

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
DESTINÉS AU PATIENT

Pr **FIBRISTAL^{MD}**

acétate d'ulipristal

comprimé à 5 mg

Modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRM)

Allergan Inc.
85, boul. Enterprise, bureau 500
Markham (Ontario)
CANADA
L6G 0B5

Date de révision :
Le 3 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 277397

FIBRISTAL^{MD} est une marque déposée d'Allergan Sales, LLC, utilisée sous licence par Allergan inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	51
TOXICOLOGIE	52
RÉFÉRENCES	54
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS sur le médicament DESTINÉS AU PATIENT	55

Pr FIBRISTAL^{MD}

acétate d'ulipristal

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie orale	Comprimé à 5 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <u>Formes posologiques, composition et conditionnement</u>.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FIBRISTAL^{MD} (acétate d'ulipristal) est indiqué pour :

- le traitement préopératoire des signes et symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.
- le traitement intermittent des signes et symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui ne sont pas admissibles à la chirurgie.

La durée de chaque traitement est de 3 mois.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de FIBRISTAL^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes âgées de 65 ans et plus.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de FIBRISTAL^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes âgées de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Femmes qui présentent une hypersensibilité à l'acétate d'ulipristal ou à l'un des ingrédients de la présentation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- Pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent.
- Femmes présentant des saignements génitaux d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins.

- Femmes atteintes d'un cancer utérin, du col utérin, ovarien ou du sein.
- Femmes présentant une affection hépatique évolutive ou concomitante ou ayant des antécédents d'une telle maladie (établie par les tests initiaux de la fonction hépatique).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'acétate d'ulipristal ne doit être prescrit qu'après un diagnostic minutieux. La grossesse doit être exclue avant le traitement.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, comme un œdème généralisé, un prurit, une éruption cutanée, une enflure du visage ou une urticaire, ont été signalées chez des patients prenant FIBRISTAL^{MD}. De rares cas graves d'œdème de Quincke et d'hypersensibilité au médicament s'accompagnant de difficultés respiratoires ont également été rapportés. En cas d'hypersensibilité, le traitement par FIBRISTAL^{MD} doit être interrompu et un traitement médical approprié doit être entrepris.

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. Bien que la plupart des femmes prenant une dose thérapeutique d'acétate d'ulipristal présentent une anovulation, une méthode non hormonale de contraception est recommandée pendant le traitement.

Insuffisance hépatique

Le mécanisme par lequel FIBRISTAL^{MD} peut causer une lésion hépatique n'est pas connu à l'heure actuelle. Aucun schéma n'a été clairement défini pour ce qui est du temps écoulé avant l'apparition d'une lésion dans les cas évalués depuis la commercialisation du produit.

Il convient de réaliser des tests de la fonction hépatique avant le début de chaque cycle de traitement. Les patientes qui présentent un taux de transaminases anormal confirmé par les tests, c'est-à-dire un taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale, ne doivent pas entamer un traitement par FIBRISTAL^{MD}.

Les patientes sous FIBRISTAL^{MD} doivent se soumettre à des tests de la fonction hépatique au plus tard quatre semaines après l'instauration du traitement et tous les mois par la suite pendant chaque cycle de traitement. Si le taux d'ALT ou d'AST est supérieur à trois fois la limite supérieure de la normale, il faut cesser le traitement par FIBRISTAL^{MD} et réaliser un bilan hépatique complet.

Si une patiente présente des signes ou des symptômes indiquant une lésion hépatique (nausées, vomissements, fatigue, douleur abdominale, ictère), on doit procéder immédiatement à des tests de la fonction hépatique.

Il faut également réaliser de nouveaux tests de la fonction hépatique entre 2 et 4 semaines après l'arrêt du traitement par FIBRISTAL^{MD} et en fonction des signes cliniques par la suite.

Afin de réduire au minimum le risque de lésion hépatique, les professionnels de la santé qui ont l'intention de prescrire FIBRISTAL^{MD} devraient consulter la monographie de produit intégrale.

Avant de prescrire FIBRISTAL^{MD} le professionnel de la santé doit expliquer, à la patiente, le risque potentiel de lésion hépatique et lui remettre la carte d'alerte pour les patientes.

Une brochure à l'intention des professionnels de la santé, et la carte d'alerte pour les patientes sont disponibles en ligne à <http://fibrystal.ca/resource> ou en téléphonant au Service d'information médicale d'Allergan au 1-800-668-6424.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale ne devrait pas altérer de façon importante l'élimination de l'acétate d'ulipristal. En l'absence d'étude spécifique, l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandé chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave, sauf si la patiente est suivie de près.

Traitements concomitants

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patientes recevant FIBRISTAL^{MD} et des inhibiteurs légers du CYP3A4. L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (p. ex., clarithromycine, kétoconazole, érythromycine) et d'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée.

Lors de la prescription d'acétate d'ulipristal aux patientes recevant des inducteurs du CYP3A4, le taux plasmatique de l'acétate d'ulipristal peut être réduit. L'utilisation concomitante d'acétate d'ulipristal et de puissants inducteurs enzymatiques (p. ex., rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée.

Patientes asthmatiques

L'utilisation chez les femmes atteintes d'asthme grave insuffisamment contrôlé par des glucocorticoïdes oraux n'est pas recommandée.

Changements endométriaux : Épaississement de l'endomètre/changements endométriaux associés à des modulateurs du récepteur de la progestérone (PAEC)

L'acétate d'ulipristal possède une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre. Une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre peut se produire. L'épaisseur de l'endomètre diminue jusqu'à sa valeur initiale en interrompant le traitement. Si l'épaississement de

l'endomètre persiste encore 3 mois après la fin du traitement et le retour des règles, une investigation selon les pratiques cliniques usuelles 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 l'acétate d'ulipristal. Ces changements sont réversibles après l'interruption du traitement.

Ces changements histologiques sont désignés comme « Changements endométriaux associés aux modulateurs du récepteur de la progestérone » (PAEC pour Progesterone Receptor Modulator

Associated Endometrial Changes) et ne doivent pas être confondus avec une hyperplasie de l'endomètre.

Une surveillance périodique de l'endomètre est recommandée en cas de traitements intermittents répétitifs. Cela comprend une échographie annuelle à la suite de la reprise des menstruations pendant la période sans médicament.

Si un épaississement de l'endomètre est constaté et persiste après la reprise des menstruations pendant les périodes sans médicament ou plus de 3 mois après la fin des traitements ou encore si une modification du profil des saignements (voir « Profil des saignements ») est constatée, des examens, comprenant notamment une biopsie de l'endomètre, doivent être effectués pour écarter la possibilité de tout autre trouble sous-jacent, y compris un cancer de l'endomètre.

