



R.D. N° 827 2018-DIGEMID/DPF/MINSA

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 30 OCT. 2018

VISTOS, el expediente N° 18-014575-1 e INFORME N°020-2018-DIGEMID-DFAU-UFCENAFyT/MINSA del 17 de setiembre del 2018, sobre seguridad de las especialidades farmacéuticas que contienen **ACETATO DE ULIPRISTAL 5mg**;

CONSIDERANDO:

Que, el Acetato de Ulipristal es un modulador sintético selectivo del receptor de progesterona, se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero puede implicar inhibición o retraso de la ovulación o inhibición del crecimiento o ruptura folicular; las alteraciones del endometrio que pueden afectar la implantación también pueden contribuir a la eficacia. Acetato de Ulipristal está indicado para:

- Tratamiento preoperatorio e intermitente de los síntomas moderados a severos de los fibromas uterinos.
- Anticoncepción de emergencia.

Cuando se administra acetato de ulipristal como anticonceptivo de emergencia, la efectividad de los anticonceptivos hormonales y progestágenos combinados puede reducirse: se requieren precauciones adicionales (métodos de barrera) durante 14 días para anticonceptivos hormonales progestágenos combinados y parenterales, y 9 días para los anticonceptivos orales con progestágeno solo. Cuando se administra acetato de ulipristal para fibroides uterinos, se deben usar métodos anticonceptivos no hormonales (métodos de barrera o dispositivos intrauterinos) durante el tratamiento y durante 12 días después de suspenderlos, si es necesario;

Que, se mencionan las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de acetato de ulipristal, de acuerdo a las indicaciones empleadas:

- **Tratamiento preoperatorio e intermitente de los síntomas moderados a severos de los fibromas uterinos (Acetato de Ulipristal 5 mg)**
 - Sistema nervioso central: dolor de cabeza.
 - Endocrino y metabólico: sofocos.
 - Cardiovascular: edema, hipotensión y bradicardia sinusal.
 - Sistema nervioso central: fatiga, vértigo, insomnio, mareo, comportamiento agresivo, somnolencia, labilidad emocional, migraña, trastorno del sueño.
 - Dermatológico: sudores nocturnos, acné vulgar, alopecia, seborrea, xerodermia
 - Endocrino y metabólico: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo, obesidad, amenorrea, aumento de gamma-glutamilttransferasa, quiste ovárico, hiperestimulación ovárica y enfermedad tiroidea.
 - Gastrointestinal: náuseas, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal superior.
 - Genitourinario: mastalgia, dolor pélvico, hiperplasia endometrial, hemorragia genital, hinchazón de las mamas, sensibilidad en los senos, descarga genital, enfermedad uterina, hemorragia uterina, sequedad vaginal y candidiasis vulvovaginal.
 - Infección: infección por el virus del herpes.
 - Neuromuscular y esquelético: Artralgia, espasmo muscular, dolor de espalda y dolor en las extremidades.
 - Respiratorio: disnea, epistaxis y faringitis.
 - Varios: Fiebre



R.D. N° 827 2018-DIGEMID/DPF/MINSA

- **Anticoncepción de emergencia (Acetato de Ulipristal 30mg)**
 - Sistema nervioso central: dolor de cabeza.
 - Endocrino y metabólico: menstruación suprimida.
 - Gastrointestinal: dolor abdominal y náuseas.
 - Genitourinario: Dismenorrea.
 - Sistema nervioso central: Fatiga y mareos.
 - Endocrino y metabólico: hemorragia intermenstrual.
 - Genitourinario: menstruación temprana.
 - Varios: Acné vulgar;

Que, la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés)** publicó las conclusiones de la revisión realizada para evaluar el riesgo de lesión hepática rara pero grave asociada al uso de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg) y anunció varias medidas para minimizar este riesgo. Esmya® se usa para tratar los síntomas moderados a severos de los fibromas uterinos (tumores benignos del útero) y ha demostrado ser eficaz para reducir el sangrado y la anemia asociados con la enfermedad, así como también el tamaño de los fibromas. La revisión de Esmya® se llevó a cabo por el Comité de Evaluación de Riesgo de Farmacovigilancia (PRAC) de EMA después de haber recibido reportes de lesiones hepáticas graves, incluido un caso de insuficiencia hepática que condujo a un trasplante. El PRAC concluyó que Esmya® pudo haber contribuido al desarrollo de algunos casos de lesión hepática grave. Las medidas señaladas por el PRAC incluyen: contraindicación en mujeres con problemas hepáticos conocidos; pruebas hepáticas antes, durante y después de suspender el tratamiento; una tarjeta para que los pacientes les informen sobre la necesidad de controlar el hígado y contactar a su médico si desarrollan síntomas de daño hepático. Además, el uso del medicamento para más de un curso de tratamiento se ha restringido a mujeres que no son elegibles para cirugía. También recomendó que se realicen estudios para determinar los efectos de Esmya® en el hígado y si las nuevas medidas son efectivas para minimizar los riesgos. La EMA presenta la ficha técnica del producto ESMYA® con información actualizada, en la cual se muestra la siguiente información:

