

Ulipristal acétate 5 mg, comprimé :

Guide à l'intention des médecins prescripteurs  
(médecins spécialisés en gynécologie  
médicale ou en gynécologie obstétrique)

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des  
médicaments à base d'ulipristal acétate 5 mg, sous l'autorité de l'ANSM

## RESUME

- Ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.  
Ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie.
- 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. 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.
- Les patientes devront être informées que le traitement par ulipristal acétate 5mg, comprimé, 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 ré-apparaissent généralement dans les 4 semaines qui suivent la fin de chaque cycle de traitement.
- L'utilisation d'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement, d'hémorragie génitale d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que les fibromes utérins, en cas de cancer de l'utérus, du col de l'utérus ou du sein, et en cas de troubles hépatiques sous-jacents.
- Ulipristal acétate 5 mg, comprimé, et risque de lésions hépatiques ou de trouble hépatique sous-jacent.
  - Depuis la commercialisation de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, des cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été rapportés. Bien que des incertitudes concernant la causalité de ces cas demeurent, la gravité de leur évolution est reconnue.
  - 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 sont supérieures à 2 × limite supérieure de la normale.
  - Pendant le traitement, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés mensuellement au cours des deux premières cures de traitement. Lors des 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, des signes ou des symptômes compatibles avec une lésion hépatique surviennent, 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 supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale pendant le 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.
- L'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, peut provoquer un épaississement transitoire de l'endomètre.
  - Si cela se produisait, le traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, pourra être poursuivi pour une durée ne dépassant pas trois mois. Dans le cas de cycles de traitement répétés, l'épaississement de l'endomètre a été moins fréquemment observé au

cours des cycles successifs.

- L'épaississement de l'endomètre disparaît progressivement après l'arrêt du traitement et le retour des règles, mais s'il persiste, il conviendra d'en explorer la cause selon les pratiques cliniques habituelles.
- L'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, entraîne des changements réversibles de l'endomètre, désignés « changements endométriaux associés aux modulateurs des récepteurs à la progestérone » (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes - PAEC) chez environ 60 % des patientes.
- Si vous envoyez des prélèvements pour analyse histologique suite à une biopsie de l'endomètre ou une hystérectomie, le pathologiste devra être informé du fait que la patiente a été pré-traitée par ulipristal acétate 5 mg, comprimé.

L'ensemble des informations produit de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, sont disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

**CONTACT ET RENSEIGNEMENTS:**

**Gedeon Richter France**

**Direction des Affaires Pharmaceutiques**

**103 Boulevard Haussmann**

**75 008 Paris**

Email : [medinfo.fr@gedeonrichter.eu](mailto:medinfo.fr@gedeonrichter.eu)

## SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>POINTS CLÉS AU SUJET D'ULIPRISTAL ACÉTATE 5 MG, COMPRIMÉ.....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>EFFETS DE L'ULIPRISTAL ACÉTATE 5 MG, COMPRIMÉ, SUR L'ENDOMETRE : ÉPAISSISSEMENT DE L'ENDOMÈTRE ET CHANGEMENTS HISTOLOGIQUES SPÉCIFIQUES DE L'ENDOMÈTRE (PAEC) .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1</b>	<b>Changements endométriaux associés aux modulateurs des récepteurs de la progestérone (PAEC) .....</b>	<b>7</b>
<b>3.2</b>	<b>Épaississement de l'endomètre.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Résultats observés dans les études cliniques :.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Recommandations pour la gestion de l'épaississement de l'endomètre.....</b>	<b>8</b>
	<b>Épaisseur de l'endomètre &gt; 16 mm pendant le traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé.....</b>	<b>9</b>
	<b>Épaisseur de l'endomètre &gt; 16 mm pendant les périodes sans traitement ou en fin de traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé.....</b>	<b>9</b>
<b>3.3</b>	<b>Renseignements supplémentaires : critères de différenciation entre les PAEC, l'hyperplasie et l'adénocarcinome .....</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>ATTEINTES HÉPATIQUES.....</b>	<b>11</b>

## 1 INTRODUCTION

Le présent *Guide*, élaboré dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est destiné à :

- souligner les points importants que vous devez connaître sur l'ulipristal- acétate 5 mg, comprimé ;
- décrire les effets de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, sur l'endomètre et fournir des recommandations pour la gestion de l'épaississement de l'endomètre, conformément aux pratiques cliniques habituelles ;
- détailler les modalités de surveillance de la fonction hépatique.

Ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

Ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie.

L'ulipristal acétate appartient à la classe des modulateurs des récepteurs de la progestérone (PRMs), également connus sous le nom de modulateurs sélectifs des récepteurs la progestérone (SPRMs ou Selective Progesterone Receptors Modulators), et possède une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre. Un épaississement et des changements histologiques réversibles de l'endomètre peuvent survenir.

Depuis la commercialisation de l'ulipristal acétate 5 mg comprimé, des cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été rapportés.

Bien que des incertitudes concernant la causalité de ces cas demeurent, la gravité de leur évolution est reconnue.

## 2 POINTS CLÉS AU SUJET D'ULIPRISTAL ACÉTATE 5 MG, COMPRIMÉ

Ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est indiqué pour **une seule cure de traitement pré-opératoire** des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

Ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est indiqué dans le **traitement séquentiel** des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer **qui ne sont pas éligibles à la chirurgie**.

Le choix de l'initiation et de la poursuite du traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, doit être évaluée au par cas en prenant en compte le bénéfice-risque individuel et après discussion avec la patiente des alternatives thérapeutiques existantes. Dans certains cas, cette démarche vous amènera à ne prescrire l'ulipristal acétate 5mg, comprimé, qu'en dernier recours dans le traitement des fibromes utérins.

Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg, une fois par jour par voie orale, 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 débuter au cours de la première semaine de menstruation.
- Les cycles de traitement suivants doivent débuter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent.

Vous devez informer la patiente que des intervalles sans traitement sont nécessaires.

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

### **Remarques importantes :**

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

**L'utilisation de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (l'allaitement et une grossesse doivent être exclus avant de prescrire l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé. En cas de doute, un test de grossesse devra être réalisé avant de commencer un nouveau cycle de traitement), d'hémorragie génitale d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que les fibromes utérins, de cancer de l'utérus, du col de l'utérus, ovarien ou du sein et en cas de troubles hépatiques sous-jacents (des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant toute initiation de traitement et avant chaque nouvelle cure de traitement).**

### 3 EFFETS DE L'ULIPRISTAL ACÉTATE 5 MG, COMPRIMÉ, SUR L'ENDOMETRE : ÉPAISSISSEMENT DE L'ENDOMÈTRE ET CHANGEMENTS HISTOLOGIQUES SPÉCIFIQUES DE L'ENDOMÈTRE (PAEC)

L'ulipristal acétate appartient à la classe des modulateurs des récepteurs de la progestérone (PRMs), également connus sous le nom de modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs), dont l'activité agoniste/antagoniste s'exprime en fonction du tissu ciblé et de l'absence ou de la présence de progestérone<sup>1</sup>.

L'ulipristal acétate agit directement et spécifiquement sur l'endomètre. Un traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, peut entraîner un épaississement de l'endomètre. Par ailleurs, des changements histologiques de l'endomètre peuvent être observés chez les patientes ayant reçu un traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement. Ces changements histologiques sont appelés « Changements endométriaux associés aux modulateurs des récepteurs à la progestérone » (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes - PAEC).

#### 3.1 Changements endométriaux associés aux modulateurs des récepteurs de la progestérone (PAEC)

Les changements de l'endomètre associés aux modulateurs des récepteurs à la progestérone (désigné PAEC en anglais), de type histologique, présentent un épithélium inactif et faiblement prolifératif, associé à une asymétrie stromale et une croissance épithéliale résultant en des glandes kystiques dilatées et proéminentes, avec des effets combinés oestrogéniques (mitotiques) et progestatifs (sécrétoires) sur l'épithélium. Ce type histologique a été observé chez environ 60 % des patientes traitées par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, pendant trois mois. Ces changements sont réversibles après l'arrêt du traitement. Ces changements ne doivent pas être confondus, avec une hyperplasie endométriale.<sup>2,3</sup>

En cas d'hyperplasie (sans atypie), une surveillance conformément à la pratique clinique habituelle (e.g. contrôle de suivi 3 mois plus tard) est recommandée. En cas d'hyperplasie atypique, des investigations et une prise en charge selon la pratique clinique habituelle devront être réalisées.