En cas d'hyperplasie (sans atypie), une surveillance clinique habituelle (p. ex., visite de contrôle après 3 mois) est recommandée. En cas d'hyperplasie atypique, des examens et une prise en charge cliniques habituels doivent être effectués.

Le traitement intermittent répétitif a été étudié sur jusqu'à 4 traitements intermittents. Chaque traitement ne doit pas dépasser 3 mois, le risque d'effets indésirables sur l'endomètre étant inconnu si le traitement se prolonge sans interruption.

Profil des saignements

Les patientes devraient être informées du fait que le traitement par l'acétate d'ulipristal entraîne généralement une diminution importante des saignements menstruels ou une aménorrhée dans les 10 premiers jours du traitement. Si les saignements excessifs persistent, les patientes devraient en informer leur médecin. Les règles réapparaissent généralement dans les 4 semaines qui suivent la fin du traitement.

Si un schéma de saignements modifié persiste ou s'il des saignements se produisent de manière imprévue, notamment entre les cycles menstruels, après une réduction initiale des saignements ou une aménorrhée lors de traitements intermittents répétitifs, des examens, comprenant notamment une biopsie de l'endomètre, doivent être effectués pour écarter la possibilité de tout autre trouble sous-jacent, y compris d'un cancer de l'endomètre.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'utilisation de FIBRISTAL^{MD} est contre-indiquée pendant une grossesse connue ou soupçonnée. L'étendue de l'exposition pendant la grossesse au cours des essais cliniques est très limitée.

Femmes qui allaitent : On ignore si l'acétate d'ulipristal est excrété dans le lait maternel. Toutefois, il est détecté dans le lait de rates allaitantes. Parce que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Il n'est pas recommandé d'allaiter tout en prenant FIBRISTAL^{MD}.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FIBRISTAL^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes âgées de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FIBRISTAL^{MD} n'ont pas été établies chez les femmes âgées de 65 ans et plus.

Surveillance et examens de laboratoire

La présence d'une grossesse doit être exclue avant de prescrire FIBRISTAL^{MD}. Si la grossesse ne peut être exclue sur la base des antécédents ou de l'examen physique, un test de grossesse devrait être fait. S'il y a un doute quelconque concernant la santé en général ou l'état de grossesse d'une femme après avoir pris FIBRISTAL^{MD}, une investigation supplémentaire pourrait être justifiée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'innocuité de l'acétate d'ulipristal a fait l'objet d'une évaluation chez 1 032 femmes présentant des fibromes utérins à qui on a administré de l'acétate d'ulipristal à 5 ou à 10 mg pendant au moins 3 mois au cours d'études de phase III. L'effet le plus fréquemment observé chez les patientes pendant les essais cliniques était l'aménorrhée, un résultat que l'on considère comme souhaitable.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) dans les essais cliniques menés auprès de femmes recevant FIBRISTAL^{MD} à 5 mg étaient les bouffées de chaleur et les céphalées. L'intensité de la grande majorité des effets indésirables variait de légère à modérée (95,0 %) et ces effets n'ont pas mené à l'interruption de l'administration du médicament (98,0 %).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux qui sont observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un

médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

FIBRISTAL^{MD} a été évalué dans le cadre de deux études randomisées à court terme et de deux études randomisées à long terme.

Lors des études de phase III (PEARL I, PEARL II, PEARL III/prolongation de l'étude PEARL III et PEARL IV) la majorité des participantes étaient d'origine caucasienne (85 à 94,2 %); toutes les autres participantes à l'étude PEARL I étaient d'origine asiatique tandis que les autres participantes aux études PEARL II, PEARL III, prolongation de l'étude PEARL III et PEARL IV étaient d'origine noire, hispanique ou asiatique. Dans toutes les études de phase III, l'âge moyen des participantes variait de 40,1 à 42,0 ans (écart de 19 à 50 ans). De même, la taille (145 à 184 cm), le poids (41 à 120 kg) et l'IMC (17,9 à 40 kg/m²) étaient comparables d'une étude à l'autre. Dans toutes les études, la grande majorité des participantes étaient aptes à procréer (entre 91,6 et 97,7 %).

Études à court terme

- Étude PEARL I (PGL07-021) – de 3 mois visant à comparer l'innocuité et l'efficacité de l'acétate d'ulipristal à 5 et 10 mg à celles d'un placebo.
- Étude PEARL II (PGL07-022) – de 3 mois visant à comparer l'innocuité et l'efficacité de l'acétate d'ulipristal à 5 et 10 mg à celles d'un comparateur actif (acétate de leuprolide à 3,75 mg).

Études à long terme :

- Étude PEARL III (PGL09-026) et prolongation de l'étude PEARL III (PGL09-027) – visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'acétate d'ulipristal à 10 mg administré pendant jusqu'à 4 traitements de 3 mois.
- Étude PEARL IV (PGL11-006) – visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'acétate d'ulipristal à 5 et 10 mg administré pendant jusqu'à 4 traitements de 3 mois.

Au total, on a administré de l'acétate d'ulipristal à 5 ou à 10 mg à 1 922 participantes pendant au moins un jour pendant le développement du médicament contre les fibromes utérins (Tableau 1).

Tableau 1 Exposition réelle à l'acétate d'ulipristal pendant son développement clinique; études terminées (populations d'innocuité)

Exposition (à l'exclusion des périodes sans médicament)	Dose d'acétate d'ulipristal (mg/jour)		
	5	10	Total de 5 et de 10 mg
	N (%)		
≥ 1 journée	482 (100)	1 440 (100)	1922
≥ 3 mois	412 (85)	620 (43)	1032
≥ 6 mois	207 (43)	329 (23)	536
≥ 9 mois	183 (38)	296 (21)	479
≥ 12 mois	173 (36)	273 (19)	446

N = nombre de participantes

Dans le cadre des deux études à long terme, le profil d'innocuité était comparable à celui qui était observé au cours d'un traitement.

Dans l'ensemble, avec près de 162 400 patientes traitées après la commercialisation du produit (entre le 23 février 2012 et le 22 février 2015) et environ 1 200 participantes aux essais du développement clinique, au total environ 163 600 participantes ont pris diverses doses d'acétate d'ulipristal à jusqu'à 10 mg/jour, pour le traitement de fibromes utérins.

Études à court terme

L'acétate d'ulipristal a été étudié pendant un traitement de 3 mois dans le cadre de deux études à court terme, notamment de l'étude PEARL I (essai multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo) et de l'étude PEARL II (essai multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par comparateur actif). Dans ces deux études, un total de 393 femmes des groupes acétate d'ulipristal à 5 et à 10 mg, respectivement, ont été incluses dans l'analyse d'innocuité. L'âge moyen des femmes ayant reçu de l'acétate d'ulipristal dans l'étude PEARL I était de 42 ans, et l'indice de masse corporelle (IMC) était de 25,3. L'origine ethnique des participantes était caucasienne dans 88 % des cas et asiatique dans 12 % des cas. L'âge moyen des femmes ayant reçu de l'acétate d'ulipristal dans l'étude PEARL II était de 40 ans, et l'indice de masse corporelle (IMC) était de 25,5. L'origine ethnique des participantes était caucasienne, noire, asiatique et autres dans 85, 10, 1 et 5 % des cas, respectivement.