- **Indicaciones Terapéuticas**
 - El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil que no son candidatas a cirugía.
- **Contraindicaciones**
 - Trastorno hepático subyacente.
- **Advertencias y Precauciones**
 - Cambios en el Endometrio: El acetato de ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio: En las pacientes tratadas con acetato de ulipristal se pueden observar cambios en las características histológicas del endometrio. Estos cambios revierten tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan "cambios endometriales asociados al modulador del receptor de la progesterona" (PAEC, por sus siglas en inglés) y no se deben confundir con una hiperplasia endometrial. Durante el tratamiento se puede producir un engrosamiento reversible del endometrio. En caso de tratamiento intermitente repetido, se recomienda realizar un seguimiento periódico del endometrio. Dicho seguimiento incluye la realización de una ecografía anual, tras el regreso de la menstruación durante el período sin tratamiento. Si se observa un engrosamiento del endometrio, que persista después del regreso de las menstruaciones durante los períodos sin tratamiento o tras los 3 meses posteriores al cese de los períodos de tratamiento, y/o si se observa un patrón menstrual alterado (ver sección "Patrón Menstrual", a continuación), se debe realizar un estudio exhaustivo, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de



R.D. N° 8217 2018-DIGEMID/DPF/MINSA

descartar otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial). En caso de hiperplasia (sin atipia), se recomienda llevar un seguimiento conforme a la práctica clínica habitual (por ejemplo, un control de seguimiento 3 meses después). Si hay hiperplasia atípica, ésta se debe estudiar y tratar conforme a la práctica clínica habitual. Ninguno de los períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuar con el tratamiento sin interrupción.

- Patrón Menstrual: Se debe informar a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente puede producir una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad en un plazo de 4 semanas tras cada período de tratamiento. Si, durante el tratamiento intermitente repetido, tras reducción inicial de las hemorragias o amenorrea, aparece un patrón menstrual alterado persistente o inesperado (por ejemplo, hemorragias intermenstruales), se debe realizar un estudio del endometrio, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de excluir otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

- Daño hepático: Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de daño hepático e insuficiencia hepática. Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si las transaminasas (alanina aminotransferasa – ALT o aspartato aminotransferasa - AST) superan 2 veces el límite superior normal (LSN) (de forma aislada o en combinación con bilirrubina > 2 x LSN). 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 (fatiga, astenia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, ictericia, etc.), se debe interrumpir el tratamiento, evaluar a la paciente de forma inmediata y realizar pruebas de la función hepática. Las pacientes con niveles de transaminasas (ALT o AST) > 3 veces el LSN durante el tratamiento deben interrumpir el tratamiento y ser controladas de cerca.

Además, se deben realizar pruebas de la función hepática a las 2 y 4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

• Reacciones Adversas

- Trastornos del Sistema Inmunológico
Poco frecuente: Hipersensibilidad al fármaco
- Trastornos Hepatobiliares
Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática;

Que, la agencia reguladora de Canadá (Health Canada) presenta la ficha técnica del producto Fibrystal® con información actualizada, en las cuales se muestra la siguiente información:

• Contraindicaciones

- Mujeres con enfermedad hepática activa/concomitante (según lo determinado por las pruebas de función hepática basales).

