.

#### 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).

#### Insuffisance hépatique

Il n'existe pas d'expérience clinique avec l'ulipristal acétate chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique. En cas d'insuffisance hépatique, une modification de l'élimination de l'ulipristal acétate est attendue, ce qui entraînerait une augmentation de l'exposition (voir rubrique 5.2). Cette augmentation de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement pertinente chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère. L'ulipristal acétate n'est pas recommandé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, sauf si la patiente est étroitement surveillée (voir rubrique 4.2).

#### 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.

#### Changements endométriaux

L'ulipristal acétate possède une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre. Une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre peut se produire. Si l'épaississement de l'endomètre

persiste au-delà de 3 mois après la fin du traitement et le retour des règles, une investigation selon les pratiques cliniques habituelles peut être nécessaire afin d'exclure des pathologies sous-jacentes. 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).

Seulement deux cycles de traitement sont recommandés. Aucun des deux cycles de traitement ne doit durer plus de 3 mois, étant donné que le risque d'effets indésirables sur l'endomètre est inconnu si le traitement est prolongé.

#### Profil des saignements

Les patientes doivent être informées du fait 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 du traitement.

## **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 ésoméprazole (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 Pgp*

Les résultats d'études *in vitro* indiquent que l'ulipristal acétate peut être un inhibiteur de la Pgp 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 Pgp 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 Pgp, 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 Pgp (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 602 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 (80,8 %), 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 (93,6 %), n'aboutissait pas à l'arrêt du médicament (99,5 %) et disparaissait spontanément.

La sécurité de deux cycles de traitements intermittents (chacun limité à une durée de 3 mois) a été évaluée chez 131 femmes souffrant de fibromes utérins traitées avec 10 mg d'ulipristal acétate dans une étude de phase III et a démontré un profil de sécurité analogue à celui observé pendant un seul cycle de traitement.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de trois 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		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
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	Dyspepsie Bouche sèche Flatulences Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné Hyperhidrose	Alopécie** Peau sèche
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*	Hémorragies utérines* Bouffées de chaleur* Douleurs pelviennes Kyste ovarien* Sensibilité/douleur des seins	Métrorragies Kyste ovarien rompu Écoulements génitaux Gonflement des seins Gêne au niveau des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème Fatigue	Asthénie
Investigations		Augmentation du cholestérol sanguin	Augmentation des triglycérides sanguins Prise de poids

\* voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

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

### 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; cet effet s'inverse lorsque le traitement s'arrête et le cycle menstruel redémarre.

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 9,8 % 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.

Dans l'essai clinique en ouvert de phase III, la fréquence était de 4,3% pour l'ulipristal acétate.

### *Céphalées*

Des céphalées d'une intensité légère ou modérée ont été rapportées chez 6,8 % des patientes.

### *Kyste ovarien*

Des kystes ovariens fonctionnels ont été observés pendant et après le traitement chez 1,2 % 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.

### Endomètre

L'ulipristal acétate exerce un effet direct sur l'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 traitement. Cet épaississement disparaît après l'arrêt du traitement et le retour des règles. Si l'épaississement de l'endomètre persiste au-delà des 3 mois consécutifs à la fin du traitement et le retour des menstruations, une investigation selon les pratiques cliniques habituelles peut être nécessaire afin d'exclure des pathologies sous-jacentes.

### Fibromes

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.

### 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 pendant 3 mois de traitement.

### Efficacité et sécurité clinique

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 (Fe<sup>2+</sup>) par voie orale, en plus du produit testé. 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 ultrasons 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/jou r N = 95
<b>Saignements menstruels</b>						
Score PBAC médián avant traitement	376	386	330	297	286	271
Changement médián à la semaine 13	-59	<b>-329</b>	<b>-326</b>	-274	-268	-268
Patientes en <b>aménorrhée</b> à la semaine 13	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 %)
<b>Patientes dont les saignements menstruels se sont normalisés</b> (score PBAC < 75) en semaine 13	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 %)
Changement médián du <b>volume du myome</b> à la semaine 13 <sup>a</sup> (par rapport à la valeur de base)	+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> 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 ultrasons. Les valeurs « en gras » dans les cases ombragées indiquent qu'il y a une différence significative dans les comparaisons entre l'acétate d'ulipristal et le contrôle. Celles-ci étaient toujours en faveur de l'ulipristal acétate.  
Valeurs p : <sup>1</sup> = <0,001, <sup>2</sup> = 0,037, <sup>3</sup> = <0,002, <sup>4</sup> = <0,006.