Le Tableau 2 fait état des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des participantes dans l'ensemble des groupes de traitement et l'ensemble des études.

Tableau 2: Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des participantes dans l'ensemble des groupes de traitement dans le cadre des essais cliniques

Appareil, système ou organe	Effets indésirables (MedDRA)	Étude PEARL I			Étude PEARL II		
		Acétate d'ulipristal 5 mg/jour N = 95	Acétate d'ulipristal 10 mg/jour N = 98	Placebo N = 48	Acétate d'ulipristal 5 mg/jour N = 97	Acétate d'ulipristal 10 mg/jour N = 103	Acétate de leuprolide 3,75 mg N = 101
Troubles cardiaques	Bradycardie sinusale	1 (1,1)	--	--	--	--	--
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	--	--	--	4 (4,1)	3 (2,9)	1 (1,0)
Troubles endocriniens	Hyperprolactinémie	--	--	1 (2,1)	--	--	--
	Hypothyroïdie	2 (2,1)	1 (1,0)	--	--	--	--
	Trouble de la thyroïde	1 (1,1)	--	--	--	--	--
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	--	--	--	--	4 (3,9)	4 (4,0)
	Nausées	--	2 (2,0)	--	3 (3,1)	4 (3,9)	4 (4,0)
	Constipation	--	--	--	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
	Douleur épigastrique	--	--	--	1 (1,0)	1 (1,0)	--
	Dyspepsie	--	--	--	1 (1,0)	--	--
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Fatigue	--	--	--	4 (4,1)	4 (3,9)	3 (3,0)
	Asthénie	--	--	--	--	2 (1,9)	1 (1,0)
	Irritabilité	--	--	--	--	2 (1,9)	--
	Œdème	1 (1,1)	--	--	--	--	--
	Œdème généralisé	--	--	--	1 (1,0)	--	--
Infections et infestations	Pyrexie	--	--	--	1 (1,0)	--	--
	Infection vaginale	--	--	--	--	--	2 (2,0)
	Candidose vulvo-vaginale	1 (1,1)	1 (1,0)	--	--	--	--
	Infection par le virus herpétique	--	1 (1,0)	--	1 (1,0)	--	--
Anomalies des résultats de laboratoire	Pharyngite	--	--	--	1 (1,0)	--	--
	Gain de poids	--	2 (2,0)	--	--	--	--
	Hausse des taux de gamma-glutamyltransférase	1 (1,1)	--	--	--	--	--
Troubles du métabolisme et de l'alimentation :	Allongement du temps de céphaline activé partiel	--	1 (1,0)	--	--	--	--
	Hypercholestérolémie	3 (3,2)	2 (2,0)	1 (2,1)	3 (3,1)	--	1 (1,0)
	Hypertriglycéridémie	3 (3,2)	--	--	--	--	--
	Obésité	1 (1,1)	--	--	1 (1,0)	--	--
Troubles de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif	Rétention hydrique	--	1 (1,0)	--	--	--	--
	Arthralgie	--	--	--	2 (2,1)	3 (2,9)	2 (2,0)
	Spasmes musculaires	--	--	--	2 (2,1)	--	--
	Dorsalgie	--	--	--	1 (1,0)	1 (1,0)	--
Troubles du système nerveux	Douleur dans les membres	--	--	--	1 (1,0)	1 (1,0)	--
	Céphalées	1 (1,1)	3 (3,1)	--	15 (15,5)	6 (5,8)	8 (7,9)
	Migraine	--	--	--	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (2,0)
	Somnolence	--	--	--	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,0)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (notamment les kystes et les polypes)	Étourdissements	1 (1,1)	1 (1,0)	--	1 (1,0)	--	--
	Syndrome d'ACTH ectopique	--	1 (1,0)	--	--	--	--

Appareil, système ou organe	Effets indésirables (MedDRA)	Étude PEARL I			Étude PEARL II		
		Acétate d'ulipristal 5 mg/jour N = 95	Acétate d'ulipristal 10 mg/jour N = 98	Placebo N = 48	Acétate d'ulipristal 5 mg/jour N = 97	Acétate d'ulipristal 10 mg/jour N = 103	Acétate de leuproli­d­e 3,75 mg N = 101
Troubles psychiatriques	Insomnie	--	--	--	2 (2,1)	2 (1,9)	5 (5,0)
	Dépression	--	--	--	--	--	2 (2,0)
	Labilité de l'affect	--	--	--	1 (1,0)	--	1 (1,0)
	Agressivité	--	--	--	1 (1,0)	--	--
	Troubles du sommeil	--	--	--	1 (1,0)	--	--
Affections du système reproducteur et des seins	Bouffées de chaleur	1 (1,1)	1 (1,0)	--	24 (24,7)	25 (24,3)	63 (62,4)
	Kyste ovarien	--	1 (1,0)	--	1 (1,0)	4 (3,9)	1 (1,0)
	Sensibilité des seins	--	3 (3,1)	--	1 (1,0)	--	--
	Hypertrophie de l'endomètre	--	--	--	--	3 (2,9)	--
	Douleur mammaire	2 (2,1)	2 (2,0)	--	2 (2,1)	1 (1,0)	2 (2,0)
	Dysménorrhée	--	--	1 (2,1)	--	--	--
	Hyperplasie de l'endomètre	2 (2,1)	--	--	--	--	--
	Hémorragie génitale	--	--	--	2 (2,1)	2 (1,9)	2 (2,0)
	Douleur pelvienne	2 (2,1)	1 (1,0)	--	1 (1,0)	--	--
	Ménométrorragie	--	--	1 (2,1)	--	--	--
	Métrorragie	--	--	1 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,0)
	Hémorragie utérine	1 (1,1)	1 (1,0)	--	--	1 (1,0)	--
	Aménorrhée	1 (1,1)	--	--	--	--	--
	Hyperfonctionnement ovarien	1 (1,1)	--	--	--	--	--
	Troubles utérins	1 (1,1)	--	--	--	--	--
	Malaise au niveau des seins	--	1 (1,0)	--	--	--	--
	Sécheresse vulvo-vaginale	--	--	--	1 (1,0)	--	1 (1,0)
	Gonflement des seins	--	--	--	1 (1,0)	--	--
Écoulement génital	--	--	--	1 (1,0)	--	--	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	--	--	--	1 (1,0)	--	--
	Épistaxis	--	--	--	1 (1,0)	--	--
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sueurs nocturnes	--	--	--	2 (2,1)	3 (2,9)	--
	Acné	1 (1,1)	2 (2,0)	--	--	5 (4,9)	4 (4,0)
	Hyperhidrose	--	2 (2,0)	--	--	--	3 (3,0)
	Séborrhée	1 (1,1)	--	--	--	--	--
	Peau sèche	--	--	--	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
	Alopécie	--	--	--	1 (1,0)	--	--
Troubles vasculaires	Hyperémie	--	--	1 (2,1)	--	--	--
	Hypertension	--	--	1 (2,1)	--	--	--
	Hypotension	--	--	--	1 (1,0)	--	--