• Advertencias y Precauciones

- Cambios endometriales: engrosamiento endometrial/Cambios endometriales asociados al modulador del receptor de progesterona (PAEC por sus siglas en inglés): El acetato de ulipristal tiene una acción farmacodinámica específica en el

**R.D. N° 8217 2018-DIGEMID/DPF/MINSA**

endometrio. Puede ocurrir un aumento en el grosor del endometrio. El grosor del endometrio disminuye a niveles basales al cesar el tratamiento. Si el engrosamiento endometrial persiste más allá de los 3 meses posteriores al final del tratamiento y al regreso de las menstruaciones, es posible que deba investigarse según la práctica clínica habitual para excluir afecciones subyacentes. Se pueden observar cambios en la histología del endometrio en pacientes tratadas con acetato de ulipristal. Estos cambios son reversibles después del cese del tratamiento. Estos cambios histológicos se denominan "Cambios endometriales asociados al modulador del receptor de progesterona" (PAEC) y no deben confundirse con hiperplasia endometrial. En caso de tratamiento intermitente repetido, se recomienda la monitorización periódica del endometrio. Esto incluye una ecografía anual que se realizará después de la reanudación de la menstruación durante el período sin tratamiento. Si se observa engrosamiento endometrial, que persiste después del regreso de las menstruaciones durante períodos de tratamiento o más allá de 3 meses después del final de los ciclos de tratamiento, y/o se observa un patrón de sangrado alterado (ver "patrón de sangrado"), se debe realizar una investigación que incluya biopsia endometrial para excluir otras afecciones subyacentes, incluida la malignidad endometrial. En caso de hiperplasia (sin atipia), se recomienda la monitorización según la práctica clínica habitual (por ejemplo: Un control de seguimiento 3 meses después). En caso de hiperplasia atípica, debe realizarse una investigación y tratamiento según la práctica clínica habitual. El tratamiento intermitente repetido se ha estudiado hasta en 4 cursos de tratamiento intermitente. Los tratamientos individuales no deberían superar los 3 meses ya que se desconoce el riesgo de un efecto adverso en el endometrio si el tratamiento continúa sin interrupción.

Patrón de Sangrado

Las pacientes deben ser informadas de que el tratamiento con acetato de ulipristal generalmente conduce a una reducción significativa en la pérdida de sangre menstrual o amenorrea dentro de los primeros 10 días de tratamiento. Si el sangrado excesivo persiste, los pacientes deben notificar a su médico. Los períodos menstruales generalmente regresarán dentro de las 4 semanas posteriores al final del ciclo de tratamiento. Si se produce un patrón de hemorragia persistente o inesperado alterado, como hemorragia intermenstrual, después de la reducción inicial del sangrado o la amenorrea durante el tratamiento intermitente repetido, debe realizarse una investigación del endometrio que incluya biopsia endometrial para excluir otras afecciones subyacentes, incluyendo la malignidad en el endometrio.

Daño Hepático: Antes de comenzar cada ciclo de tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática. Los pacientes con resultados confirmados de transaminasas anormales de alanina transaminasa (ALT > 2 x LSN) o aspartato aminotransferasa (AST > 2 x LSN) no deben comenzar el tratamiento con FIBRISTAL®. Durante el tratamiento con FIBRISTAL®, las pruebas de función hepática deben realizarse mensualmente durante los primeros 2 ciclos de tratamiento y, posteriormente, según lo indicado clínicamente. Si el nivel de ALT o AST es > 3 x LSN, se debe suspender el tratamiento con FIBRISTAL® y se debe realizar una evaluación hepática completa. Si un paciente muestra signos o síntomas compatibles con una lesión hepática (náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, ictericia), entonces las pruebas de función hepática se deben realizar de inmediato. Las pruebas de función hepática también deben realizarse a las 2 y 4 semanas después de suspender el tratamiento con FIBRISTAL®;



R.D. N° 8217 2018-DIGEMID/DPF/MINSA

Que, los casos señalados por la EMA, muestran la siguiente información:

