



## Alerta de Farmacovigilancia

### ACETATO DE ULIPRISTAL: RESTRICCIONES DE USO POR RIESGO DE DAÑO HEPÁTICO.

*Bres. Castro, Mauricio; De Santis, Agustina. Dras. Galarraga, Florencia; Domínguez, Viviana.*

El acetato de ulipristal (AU) es un esteroide sintético derivado de la 19-norprogesterona, con selectividad tisular, cuyo mecanismo de acción es el antagonismo parcial de los receptores de progesterona. Presenta dos indicaciones aprobadas a diferentes dosis:

Anticonceptivo de emergencia a dosis de 30 mg comercializado en Europa y Estados Unidos bajo la marca comercial Ellaone®

- Tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos y tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos en mujeres en edad reproductiva. Se encuentra comercializado en Europa en una presentación de 5mg para esta indicación con el nombre comercial Esmya®<sup>1, 2</sup>.

En nuestro país el acetato de ulipristal se encuentra registrado y comercializado en presentación de 5 mg (Esmya®, Tresul), (Primette®, Urufarma) para el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos y sus síntomas. No forma parte del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) emitido por el MSP.<sup>3</sup>

Los miomas uterinos son tumores benignos con una incidencia muy variable (entre 5 y 77%) siendo esta mayor entre la 4ta y 5ta década de la vida. El tratamiento definitivo de esta patología es quirúrgico. Sin embargo, hay situaciones donde se requiere posponer o evitar la cirugía cobrando importancia el tratamiento médico hormonal o no hormonal.

Dentro del tratamiento hormonal, se encuentra el acetato de ulipristal, el cual inhibe la proliferación celular e induce vías de apoptosis a nivel del propio mioma uterino. Este efecto provoca una disminución del tamaño de los miomas y del volumen uterino, provocando amenorrea en la mayoría de las pacientes tratadas.

*La eficacia clínica* del acetato de ulipristal en el tratamiento de los miomas se basa principalmente en los ensayos clínicos PEARL I y PEARL II.<sup>6-7</sup> El estudio PEARL I fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara la administración de acetato de ulipristal frente a placebo en pacientes portadoras de miomas uterinos con genitorragia evaluada según el score PBAC (pictorial blood-loss assessment chart) mayor a 100 puntos y anemia con Hb<10.2 g/dl. 96 pacientes recibieron 5 mg y 98 recibieron 10 mg de acetato de ulipristal mientras que 48 recibieron placebo. Todas fueron tratadas con suplementos de hierro desde el inicio. 91% de las pacientes tratadas con dosis de 5 mg presentaron control del sangrado uterino a las 13 semanas, 92% de las que recibieron 10 mg vs. un 19% de las que recibieron placebo. La variación del

tamaño del mioma fue de -21%, -12% y +3% en las pacientes tratadas con 5 mg, 10 mg de acetato de ulipristal vs. placebo respectivamente.<sup>6</sup>

El ensayo clínico de no inferioridad PEARL II comparó la eficacia y la seguridad del acetato de ulipristal frente al acetato de leuprolide. 307 pacientes con miomas sintomáticos y sangrado uterino excesivo fueron aleatorizadas a recibir 3 meses de tratamiento con acetato de ulipristal oral (dosis de 5 mg o 10 mg/día) o acetato de leuprolide 3.75 mg vía intramuscular/mes. Se cuantificó el tamaño de los miomas (los tres de mayor tamaño) presentando una mediana de 79.6 mm (rango intercuartil 30.3–151.0) para 5 mg de ulipristal; 47.6 mm (rango intercuartil 24.1–110.6) para los tratados con 10 mg de ulipristal y 59.2 mm (rango intercuartil 27.8–156.3) para los tratados con leuprolide.

El sangrado uterino se controló en el 90% de los pacientes que recibieron 5 mg de acetato de ulipristal, en el 98% de los que recibieron 10 mg y en el 89% de los que recibieron acetato de leuprolide. Todos los tratamientos redujeron el volumen de los miomas, con reducciones medias en la semana 13 de 36% en el grupo que recibió 5 mg de acetato de ulipristal, 42% en el grupo que recibió 10 mg y 53% en el grupo que recibió leuprolide acetato. El acetato de leuprolide se asoció con una reducción significativamente mayor en el volumen uterino (47%) que el grupo con ulipristal (20 a 22%).

Las puntuaciones medianas de PBAC en la semana 13 fueron 0 para todos los grupos de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la amenorrea fue de 7 días para los pacientes que recibieron 5 mg de acetato de ulipristal, 5 días para los que recibieron 10 mg de acetato de ulipristal y 21 días para los que recibieron acetato de leuprolide.