Études à long terme

FIBRISTAL^{MD} a aussi fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et à plus long terme. L'étude PEARL IV a porté sur les doses de 5 et de 10 mg tandis que les études PEARL III/prolongation de l'étude PEARL III portaient uniquement sur la dose de 10 mg. Les études d'innocuité à plus long terme ont été menées auprès de 1 077 participantes qui ont pris le médicament pendant ≥ 3 mois; 412 participantes ont reçu 5 mg/jour et 620, 10 mg/jour. L'administration de la dose de 10 mg n'est pas approuvée ni commercialisée au Canada.

Aucune modification du profil d'innocuité n'a été constatée au fil du temps pour les traitements répétitifs. Le taux d'effets indésirables était moins élevé pendant les traitements 2, 3 et 4 que pendant le traitement 1.

Étude PEARL III/prolongation de l'étude PEARL III

L'étude PEARL III et sa prolongation étaient des études ouvertes de phase III à long terme, qui étaient contrôlées par placebo et menées à double insu auprès de participantes qui recevaient un progestatif ou un placebo à la fin de chaque traitement par l'acétate d'ulipristal à 10 mg/kg/jour.

L'étude PEARL III portait sur l'administration d'acétate d'ulipristal à 10 mg/jour. Toutes les participantes ont pris de l'acétate d'ulipristal pendant un traitement (3 mois). À la suite de ce traitement, 92 participantes ont pris un progestatif (acétate de noréthistérone) pendant 10 jours. Un placebo a été administré aux 98 autres participantes pendant 10 jours.

La prolongation de l'étude PEARL III a porté sur trois traitements supplémentaires par l'acétate d'ulipristal. Les participantes qui avaient choisi de poursuivre après l'étude PEARL III ont conservé le même schéma posologique, et on leur a administré de l'acétate de noréthistérone (NETA) ou un placebo après chaque traitement successif par l'acétate d'ulipristal. Au total, 64 participantes ont poursuivi le volet NETA et 48 d'entre elles ont terminé l'étude. Au total, 68 participantes ont poursuivi le volet placebo et 51 d'entre elles ont terminé l'étude.

L'âge moyen des femmes ayant reçu de l'acétate d'ulipristal au cours de l'étude était de 40,5 ans, et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 25,39. L'origine ethnique des participantes était caucasienne, noire, asiatique et hispanique dans 91,7, 6,1, 0,8 et 1,5 % des cas, respectivement.

Le profil global d'innocuité observé avec l'acétate d'ulipristal au cours de la prolongation de l'étude PEARL III était comparable à celui constaté dans le cadre des études PEARL I et PEARL II.

Le Tableau 3 fait état du nombre total d'effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des participantes.

Tableau 3 Effets indésirables du médicament observés chez ≥ 1 % des participantes au cours de l'un ou l'autre des traitements de l'étude PEARL III ou de sa phase de prolongation

Appareil, système ou organe	Effets indésirables (MedDRA)	Étude PEARL III/prolongation de l'étude PEARL III (Acétate d'ulipristal à 10 mg/jour)			
		Traitement 1 ^a N = 209	Traitement 2 ^b N = 131	Traitement 3 ^c N = 119	Traitement 4 ^c N = 107
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	4 (1,9)	--	1 (0,8)	1 (0,9)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale basse	5 (2,4)	--	--	--
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Fatigue	5 (2,4)	--	1 (0,8)	--
Anomalies des résultats de laboratoire	Augmentation de l'alanine aminotransférase	4 (1,9)	--	--	--
	Hausse de l'activité de l'aspartate aminotransférase	4 (1,9)	--	--	--
Troubles du système nerveux	Céphalées	16 (7,7)	1 (0,8)	3 (2,5)	2 (1,9)
Affections du système reproducteur et des seins	Bouffées de chaleur	9 (4,3)	1 (0,8)	5 (4,2)	--
	Douleur pelvienne	3 (1,4)	--	--	--
	Leucorrhée	4 (1,9)	--	1 (0,8)	--
	Douleur mammaire	3 (1,4)	--	--	--
	Sensibilité des seins	3 (1,4)	--	--	--
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	5 (2,4)	--	--	1 (0,9)
	Alopécie	4 (1,9)	1 (0,8)	1 (0,8)	--

^aLe traitement 1 regroupe des participantes à l'étude PEARL III.

^bLe traitement 2 regroupe des participantes qui avaient terminé l'étude PEARL III, qui se sont inscrites à la prolongation de l'étude PEARL III et qui ont pris le médicament à l'étude.

^cLes traitements 3 et 4 regroupaient des participantes qui sont revenues pour chacun des traitements respectifs.

Étude PEARL IV

L'étude PEARL IV était un essai multicentrique, randomisé, à double insu mené auprès de 451 femmes recevant de l'acétate d'ulipristal à 5 mg (n = 230) ou à 10 mg (n = 221), regroupées pour l'analyse de l'innocuité. L'efficacité et l'innocuité du médicament ont été évaluées dans le cadre de 4 traitements intermittents de 3 mois. Chaque traitement était séparé du suivant, par une période sans administration de médicament jusqu'au début des secondes menstruations, soit pendant environ 6 semaines. L'âge moyen des femmes ayant reçu de l'acétate d'ulipristal au cours de cette étude était de 41,5 ans, et l'indice de masse corporelle moyen (IMC) était de 25,23. L'origine ethnique des participantes était caucasienne, noire, asiatique, hispanique et autres dans 94,2, 4,4, 0,2, 0,2 et 0,7 % des cas, respectivement.

L'acétate d'ulipristal a été bien toléré, et le profil d'innocuité était comparable dans les groupes recevant respectivement les doses de 5 et de 10 mg/jour. Sur le plan de l'innocuité, aucune

augmentation du risque n'a été observée avec les traitements répétitifs par l'acétate d'ulipristal dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Le Tableau 4 fait état du nombre total d'effets indésirables liés au traitement (TEAE) signalés avec le médicament à l'étude chez ≥ 1 % des participantes dans l'ensemble des groupes de traitement.