- El primer caso se refiere a una paciente de 55 años que inició el tratamiento con Esmya® para fibromas uterinos con menometrorragia. Esmya® se tomó durante 109 días, que es más largo que el curso de tratamiento recomendado de 3 meses. El trasplante de hígado se produjo 49 días después de la interrupción del tratamiento con Esmya®. Se informó fatiga, astenia, anorexia y plenitud posprandial 2 días después del inicio del tratamiento; no hay disponible ningún análisis de información adicional sobre estos eventos, por lo tanto, no está claro si podrían ser síntomas tempranos de hepatitis. El corto tiempo de aparición sugiere una condición continua; sin embargo, no hay información en la anamnesis de la paciente y en la historia de la medicación que justifique estos eventos en relación con la lesión hepática. La hepatitis se informó con un tiempo de inicio en el día 109. El paciente no sufría de hepatitis viral y autoinmune. Por lo tanto, el papel de Esmya® en la insuficiencia hepática del paciente no pudo ser excluido ni confirmado.
- El segundo caso se refiere a una paciente de 58 años que comenzó el tratamiento con Esmya® para fibromas uterinos con sangrado frecuente. La paciente no tenía antecedentes de consumo de alcohol ni abuso de sustancias. El historial médico incluyó una infección pasada con virus de hepatitis A con recuperación completa y virus varicela; no es sugestivo de trastornos autoinmunes. Después de aproximadamente 2 meses de tratamiento con Esmya®, la paciente sufrió fatiga y náuseas e interrumpió el tratamiento. La condición hepática del paciente empeoró progresivamente después. La insuficiencia hepática aguda se produjo 4 semanas después de suspender Esmya®. La paciente estuvo sujeta a un trasplante de hígado. El examen patológico del hígado explantado sugirió una condición hepática crónica subyacente debido a cirrosis hepática preexistente que podría conducir a un mayor riesgo de daño hepático severo inducido por drogas y con signos de hepatitis necrotizante aguda. Se descartó una etiología viral. No hubo indicaciones de enfermedad autoinmune en el historial médico de la paciente, se encontraron anticuerpos antinucleares positivos. Aunque este hallazgo es inespecífico, podría ser posible una causa autoinmune para las lesiones crónicas y agudas. Por lo tanto, el papel de Esmya® en el desarrollo de la insuficiencia hepática aguda no se pudo descartar ni confirmar, debido a factores de confusión.
- El tercer caso se asoció a un trasplante de hígado y podría haber una relación causal con Esmya®. Este caso se refiere a una paciente de 45 años que comienza el tratamiento con Esmya® para fibromas uterinos con menorragia. El historial médico incluyó una infección pasada por el virus de Epstein-Barr (VEB). LA paciente no tomó medicamentos concomitantes. A los 53 días después de la primera dosis de Esmya®, la paciente experimentó náuseas, aumento de peso y astenia, por lo que se suspendió el tratamiento debido a estos eventos. Dos días después, la paciente presentó ictericia y aumento de las enzimas hepáticas. La paciente a partir de entonces empeoró, teniendo hepatitis fulminante que resultó en un trasplante de hígado aproximadamente 4 semanas después de la interrupción de Esmya®. La hepatitis viral no se pudo descartar. El hígado explantado fue atrófico. Aunque no se informaron factores de confusión obvios en este caso, el hallazgo de un hígado atrófico sugiere la participación de otra posible etiología, dado el tiempo relativamente corto para el inicio (53 días de tratamiento con Esmya®). Por lo tanto, el papel de Esmya® en el desarrollo de hepatitis aguda en esta paciente es posible, pero las incertidumbres permanecen.
- El caso 4 se refiere a una paciente de 38 años que está siendo tratado con Esmya® para fibromas uterinos. La paciente no tenía problemas hepáticos previos, ninguna enfermedad previa relevante o infección crónica. La paciente tenía una exposición estimada a Esmya® de 53 a 84 días, y fue hospitalizada 5 días después de la interrupción del tratamiento debido a hepatitis aguda. El trasplante de hígado estaba



R.D. N° 827 2018-DIGEMID/DPF/MINSA

inicialmente indicado, pero podría evitarse debido a una buena respuesta al tratamiento con prednisona. La hepatitis viral fue descartada. Los hallazgos de la biopsia hepática indicaron enfermedad autoinmune como el diagnóstico más probable. Sin embargo, la medición de autoanticuerpos no mostró un patrón típico de hepatitis autoinmune. Por lo tanto, la descripción del caso respalda un papel causal de Esmya®, pero persiste la incertidumbre con respecto a la posible autoinmunidad como etiología alternativa.