Dans une étude clinique de phase III réalisée chez 131 femmes souffrants de fibromes utérins et recevant deux cycles de traitement de 3 mois par intermittence de 10 mg d'ulipristal acétate, l'aménorrhée a été atteinte à la fin du premier cycle de traitement chez 79,5 % des patientes. Le second cycle de traitement a fourni des résultats comparables (88,5 % des patientes). La réduction du volume du myome (moyenne [médiante] à partir de la sélection) observée pendant le premier cycle de traitement (-41,9 % [-49,9 %]) a été maintenue pendant le deuxième cycle de traitement (-43,7 % [-63,2 %]). Étant donné les résultats des études 1 et 2, on s'attend à ce que, comme pour la dose de 10 mg, l'efficacité de la dose 5 mg observée lors du premier cycle de traitement soit maintenue lors du deuxième cycle de traitement. Bien que le nombre de patientes qui ont achevé les quatre cycles de traitement de 3 mois soit limité, à savoir 99 patientes, les données de sécurité sont suffisantes pour permettre un cycle supplémentaire de traitement de 3 mois, dans une situation pré-opératoire.

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 (voir rubriques 4.2 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 (PVC-PE-PVDC-Aluminium)  
Boîtes de 28 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

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 février 2012

**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. FABRICANTS RESPONSABLES 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.

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (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 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

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 patients ont été traités par Esmya si des échantillons de biopsie/chirurgicaux doivent être expédiés pour analyse.
- l'indication : traitement préopératoire
- la posologie : un comprimé de 5 mg une fois par jour pendant un maximum de 3 mois. Ce traitement de 3 mois peut être répété une fois. Le second traitement doit commencer le plus tôt possible au cours de la deuxième menstruation après la fin du premier cycle de traitement. Les traitements doivent toujours être commencés au cours de la première semaine d'une menstruation.
- 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.
- absence de données de sécurité sur l'endomètre pour un traitement 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 des pathologies sous-jacentes.

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



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE CARTONNEE**

**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  
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

**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

**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**

**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) qui ont besoin d'une intervention chirurgicale pour leurs fibromes, avant qu'elles n'atteignent la ménopause..

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. Il est utilisé pendant un maximum de 3 mois consécutifs (ce traitement de 3 mois peut être répété une fois) afin de diminuer la taille des fibromes, d'arrêter ou de réduire les saignements et d'augmenter le nombre de vos globules rouges, avant l'opération.

#### **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 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.

### **Avvertissements et précautions**

- 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.

### **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**

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

### **Grossesse et allaitement**

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'allaitez donc pas votre bébé pendant que vous êtes traitée par Esmya.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **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, pendant une durée maximum de 3 mois.

Ce traitement de 3 mois peut être répété une fois. Si un deuxième cycle de traitement de 3 mois avec Esmya vous a été prescrit, vous devez le commencer le plus tôt possible au cours de la deuxième menstruation qui suit la fin du premier cycle de traitement.

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 peut être pris quotidiennement pendant une durée maximum de 3 mois consécutifs. N'arrêtez pas de prendre vos comprimés sans avoir demandé conseil à votre médecin, même si vous vous sentez mieux, étant donné que les symptômes peuvent 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. Effets indésirables éventuels**

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

**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
- sudation accrue
- 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 (pelvienne), saignements utérins
- bouffées de chaleur
- gonflement dû à une rétention des liquides (œdème)
- fatigue
- augmentation du cholestérol sanguin observée lors d'analyses de sang.

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

- anxiété
- sautes d'humeur
- sensations vertigineuses
- saignements de nez
- indigestion, bouche sèche, ballonnements, constipation
- perte de cheveux, peau sèche
- douleur dans le dos
- fuites urinaires
- rupture d'une poche de liquide au niveau des ovaires (kyste ovarien)
- pertes vaginales, saignements vaginaux anormaux
- gonflement des seins, gêne au niveau des seins
- très grande fatigue (asthénie)
- prise de poids
- augmentation des lipides sanguins (triglycérides) observée lors d'analyses de sang.

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.

Esmya est disponible sous les conditionnements suivants : boîtes contenant des plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC-Aluminium) de 28 et 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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>