Tableau 4 Effets indésirables médicamenteux observés chez ≥ 1 % des participantes dans l'ensemble des traitements de l'étude PEARL IV

Système ou classe d'organes	Terme privilégié	Traitement 1		Traitement 2		Traitement 3		Traitement 4	
		Acétate d'ulipristal							
		5 mg/jour (N = 230)	10 mg/jour (N = 221)	5 mg/jour (N = 215)	10 mg/jour (N = 205)	5 mg/jour (N = 193)	10 mg/jour (N = 188)	5 mg/jour (N = 180)	10 mg/jour (N = 174)
Affections du système reproducteur et des seins	Bouffées de chaleur	12 (5,2)	14 (6,3)	8 (3,7)	6 (2,9)	3 (1,6)	5 (2,7)	5 (2,8)	7 (4,0)
	Douleur mammaire / Sensibilité des seins / Malaise au niveau des seins ^a	3 (1,3)	5 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)
	Douleur pelvienne	3 (1,3)	1 (0,5)	--	--	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Leucorrhée	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux	Céphalées	10 (4,3)	10 (4,5)	6 (2,8)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)	2 (1,1)
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	4 (1,7)	4 (1,8)	--	--	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Fatigue	2 (0,9)	5 (2,3)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	4 (1,7)	4 (1,8)	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	3 (1,3)	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

N = Nombre de participantes présentant un événement indésirable, % = 100 x (nombre de participantes présentant un événement indésirable / nombre de participantes).

a Le nombre de participantes et les TP (termes privilégiés) pour l'effet déclaré relatif au « malaise au niveau des seins », à la « douleur mammaire » et à la « sensibilité des seins » ont été regroupés dans une catégorie appelée « Malaise au niveau des seins / douleur mammaire / sensibilité des seins ».

Description des effets indésirables sélectionnés dans l'ensemble des études de phase III

Épaississement de l'endomètre/PAEC

Dans le cadre des études à court terme, de 10 à 15 % des participantes qui prenaient de l'acétate d'ulipristal ont présenté un épaississement de l'endomètre (> 16 mm à l'observation par échographie ou IRM) à la fin du premier traitement de 3 mois.

Dans les études à long terme, l'épaississement de l'endomètre a été constaté moins fréquemment :

- Étude PEARL III/prolongation de l'étude PEARL III : 7,7 et 1,1 % des participantes (10 mg/jour) à la fin des traitements 1 et 4, respectivement.

- Étude PEARL IV : 6,3 et 5,2 % des participantes (5 mg/jour); 3,5 et 3,0 % des participantes (10 mg/jour) à la fin des traitements 2 et 4, respectivement.

L'épaississement de l'endomètre s'est résolu quand le traitement a été interrompu, et les saignements menstruels ont repris.

En outre, on a observé des changements réversibles de l'endomètre désignés comme PAEC et différents de l'hyperplasie de l'endomètre. Si, à la suite d'une hystérectomie ou d'une biopsie endométriale, des prélèvements sont envoyés pour une analyse histologique, l'anatomopathologiste doit être informé du fait que la patiente a pris de l'acétate d'ulipristal.

Résultats pour l'endomètre

La fréquence de l'hyperplasie endométriale est de 1,82 % dans la population cible non traitée. Dans le cadre de toutes les études de phase III, y compris dans celles portant sur des traitements intermittents répétitifs, un total de 7 cas d'hyperplasie a été observé parmi les 789 patientes qui ont subi une biopsie adéquate (0,89 %). La grande majorité des cas d'hyperplasie de l'endomètre se sont résolus quand les saignements menstruels ont repris au cours de la période sans médicament. Pour six des cas, la résolution a été confirmée par les résultats de biopsies subséquentes. Dans les autres cas, un diagnostic d'hyperplasie complexe non atypique a été posé à la fin du traitement 4. Une évaluation consensuelle des biopsies par trois experts en anatomopathologie a permis d'établir un diagnostic d'endomètre bénin.

La fréquence de l'hyperplasie ne s'est pas accrue avec la répétition des traitements. La fréquence signalée s'apparente à celle observée dans les groupes témoins et dans la littérature portant sur les femmes symptomatiques préménopausées de ce groupe d'âge (moyenne de 40 ans).

Bouffées de chaleur

Au total, 8,1 % des participantes ont signalé des bouffées de chaleur, mais les taux variaient d'un essai à l'autre. Dans l'étude PEARL I, les taux des bouffées de chaleur étaient de 1,0 % chez les participantes sous acétate d'ulipristal et de 0 % avec le placebo. Dans l'étude PEARL II, la différence entre les taux était statistiquement significative : de 23,7 % (11,3 %, modéré ou grave) chez les participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg/jour par rapport à 62,4 % (39,6 %, modéré ou grave) avec l'acétate de leuprolide ($p < 0,001$). Dans le premier traitement de 3 mois de l'étude PEARL IV et de la prolongation de l'étude PEARL III, les fréquences étaient respectivement de 5,8 et de 5,3 % pour l'acétate d'ulipristal, mais elles diminuaient pendant les traitements subséquents.

Céphalées

Des céphalées d'intensité légère à modérée ont été rapportées chez 5,8 % des participantes.

Kyste ovarien

Des kystes ovariens fonctionnels ont été observés pendant et après le traitement chez 1,0 % des participantes et, dans la plupart des cas, ils ont disparu spontanément en quelques semaines.

Hémorragie utérine

Les patientes présentant des saignements menstruels abondants attribuables à des fibromes utérins sont exposées à des saignements excessifs qui peuvent nécessiter une intervention

chirurgicale. Quelques cas ont été rapportés au cours du traitement par l'acétate d'ulipristal ou dans les 2 à 3 mois suivant l'arrêt du traitement par l'acétate d'ulipristal.

Taux d'abandons du traitement attribuables à des effets indésirables cliniques

Pendant les études cliniques, la majorité (95 %) des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée.

Lors des études à long terme, les taux d'abandons du traitement attribuables à des effets indésirables étaient de 3,3 % pour l'étude PEARL IV et de 2,3 % pour l'étude PEARL III et sa phase de prolongation. Pour les études à court terme, aucune participante n'a abandonné le traitement l'étude PEARL I en raison d'effets indésirables. En outre, dans l'étude PEARL II, on a observé un taux plus faible d'abandon de l'étude chez les participantes traitées par FIBRISTAL^{MD} à 5 mg qu'avec le comparateur actif (1 % pour l'acétate d'ulipristal à 5 mg par rapport à 5 % pour le comparateur actif).

Expérience post-commercialisation

Au cours de la période suivant la commercialisation, de rares cas de lésions hépatiques ont été signalés, y compris des cas isolés d'insuffisance hépatique grave nécessitant une greffe de foie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Contraceptifs hormonaux

Effet des contraceptifs hormonaux sur l'acétate d'ulipristal

L'acétate d'ulipristal a une structure stéroïdienne et agit en tant que modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone avec des effets principalement inhibiteurs sur les récepteurs de la progestérone. Il est donc probable que les contraceptifs hormonaux et les progestatifs réduisent l'efficacité de FIBRISTAL^{MD}.