**Si, suite à une hystérectomie ou une biopsie de l'endomètre des prélèvements sont envoyés pour analyse histologique, il est important que le pathologiste soit informé du fait que la patiente a pris de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé. Les pathologistes ont été informés par l'intermédiaire d'un guide spécifique à leur attention, des différences histologiques entre les changements de l'endomètre associés aux PRM (PAEC) et ceux induits par les œstrogènes non compensés et l'hyperplasie**

---

<sup>1</sup> Chabbert-Buffet N, Mesuri G, Bouchard P, Spitz IM. (2005) Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. Human Reproduction Update 11; 293-307.

<sup>2</sup> Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. Mod Pathol 2008;21:591-8.

<sup>3</sup> Olga B Ioffe, Richard J Zaino and George L Mutter, et al. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. Modern Pathology (2009) 22, 450-459.

endométriale, afin de faciliter leurs évaluations histologiques appropriées de l'endomètre.

### 3.2 Épaississement de l'endomètre

#### 3.2.1 Résultats observés dans les études cliniques :

Les études de Phase III ont montré que 10 à 15 % des patientes ayant reçu un traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, présentaient un épaississement de l'endomètre > 16 mm à la fin du premier cycle de 3 mois versus 3 à 5 % avant traitement pendant la phase de sélection.

Cet épaississement est asymptomatique. Il est réversible à l'arrêt du traitement et avec le retour des règles.

**Table 1 Épaisseur de l'endomètre > 16 mm**

(Données issues de deux études de Phase III, PEARL I et II)

	Placebo	ulipristal acétate 5 mg	ulipristal acétate 5 mg	Agoniste de la GnRH
Phase de sélection	0	1,1 %	5,2 %	4,0 %
Semaine 13 (fin du traitement)	2,1 %	10,5 %	11,3 %	1,0 %
Semaine 17*	/	/	5,2 %	5,1 %
Semaine 26*	0	5,0 %	4,1 %	4,1 %
Semaine 38*	3,3 %	3,3 %	5,5 %	4,1 %

\* Les données des semaines 17, 26 et 38 incluent uniquement les patientes qui n'ont eu ni hystérectomie ni ablation de l'endomètre.

Chez les sujets ayant une épaisseur de l'endomètre > 16 mm à la Semaine 13 (fin du traitement), les changements endométriaux associés aux modulateurs des récepteurs de la progestérone (PAEC) ont été observés chez 90 % des patientes (ulipristal acétate 5mg).

#### 3.2.2 Recommandations pour la gestion de l'épaississement de l'endomètre

**Etant donné que l'épaississement de l'endomètre induit par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, disparaît après le retour des règles pendant les périodes sans traitement ou dans les 3 mois après l'arrêt des cycles de traitement, il n'est pas nécessaire de l'explorer davantage, sauf en cas de persistance de cet épaississement au-delà de ces délais.**

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

En cas d'échographie effectuée pendant, ou après, un traitement par de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, (par ex. pour une évaluation du volume des fibromes), les recommandations pour le suivi de la patiente sont les suivantes :



### **Épaisseur de l'endomètre > 16 mm pendant le traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé**

Lorsqu'on observe une épaisseur de l'endomètre > 16 mm pendant un traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, aucune interruption du traitement ne s'impose et chaque cycle de traitement peut se prolonger jusqu'à une durée ne dépassant pas trois mois.

### **Épaisseur de l'endomètre > 16 mm pendant les périodes sans traitement ou en fin de traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé**

En fin de traitement, si on observe une épaisseur de l'endomètre > 16 mm, il est probable que celle-ci soit associée aux changements endométriaux associés aux PRMs (PAEC). Aucune action immédiate ne s'impose, car ce type d'épaississement disparaît après le retour des règles durant les périodes sans traitement ou après que les cycles de traitement aient pris fin et après la survenue des règles.

Si l'épaisseur de l'endomètre demeure > 16 mm 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, 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.