- El caso 5 representa un caso de retiro positivo, basado en datos de parámetros hepáticos de laboratorio de al menos 6 mediciones repetidas semanales, que muestra una normalización constante de los niveles de enzimas hepáticas mejoradas, así como bilirrubina y gamma glutamil transferasa (GGT), después de la interrupción de Esmya®. Ninguna otra explicación razonable para estos efectos hepáticos, más allá de Esmya®, es evidente.
- El caso 6 fue una necrosis hepática informada, donde el día 10 del segundo ciclo de Esmya®, la paciente reportó náuseas, dolor abdominal, fatiga extrema, ictericia, transaminasas alrededor de 2500, aumento de la relación internacional normalizada (INR por sus siglas en inglés) y bilirrubina. Ulipristal fue discontinuado. Una biopsia hepática mostró hepatitis idiopática necrosante, que unos meses más tarde se recuperó. En una fecha no especificada, la paciente tenía un diagnóstico de síndrome de Sjögren. Se reconoce que el síndrome de Sjögren puede tener manifestaciones hepáticas, pero existe incertidumbre sobre este diagnóstico, incluida la relación temporal con la necrosis hepática y el tratamiento con Esmya®. Los datos podrían apuntar a un retiro positivo, y un posible rol causal de Esmya®.
- Durante la revisión de los casos descritos anteriormente, se informó un caso espontáneo con respecto a una insuficiencia hepática aguda asociada con el uso de Esmya®. El caso ha sido reportado el 30 de enero de 2018, y se refiere a una paciente de 46 años que padece útero miomatoso acompañado de menorragia. La paciente se vacunó contra la hepatitis A y B. Se realizaron pruebas hepáticas antes del tratamiento, pero no se realizaron pruebas durante el tratamiento con Esmya®. La paciente fue tratada con Esmya® durante 6 meses (no está claro si hubo alguna interrupción del tratamiento). Después de 10 días desde la interrupción del tratamiento, la paciente informó debilidad y pérdida de apetito. Sus condiciones empeoraron en los días siguientes, con el desarrollo de ictericia, somnolencia, erupción generalizada con picazón localizada. La paciente fue hospitalizada 20 días después de la interrupción del tratamiento con Esmya®. En el día de la hospitalización, la prueba de función hepática mostró valores hepáticos mejorados (AST: 2614 U/l; ALT 1653 U/l; bilirrubina: 31.1 mg/dl; INR: 3.4). No hubo signos de hepatitis autoinmune o enfermedad de Wilson. La serología de la hepatitis fue negativa a excepción de Hepatitis E IgM que fue positiva. Sin embargo, el ARN-VEH no se detectó en las heces. La biopsia mostró daño del tejido hepático acompañado de signos de colapso y fibrosis portal. Además, se detectó esteatosis parenquimatosa leve. Debido a los resultados histológicos, se sospechó que un agente nocivo medicinal o tóxico era la primera línea que causaba el daño hepático observado. La paciente desarrolló encefalopatía hepática, bilirrubina 21.1 mg/dl, INR > 7 en línea con insuficiencia hepática progresiva. La paciente estaba sujeta a un trasplante de hígado. Unos meses más tarde, la paciente murió, después de un largo tiempo en la unidad de cuidados intensivos debido a la sepsis, que estaba fuera de control debido a la terapia inmunosupresora. En este caso, aún existe incertidumbre debido a la falta de información, como un informe de patología del hígado explantado y factores de confusión. Debido a la limitada información recopilada hasta ahora, no se puede llegar a una conclusión firme en esta etapa que demuestre o no la relación causal de Esmya® con la incidencia de insuficiencia hepática en esta paciente;

**R.D. N° 8217 2018-DIGEMID/DPF/MINSA**

Que, en nuestro país el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia no ha recibido reportes de notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de productos farmacéuticos que contienen acetato de ulipristal. Sin embargo a nivel mundial se han reportado un total de 4478 reportes de sospechas de reacciones adversas, entre los cuales se observan:

- Trastornos Hepatobiliares: esteatosis hepática, hipertransaminasemia, daño hepático inducido por medicamentos y hepatotoxicidad.
- Trastornos del Sistema Inmunológico: hipersensibilidad, reacción anafiláctica e hipersensibilidad a medicamentos.
- Condiciones en el Embarazo, Puerperio y Perinatal: embarazo no deseado, aborto espontáneo y hemorragia en embarazo.
- Trastornos del Sistema Reproductivo: retraso de la menstruación, hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, hemorragia uterina, dismenorrea, trastorno endometrial, hiperplasia endometrial, endometriosis, menometrorragia y menstruación irregular.
- Trastornos Cardíacos: arritmia, trastorno cardiovascular, taquicardia, pericarditis, paro cardíaco, infarto de miocardio y taquiarritmia;

Estando a lo informado por la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso de ésta Institución;

Con la visación del Área de Eficacia, Seguridad y Calidad, Área de Asesoría Legal de la Dirección de Productos Farmacéuticos; y,

De conformidad por el Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias, Decreto Supremo N° 008-2017-SA y modificatorias, Ley N° 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Decreto Legislativo N° 1161, Decreto Legislativo que aprueba la Ley Organización y Funciones del Ministerio de Salud, Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y modificatorias, TUO de la Ley N° 27444, aprobado por el Decreto Supremo N° 006-2017-JUS;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Disponer que los titulares de los registros sanitarios de las especialidades farmacéuticas vigentes que contengan **ACETATO DE ULIPRISTAL 5mg**, autorizadas antes de la entrada en vigencia del TUPA aprobado con Decreto Supremo N° 001-2016-SA y modificatorias, deben modificar los insertos con los siguientes apartados, según corresponda;

➤ INDICACIONES

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio, durante un período de tratamiento, de los síntomas de moderados a graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil.