Effet de l'acétate d'ulipristal sur les contraceptifs hormonaux

L'acétate d'ulipristal peut interférer avec l'action des contraceptifs hormonaux (pilules contraceptives comprenant seulement des progestatifs, dispositifs libérant un progestatif ou contraceptifs oraux comprenant une association d'œstrogène et de progestatifs) ainsi que des progestatifs administrés pour d'autres raisons. En conséquence, l'administration concomitante de médicaments contenant des progestatifs n'est pas recommandée. Les médicaments contenant des progestatifs ne doivent pas être pris au cours des 12 jours suivant l'interruption du traitement par FIBRISTAL^{MD}. Les patientes doivent être avisées d'utiliser une autre méthode contraceptive de barrière fiable (comme un préservatif) pendant qu'elles prennent FIBRISTAL^{MD}.

Inhibiteurs du CYP3A4

Suite à l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4, le propionate d'érythromycine (500 mg deux fois par jour pendant 9 jours), à des femmes volontaires en bonne santé, la C_{max} et l'ASC de l'acétate d'ulipristal ont augmenté de 1,2 et de 2,9 fois, respectivement; la C_{max} du

métabolite actif a diminué (variation de 0,52 fois), alors que l'ASC du PGL4002, le métabolite actif mono-N-déméthylé de l'acétate d'ulipristal, a augmenté de 1,5 fois.

En présence d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole (400 mg une fois par jour pendant 7 jours), la C_{max} et l'ASC_{0-inf} moyennes de l'acétate d'ulipristal ont augmenté de 1,96 et de 5,86 fois, respectivement. En présence de kétoconazole, la C_{max} du PGL4002 a diminué de 0,53 fois alors que l'ASC_{0-inf} a augmenté de 2,4 fois.

Aucune adaptation de la dose n'est considérée comme nécessaire pour l'administration de l'acétate d'ulipristal chez des patientes recevant simultanément des inhibiteurs légers du CYP3A4. Une administration simultanée d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 avec de l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandée.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration d'un puissant inducteur du CYP3A4, la rifampicine (300 mg deux fois par jour, pendant 9 jours), à des femmes volontaires en bonne santé a considérablement diminué la C_{max} et l'ASC de l'acétate d'ulipristal et de son métabolite actif (de 90 % ou plus); elle a aussi diminué de 2,2 fois la demi-vie de l'acétate d'ulipristal, ce qui correspond à une diminution de l'exposition à l'acétate d'ulipristal par un facteur d'environ 10 fois. L'administration concomitante d'acétate d'ulipristal et de puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex., rifampicine, rifabutine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone, millepertuis, éfavirenz, névirapine, administration à long terme de ritonavir) n'est pas recommandée.

Substrats de la Pgp

Suite à l'administration concomitante de l'acétate d'ulipristal et de la fexofénadine (60 mg), l'ASC et la C_{max} moyennes de la fexofénadine ont très peu diminué en présence de l'acétate d'ulipristal, sans aucun effet sur le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de la fexofénadine. On ne s'attend pas à ce que l'administration concomitante d'acétate d'ulipristal ait un effet cliniquement notable sur la pharmacocinétique de substrats de la Pgp.

Fer oral

L'administration concomitante d'acétate d'ulipristal et de sulfate ferreux par voie orale a entraîné une réduction de 32 % de la C_{max} de l'acétate d'ulipristal, mais une réduction de seulement 10 % de l'ASC de l'acétate d'ulipristal sans effet sur le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) comparativement à l'administration d'acétate d'ulipristal sans fer. Un effet similaire a été observé pour le PGL4002, le métabolite actif mono-N-déméthylé de l'acétate d'ulipristal. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée pour l'administration concomitante d'acétate d'ulipristal et de préparations de fer.

Interactions médicament-aliment

FIBRISTAL^{MD} peut être pris avec ou sans nourriture (voir la section « Absorption » dans « Pharmacocinétique »).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies, bien que le millepertuis en tant qu'inducteur du CYP3A4 puisse diminuer les concentrations plasmatiques

d'acétate d'ulipristal, et puisse réduire son efficacité (voir la section « Interactions entre les médicaments »).

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été observée lors des évaluations cliniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose habituelle de FIBRISTAL^{MD} est d'un comprimé de 5 mg par jour, par voie orale.

Chaque traitement correspond à trois mois d'utilisation continue.

Le traitement doit être instauré seulement lorsque les menstruations surviennent :

- Le premier traitement doit commencer dans les 7 jours qui suivent le début des règles.
- Les traitements subséquents doivent commencer au plus tôt au cours de la première semaine suivant les secondes menstruations, après la fin du traitement précédent.

Le médecin traitant doit expliquer à la patiente la nécessité des intervalles sans médicament.

Le traitement intermittent répétitif a été étudié sur jusqu'à 4 traitements intermittents.

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau et peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose oubliée

Si la patiente oublie une dose, elle doit la prendre dès qu'elle s'en aperçoit. Toutefois, s'il est temps de prendre le prochain comprimé, la patiente doit sauter le comprimé oublié et prendre uniquement un seul comprimé comme d'habitude.

SURDOSAGE

L'expérience concernant le surdosage avec l'ulipristal acétate est limitée.

Des doses uniques de jusqu'à 200 mg et des doses quotidiennes de 50 mg pendant 10 jours consécutifs ont été administrées à un nombre limité de participantes, et aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acétate d'ulipristal (qui est le premier, d'une nouvelle classe appelée modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone, ou SPRM pour selective progesterone receptor modulator) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale, caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone spécifique au tissu. Le mode d'action agoniste/antagoniste

mixte entraîne une stimulation ou une inhibition sélective de l'action similaire à celle de la progestérone dans différents tissus.

La progestérone, une hormone naturelle de l'organisme humain, est reconnue pour favoriser la croissance des fibromes. FIBRISTAL^{MD} agirait en inhibant les récepteurs des fibromes, entraînant la réduction de leur volume.

Dans le noyau des cellules, FIBRISTAL^{MD} se lie de manière sélective aux récepteurs intracellulaires de la progestérone pour former un dimère. Ce dernier se lie ensuite à l'ADN qui contrôle l'expression d'un gène dont la régulation est assurée par la progestérone (élément réactif à la progestérone ou PRE pour Progesterone Response Element).

Dans la plupart des tissus, FIBRISTAL^{MD} permet aux protéines corépressives d'inhiber la transcription des gènes induits par la progestérone, ce qui inhibe l'expression du gène activé par la progestérone.

Dans d'autres tissus, FIBRISTAL^{MD} établit un lien de coactivation, laissant libre cours à l'activité des récepteurs de progestérone. L'expression des gènes normalement activée par la progestérone l'est aussi par FIBRISTAL^{MD}.

FIBRISTAL^{MD} exerce une action directe sur 3 types de tissus distincts : les fibromes, l'hypophyse et l'endomètre (voir Pharmacologie détaillée).