En cuanto al *perfil de riesgo* según su ficha técnica, se han identificado como efectos adversos más frecuentes amenorrea (79%), engrosamiento del endometrio (10-15%), sofocos (8.1%), cefalea (5.8 %); quistes ováricos (1.0%) y reacciones de hipersensibilidad (0.4%). Dentro de las reacciones adversas severas se destacan casos de hemorragia uterina (87 casos), angioedema (2 casos) e insuficiencia hepática (16 casos).<sup>1</sup>

Con respecto a esta última, se han notificado casos de daño e insuficiencia hepática severa durante la experiencia poscomercialización con requerimiento en algunos casos de trasplante hepático. Estos eventos fueron catalogados como daño hepático inducido por fármacos (Drug Induced Liver Injury, DILI de sus siglas en inglés) y han llevado a que en noviembre de 2017 el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia Europeo de la agencia Europea de Medicamentos (PRAC) realice una evaluación de este riesgo identificado de ulipristal.<sup>8-9</sup> Luego de la evaluación por esta entidad, se adopta un plan de minimización de riesgos que incluyó las actualizaciones de la ficha técnica y prospecto así como la emisión de recomendaciones a los profesionales de la salud de las cuales se destaca:

- No iniciar nuevos tratamientos o nuevos ciclos de tratamiento con Esmya®.
- En las pacientes actualmente en tratamiento: Monitorizar la función hepática al menos mensualmente durante el tratamiento y entre 2 a 4 semanas después de finalizarlo, así como en el caso de aparición de signos o síntomas compatibles con daño hepático.
- Suspender el tratamiento en el caso de que los valores de transaminasas superen 2 veces el valor superior de la normalidad.
- Informar a las pacientes sobre los posibles síntomas de daño hepático.

Esta alerta fue replicada por otras agencias reguladoras de medicamentos como la AEMPS.<sup>10</sup>

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), se notificaron hasta noviembre 2018,

93 eventos asociados a alteraciones hepáticas, de un total de 4753 reacciones adversas notificadas para acetato de ulipristal. En la tabla 1 se destacan las más relevantes.<sup>11</sup>

Tabla 1. Reacciones adversas hepáticas (RAH) asociadas con el uso de acetato de ulipristal hasta noviembre 2018.

RAH	Número de reportes (%)
Falla hepática	8 (0.16)
Cirrosis hepática	3 (0.06)
Hepatitis aguda	6 (0.12)
Hepatitis fulminante	3 (0.06)

%= porcentaje total de reportes recibidos para acetato de ulipristal.

Si bien no son números elevados, la severidad de los eventos han hecho que se requiera un plan de minimización de riesgos que incluye:

La realización de pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, así como evitar el inicio si las transaminasas ALT o AST superan x 2 el límite superior de la normalidad. Durante el tratamiento, se deben realizar pruebas de la función hepática de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento. Para los períodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática una vez antes de cada nuevo período de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si durante el tratamiento una paciente muestra signos o síntomas compatibles con daño hepático se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a la paciente de forma inmediata. Además, se deben realizar pruebas de la función hepática 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

1. Evitar la coadministración de ulipristal con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina).
2. La realización de varios estudios que identifiquen el riesgo de DILI que incluyen registros de pacientes (Pro-EURO DILI y el registro español), un estudio observacional con registros europeos, un estudio retrospectivo de utilización de medicamentos en la práctica clínica habitual 2019-2020 entre otros.

En suma, acetato de ulipristal corresponde a un medicamento indicado en el tratamiento de miomas uterinos sintomáticos tanto en forma intermitente como en el preoperatorio. Se han notificado casos de daño hepático severo, por lo que las agencias reguladoras de medicamentos han ajustado el plan de minimización de riesgos frente a su uso, emitiendo recomendaciones y solicitando nueva evidencia al respecto al laboratorio titular de comercialización. En la práctica clínica debemos indicarlo si no existe otra opción terapéutica, monitorizar la funcionalidad hepática de las pacientes intra y post tratamiento y advertir a las pacientes sobre este riesgo potencial ya identificado.

## Referencias

1. Ficha técnica Esmya.<sup>®</sup> (consultada en noviembre de 2018)

2. Ficha técnica Ellaone. ® (consultada en noviembre de 2018)
3. Diccionario nacional de medicamentos, MSP, consultado octubre 2018:
4. Viroga S.. Miomatosis uterina, Enfoque del tratamiento médico. Tendencias en Medicina, año XXVI, N°51.
5. Monleón J, Romaguera E, Romero A et. al. Acetato de ulipristal 5mg: una nueva alternativa. Medicina Clínica, Vol. 141. Núm. S1. Julio 2013.
6. Donnez J, Tatachuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012;366:409
7. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibrosis. N Engl J Med 2012; 366:421
8. [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-assessment-report_en.pdf)
9. [EMEA/H/A-20/1460/C/2041/0043.https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/esmya](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/esmya)
10. ESMYA (Acetato de Ulipristal): Restricciones de uso y nuevas medidas adoptadas para minimizar el riesgo de daño hepático. AEMPS, 31 de julio 2018. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-11-2018-Esmya.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-11-2018-Esmya.pdf)
11. <http://www.vigiaccess.org/>