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil que no son candidatas a cirugía.

➤ CONTRAINDICACIONES

- Trastorno hepático subyacente.



R.D. N° 8217 2018-DIGEMID/DPF/MINSA

➤ **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Daño Hepático:

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de daño hepático e insuficiencia hepática.

Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si las transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)) superan 2 veces el Límite Superior Normal (LSN). Durante el tratamiento, se deben realizar pruebas de la función hepática de forma mensual durante los 2 primeros periodos de tratamiento. Para los periodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática una vez antes de cada nuevo periodo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si durante el tratamiento una paciente muestra signos o síntomas compatibles con daño hepático (fatiga, astenia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, ictericia, etc.), se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a la paciente de forma inmediata, y se deben realizar pruebas de la función hepática. Las pacientes que hayan desarrollado niveles de transaminasas (ALT o AST) > 3 veces LSN durante el tratamiento deben interrumpir el tratamiento y ser controladas de cerca. Además, se deben realizar pruebas de la función hepática de 2 a 4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

➤ **REACCIONES ADVERSAS**

Trastornos Hepatobiliares

- *Frecuencia no conocida:* insuficiencia hepática.

Artículo 2°.- Disponer que los titulares de los Registros Sanitarios de las especialidades farmacéuticas vigentes que contengan **ACETATO DE ULIPRISTAL 5mg**, autorizadas después de la entrada en vigencia del TUPA aprobado con Decreto Supremo N° 001-2016-SA y modificatorias, deben modificar en la ficha técnica lo indicado en el artículo 1° de la presente Resolución Directoral, según corresponda.

Artículo 3°.- Disponer que los titulares de los Registros Sanitarios de las especialidades farmacéuticas vigentes que contengan **ACETATO DE ULIPRISTAL 5mg**, autorizadas después de la entrada en vigencia del TUPA aprobado con Decreto Supremo N° 001-2016-SA y modificatorias, deben modificar en el inserto la siguiente información:

➤ **No tome acetato de ulipristal 5mg:**

- Si tiene un trastorno hepático subyacente.

➤ **Advertencias y precauciones**

- Antes de que inicie el tratamiento con acetato de ulipristal 5mg se realizarán análisis de sangre para determinar si su hígado está funcionando de forma correcta. En función del resultado de estos análisis, el médico decidirá si el tratamiento con acetato de ulipristal 5mg es adecuado para usted. Estos análisis se repetirán de forma mensual durante los 2 primeros periodos de tratamiento. Para los periodos de tratamiento adicionales, se comprobará el estado de su hígado antes de cada nuevo periodo de tratamiento y si usted experimenta cualquiera de los síntomas descritos más adelante. Además, se efectuará un control adicional del estado de su hígado 2-4 semanas después de la interrupción de su tratamiento. Si durante el tratamiento experimenta cualquier signo relacionado con el hígado, como malestar general, náuseas o vómitos, fatiga, cansancio intenso, ictericia (coloración amarillenta de los ojos o de la piel), oscurecimiento de la orina, picor o dolor en la parte superior del estómago, debe interrumpir el tratamiento y ponerse en contacto con un médico de



R.D. N° 827 2018-DIGEMID/DPF/MINSA

forma inmediata para que valore su función hepática y decida si puede continuar con el tratamiento.

Artículo 4° .- Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe/> del portal del Internet de DIGEMID, los titulares de registros sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en los artículos 1°, 2° y 3°, según corresponda. El inserto y/o ficha técnica deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

Artículo 5°.- La actualización de los insertos y/o ficha técnica en los apartados señalados en los artículos 1°, 2° y 3° de las especialidades farmacéuticas que contengan **ACETATO DE ULIPRISTAL 5mg**, estarán de acuerdo a las Fichas Técnicas actualizadas por las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria

Artículo 6°.- Disponer que los procedimientos de inscripción de los registros sanitarios de las especialidades farmacéuticas que contengan **ACETATO DE ULIPRISTAL 5mg**, deben cumplir con todo lo dispuesto en la presente Resolución Directoral.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

D^{CA} ANA GABRIELA SILVA FLOR
Directora Ejecutiva
Dirección de Productos Farmacéuticos®

AGSF/RPCH/YSGA/SKGA