Fibromes

FIBRISTAL^{MD} inhibe les récepteurs de la progestérone, ce qui permet de freiner la prolifération des cellules, de provoquer l'apoptose ou la mort des cellules et de réduire le volume des fibromes.

Hypophyse

FIBRISTAL^{MD} peut inhiber de manière sélective l'activité de la progestérone, ce qui freine la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH) tout en maintenant les taux d'œstrogène à des valeurs correspondant à la période mid-folliculaire. Cela réduit la fréquence des bouffées de chaleur. L'action directe de FIBRISTAL^{MD} sur l'hypophyse mène à l'inhibition de l'ovulation, ce qui peut contribuer à l'aménorrhée.

Endomètre

FIBRISTAL^{MD} exerce aussi une action directe sur l'endomètre, ce qui contribue à la réduction des saignements (ou au tarissement rapide des saignements utérins).

Électrocardiographie

Une étude électrocardiographique à double insu a été menée auprès de 186 femmes volontaires en bonne santé en vue d'évaluer les effets potentiels de FIBRISTAL^{MD} sur l'intervalle QT/QTc dans 4 groupes (FIBRISTAL^{MD} à 10 mg [n = 47], FIBRISTAL^{MD} à 50 mg [n = 47], placebo [n = 47], moxifloxacine [N = 45]). FIBRISTAL^{MD} n'a pas entraîné de prolongation ni de raccourcissement notables de l'intervalle QTc à des doses orales suprathérapeutiques de 10 ou de 50 mg/jour administrées pendant 8 jours.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration d'une dose orale unique de 5 mg, l'acétate d'ulipristal est rapidement absorbé, avec une C_{\max} de $23,5 \pm 14,2$ ng/ml qui est atteinte environ 1 heure après l'ingestion, et avec une $ASC_{0-\infty}$ de $68,5 \pm 33,0$ ng·h/ml. L'acétate d'ulipristal est rapidement biotransformé en PGL4002, le métabolite mono-N-déméthylé pharmacologiquement actif, avec une C_{\max} de $9,0 \pm 4,4$ ng/ml qui est atteinte également environ 1 heure après l'ingestion, et avec une $ASC_{0-\infty}$ de $29,1 \pm 12,9$ ng·h/ml.

L'administration d'acétate d'ulipristal après un repas riche en matières grasses s'est soldée par une absorption plus lente de l'acétate d'ulipristal, comme indiqué par une baisse de 26 à 27 % de la C_{\max} et un T_{\max} médian d'environ 1,5 heure pour l'acétate d'ulipristal comme pour le PGL4002. Toutefois, le degré d'absorption a augmenté en présence de nourriture, comme en témoigne l'augmentation de l' $ASC_{0-\infty}$ de 26 % par rapport à celle observée après l'administration d'acétate d'ulipristal à jeun. En raison du degré modeste de ces changements, l'ulipristal peut être pris avec ou sans aliments.

Le taux d'absorption de l'acétate d'ulipristal est dépendant du pH. L'administration d'acétate d'ulipristal avec de l'ésoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (à 20 mg par jour pendant 6 jours), a entraîné une diminution de la C_{\max} moyenne d'environ 65 %, une augmentation du T_{\max} (médianes de 0,75 à 1,0 heure) et une augmentation de l'ASC moyenne de 13 % (près des niveaux de bioéquivalence). Des résultats similaires ont été obtenus pour le métabolite actif mono-N-déméthylé. Cet effet des médicaments qui augmentent le pH gastrique sur la pharmacocinétique ne devrait pas avoir de pertinence clinique pour l'administration de FIBRISTAL^{MD} une fois par jour.

Distribution

L'acétate d'ulipristal est en grande partie (> 98 %) lié aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine, l'alpha-1-glycoprotéine acide, les lipoprotéines de haute densité et les lipoprotéines de basse densité. La liaison du métabolite PGL4002 avec les protéines plasmatiques humaines est de l'ordre de 96,5 %.

Métabolisme

L'acétate d'ulipristal est biotransformé en métabolites mono-N-déméthylés (PGL4002) et en métabolites di-N-déméthylés (PGL4004). *Les données in vitro* indiquent que cette biotransformation se fait essentiellement par l'intermédiaire du CYP3A4. Le métabolite mono-déméthylé est pharmacologiquement actif.

Excrétion

Le produit est éliminé principalement dans les fécès et dans une proportion de moins de 10 % dans les urines. La demi-vie terminale de l'acétate d'ulipristal dans le plasma à la suite de l'administration d'une dose unique est estimée à environ 38 heures, avec une clairance orale moyenne (CL/F) d'environ 100 l/h.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie et gériatrie : Aucune étude pharmacocinétique avec l'acétate d'ulipristal n'a été réalisée dans les populations pédiatriques ou gériatriques.

Insuffisance hépatique et rénale : Dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de huit participantes présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à huit participantes dont la fonction hépatique était normale, aucune variation majeure des paramètres pharmacocinétiques n'a été constatée pour l'acétate d'ulipristal ni pour son métabolite, le PGL4002. FIBRISTAL^{MD} n'a pas fait l'objet d'études auprès de patientes atteintes d'une insuffisance hépatique grave. FIBRISTAL^{MD} est contre-indiqué chez les patientes présentant une affection hépatique évolutive ou ayant des antécédents d'une telle maladie (veuillez consulter la section CONTRE-INDICATIONS). FIBRISTAL^{MD} n'a pas fait l'objet d'études auprès de patientes atteintes d'une insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante régulée (15 à 30 °C).

Comprimés emballés dans des plaquettes alvéolées : Conserver les plaquettes alvéolées dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune directive particulière de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FIBRISTAL^{MD} (acétate d'ulipristal), en comprimé de 5 mg, est conditionné dans une boîte contenant 7 comprimés emballés dans une plaquette alvéolée ou 30 comprimés, dans deux plaquettes alvéolées de 15 comprimés chacune.

