



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas



Acetato de Ulipristal: suspensión de su comercialización en Europa.

Dras. Agustina De Santis, Florencia Galarraga, Stephanie Viroga.

Agosto 2020.

En marzo de este año, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una alerta acerca de la **suspensión de la comercialización de acetato de ulipristal (AU)**, como medida cautelar ante la aparición de un nuevo caso de falla hepática fulminante (1-3).

El 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 (4).

Se encuentra aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de (5):

- síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos durante el preoperatorio,
- síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en pacientes no candidatas a cirugía.

AU se comercializaba en Europa en presentación de 5 mg con el nombre comercial Esmya®. En Uruguay, AU se encuentra registrado y comercializado en presentación de 5 mg (Esmya® , Tresul y Primette® , Urufarma) para el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos y sus síntomas. No forma parte del Formulario Terapéutico de Medicamentos emitido por el MSP (6).

Evolución de la seguridad del medicamento.

Según su ficha técnica, los efectos adversos más frecuentes con su uso son: amenorrea, engrosamiento del endometrio, sofocos, cefalea; quistes ováricos y reacciones de hipersensibilidad. Dentro de las reacciones adversas severas se destacan casos de hemorragia uterina, angioedema e insuficiencia hepática. (5) Con respecto a esta última, se han notificado casos de daño e insuficiencia hepática severa poscomercialización, que ha requerido en algunos casos trasplante hepático. Estos eventos fueron catalogados como daño hepático inducido por fármacos (Drug Induced Liver Injury, DILI de sus siglas en inglés), y como consecuencia en noviembre de 2017 el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia Europeo de la Agencia Europea de Medicamentos (PRAC), comenzó

una evaluación. Luego de realizada dicha evaluación, se adoptó un plan de minimización de riesgos en julio de 2018, con actualizaciones en ficha técnica y prospecto, y una serie de recomendaciones dirigida a los profesionales de la salud (7,8).

Frente a un nuevo caso de fallo hepático que requirió trasplante (marzo 2020), sumado a los casos anteriormente conocidos, la EMA decide:

- suspender su comercialización
- no iniciar nuevos tratamientos
- realizar pruebas de función hepática entre las 2-4 semanas de haber suspendido el tratamiento.

¿Qué hacer con esta información?

El tratamiento definitivo de la miomatosis es quirúrgico, y en situaciones seleccionadas mediante la embolización arterial del principal vaso del fibroma. El tratamiento médico hormonal o no hormonal, es una opción terapéutica en situaciones donde se requiere posponer o evitar la cirugía.

En la base fisiopatológica de la dependencia hormonal de los miomas para su crecimiento, surge el planteo de generar de manera exógena una pseudomenopausia y reducir así su tamaño. AU es un fármaco con beneficios demostrados en el control de los sangrados anormales, y una posible asociación con disminución del tamaño (este último con evidencia aún no contundente). Otras opciones terapéuticas son: anticonceptivos hormonales orales, agonistas GnRh, el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (contraindicado en fibromas que deforman la cavidad), y danazol; sin evidencia de superioridad de ninguno de ellos.

Frente a esta situación, en los países en los que se discontinuó su comercialización, no se generaría un vacío terapéutico dado que se cuenta con otras opciones terapéuticas, y cuando se evalúa el riesgo/beneficio, el riesgo de hepatotoxicidad no justifica su uso.

No existe aún el medicamento ideal para esta patología, debemos recordar que su único tratamiento definitivo es el quirúrgico, y que las indicaciones de un tratamiento médico son precisas, que deberán valorarse acorde al perfil de eficacia y seguridad de las opciones medicamentosas.

Referencias bibliográficas:

- (1) European Medicines Agency. Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-review-started_en.pdf
- (2) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Esmya (acetato de ulipristal) suspensión de comercialización como medida cautelar mientras se reevalúa su relación beneficio-riesgo. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/esmya-acetato-de-ulipristal-suspension-de-comercializacion-como-medida-cautelar-mientras-se-revalua-su-relacion-beneficio-riesgo/>

- (3) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Esmya (ulipristal acetate): suspension of the licence due to risk of serious liver injury. Disponible en:
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/esmya-ulipristal-acetate-suspension-of-the-licence-due-to-risk-of-serious-liver-injury>
- (4) Florez J. Farmacología Humana, 6ta edición. Capítulo 51: Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales.
- (5) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica acetato de ulipristal. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- (6) Ministerio de Salud Pública. Consulta de Medicamentos. Disponible en:
<https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
- (7) 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_M_UH_FV-11-2018-Esmya.pdf
- (8) Castro, M, De Santis, A, Galarraga, F y Domínguez, V. "Acetato de Ulipristal : restricciones de uso por riesgo de daño hepático". Boletín Farmacológico [en línea] 2018, vol.9, no.4.
- (9) Viroga S. Miomatosis uterina, enfoque del tratamiento médico. Tendencias en Medicina. 2016:51.