### **3.3 Renseignements supplémentaires : critères de différenciation entre les PAEC, l'hyperplasie et l'adénocarcinome**

L'incidence de l'hyperplasie simple parmi la population admissible pour un traitement par l'ulipristal acétate est faible, mais non négligeable. Chez les femmes âgées de 17 à 50 ans qui présentent des saignements utérins anormaux, l'hyperplasie de l'endomètre est présente dans 4,3 à 6,7 % des cas<sup>4</sup>. Dans ces publications, l'hyperplasie simple a été observée dans 2,0 à 2,3 % des cas, l'hyperplasie complexe dans 2,3 à 2,9<sup>2</sup> % des cas, et l'hyperplasie atypique dans 0,03 à 1,3 % des cas.

Il existe des critères de différenciation clairement établis entre les changements endométriaux associés aux PRM (PAEC), l'hyperplasie, et l'adénocarcinome :

- En cas d'hyperplasie, les glandes dilatées sont tapissées d'épithélium stratifié et anormalement épais, avec des aspects mitotiques fréquents semblables aux phases prolifératives moyennes ou plus avancées.
- En cas de changements endométriaux associés aux PRMs (PAEC), les glandes sont aussi dilatées, mais l'épithélium est inactif et moins épais par rapport à une phase proliférative typique, et paraît souvent aplati et atrophique.
- En cas d'adénocarcinome de l'endomètre, le profil histologique est très différent par rapport aux changements endométriaux liés aux PRMs (PAEC). Les glandes malignes sont entassées et peuvent apparaître en confluence sans intervention stromale. On observe une complexité de l'architecture des glandes, souvent accompagnée d'un

---

<sup>4</sup> Farquhar C. M., Lethaby A., Sowter M., Verry J., Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(3):525-529.

<sup>5</sup> Lasmar R. B., Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. American Society of Reproductive Medicine, 2008; 1803-1807. Vol 89.

motif cribriforme, alors que la dilatation des glandes est rare. Les cellules épithéliales élargies présentent des aspects mitotiques fréquents atypiques et des noyaux arrondis avec chromatine granuleuse et nucléoles proéminents.

## 4. ATTEINTES HÉPATIQUES

Depuis la commercialisation de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, des cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été rapportés.

Bien que des incertitudes concernant la causalité de ces cas demeurent, la gravité de leur évolution est reconnue.

Pour des raisons de sécurité, la population pour laquelle de l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, peut être prescrit a été restreint et un trouble hépatique sous-jacent est dorénavant une contre-indication à un traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé.

Le choix de l'initiation et de la poursuite du traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, doit être évalué au cas par cas en prenant en compte le bénéfice-risque individuel et après discussion avec la patiente des alternatives existantes. Dans certains cas, cette démarche vous amènera à ne prescrire l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, qu'en dernier recours dans le traitement des fibromes utérins.

Des tests évaluant la fonction hépatique doivent **obligatoirement** être réalisés avant l'initiation du traitement. Le traitement ne devra pas être mis en place si les transaminases (alanine transaminase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT)) sont supérieures à 2 x LSN (isolé ou en association avec une valeur de la bilirubine > 2 x 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.

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

Tableau récapitulatif des tests de la fonction hépatique à effectuer :

	DATE
1 <sup>er</sup> TEST (avant le début du traitement)	
Début du traitement	
2 <sup>ème</sup> TEST (4 semaines après le début du traitement)	
3 <sup>ème</sup> TEST (8 semaines après le début du traitement)	
4 <sup>ème</sup> TEST (12 semaines après le début du traitement)	
5 <sup>ème</sup> TEST (2-4 semaines après la fin du traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé)	

Vous devez prévenir les patientes du risque de lésion hépatique grave. De plus, afin de les sensibiliser sur les 1<sup>ers</sup> signes cliniques évocateurs d'une potentielle atteinte hépatique, **vous devez les inciter à lire attentivement la carte patiente incluse dans la boîte du médicament.**

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.

## DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

## LISTE DE SPECIALITES MEDICAMENTEUSES

### Spécialités contenant de l'Ulipristal acétate 5 mg :

- ESMYA®, 5 mg, comprimé
- la liste des spécialités génériques commercialisées contenant de l'ulipristal acetate 5 mg est disponible à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

L'ensemble des informations sur l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, est disponible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr/> .