Le comprimé est blanc à blanc cassé, rond et biconvexe marqué avec « ES5 » sur un côté. Les ingrédients inactifs sont les suivants : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : acétate d'ulipristal

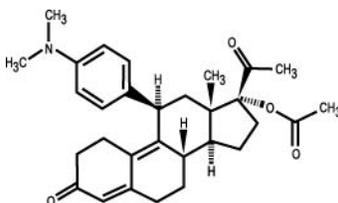
Nom chimique : 17 α -acétoxy-11 β -(4-N,N-diméthylaminophényl)-19-norpregna-4,9-diène-3,20-dione;

19-Norpregna-4,9-diène-3,20-dione, 17-(acétyloxy)-11-[4-(diméthylamino)phényl]-, (11 β)-

Acétate de 11 β -[4-(diméthylamino)phényl]-3,20-dioxo-19-norpregna-4,9-dièn-17-yl

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₀H₃₇NO₄; 475,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'acétate d'ulipristal est une poudre cristalline blanche à jaune.
L'acétate d'ulipristal micronisé est 100 % soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, l'acétone et l'éthanol et insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des études

Tableau 5 Études de phase III visant à évaluer les effets de l'acétate d'ulipristal à 5 et à 10 mg, pour le traitement des fibromes utérins

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participant ^{es} à l'étude (N = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude PEARL I	Étude de phase III randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, de 13 semaines	Administration quotidienne par voie orale d'acétate d'ulipristal à 5 ou à 10 mg ou d'un placebo; administration concomitante de fer Un traitement de 3 mois	242 Acétate d'ulipristal à 5 (n = 96) ou à 10 mg (n = 98); ou placebo (n = 48)	42 (23 à 50)	Femmes préménopausées
Étude PEARL II	Étude de phase III randomisée, à double insu, contrôlée par comparateur actif, de 13 semaines	Administration quotidienne d'acétate d'ulipristal à 5 ou à 10 mg par voie orale ou d'acétate de leuprolide à 3,75 mg par voie intramusculaire Un traitement de 3 mois	301 Acétate d'ulipristal à 5 (n = 97) ou à 10 mg (n = 103); ou comparateur actif (n = 101)	40 (20 à 51)	Femmes préménopausées
Étude PEARL III	Étude de phase III randomisée, ouverte, à double insu, contrôlée par placebo, dans la période suivant un traitement par l'acétate d'ulipristal	Administration quotidienne par voie orale d'acétate d'ulipristal à 10 mg pendant 3 mois Après un traitement par l'acétate d'ulipristal, administration en insu de NETA ou d'un placebo pendant 10 jours	209 Après un traitement par l'acétate d'ulipristal : NETA (n = 98); placebo (n = 103)	40 (20 à 48)	Femmes préménopausées
Prolongation de l'étude PEARL III	Étude de phase III randomisée, à double insu, avec groupes parallèles	Administration quotidienne par voie orale d'acétate d'ulipristal à 10 mg Trois traitements de 3 mois, séparés par des intervalles sans administration de	132 NETA (n = 64); placebo (n = 68)	41 (20 à 48)	Femmes préménopausées

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants à l'étude (N = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
		médicament Après un traitement par l'acétate d'ulipristal, administration en insu de NETA ou d'un placebo pendant 10 jours			
Étude PEARL IV	Étude de phase III randomisée, à double insu, avec groupes parallèles	Administration quotidienne par voie orale d'acétate d'ulipristal à 5 ou à 10 mg Quatre traitements de 3 mois, séparés par des intervalles sans administration de médicament	451 Acétate d'ulipristal à 5 (n = 228) ou à 10 mg (n = 223)	42 (19 à 50)	Femmes préménopausées

La période initiale de monothérapie dans le cadre des études de phase III (PEARL I et PEARL II) a été menée avec l'administration d'acétate d'ulipristal à 5 mg pendant un traitement de 3 mois. Ces études ont été suivies d'études à plus long terme (PEARL IV, et PEARL III/ prolongation de l'étude PEARL III) visant à évaluer les effets de l'administration intermittente répétitive pendant un maximum de quatre traitements de 3 mois, chacun de ces traitements étant séparé du suivant par un intervalle de deux mois sans administration de médicament. Les études PEARL I, PEARL II et PEARL IV ont porté sur une dose supérieure d'acétate d'ulipristal (à 10 mg). L'étude PEARL III et la prolongation de l'étude PEARL III ont uniquement porté sur la dose de 10 mg. Cette dose plus élevée est expérimentale et n'est pas approuvée au Canada.

Études à court terme

L'efficacité à court terme de l'acétate d'ulipristal à 5 mg une fois par jour a été évaluée au cours d'un traitement de 3 mois dans le cadre des études PEARL I et PEARL II (deux études de phase III randomisées, à double insu de 13 semaines) menées auprès de participantes présentant des saignements menstruels abondants associés à des fibromes utérins et à au moins un fibrome mesurant 3 cm de diamètre ou plus. On a également évalué une dose plus élevée d'acétate d'ulipristal à 10 mg par jour dans les deux études. Cette dose plus élevée est expérimentale et n'est pas approuvée au Canada. Les participantes devaient présenter une anémie liée aux fibromes lors de leur inscription à l'étude PEARL I (à double insu et contrôlée par placebo). L'étude PEARL II comptait l'administration d'acétate de leuprolide comme comparateur actif (non homologué au Canada pour le traitement des fibromes utérins) à raison de 3,75 mg une fois par mois par voie intramusculaire. Dans l'étude PEARL II, une méthode de double placebo a été utilisée pour préserver l'insu.

Dans les deux études, la perte de sang menstruel a été évaluée à l'aide de l'échelle d'évaluation des saignements PBAC (pour Pictorial Bleeding Assessment Chart). Cette échelle a été initialement mise au point comme un outil de dépistage pour distinguer les ménorragies des pertes de sang normales et a été largement utilisée dans les études cliniques comme outil pour décrire la réduction des pertes de sang menstruel. Dans ce contexte, un score PBAC de 100 correspond à une perte de sang d'environ 80 ml, ou 20 serviettes ou tampons, qui est considérée comme le seuil pour des saignements menstruels abondants.

Les études PEARL I et PEARL II ont montré que dans la majorité des cas la réduction du volume des fibromes obtenue après un seul traitement de trois mois par l'acétate d'ulipristal se maintenait toujours 6 mois plus tard.

Résultats de l'étude

Le Tableau 6 fait état des résultats de la comparaison entre FIBRISTAL^{MD} à 5 mg et le placebo et entre FIBRISTAL^{MD} à 5 mg et le comparateur actif.

Tableau 6: Résultats obtenus sur les principaux critères d'évaluation et sur certains critères d'évaluation secondaires de l'efficacité dans les études de phase III à court terme

Paramètre d'évaluation	Étude PEARL I		Étude PEARL II	
	Placebo N = 48	Acétate d'ulipristal à 5 mg/jour N = 95	Comparateur actif à 3,75 mg/mois N = 93	Acétate d'ulipristal à 5 mg/jour N = 93
Patientes dont les saignements se sont normalisés (PBAC < 75) à la semaine 13	9 (18,8 %)	86 (91,5 %) ¹	82 (89,1 %)	84 (90,3 %)
Variation médiane du volume du fibrome du début de l'étude à la semaine 13 ^a	+3,0 %	-21,2 % ²	-53,5 %	-35,6 %
Saignements menstruels				
Score médian PBAC au début de l'étude	376	386	297	286
Variation médiane à la semaine 13	-59	-329	-274	-268
Patientes en aménorrhée à la semaine 13	3 (6,3 %)	69 (73,4 %) ¹	74 (80,4 %)	70 (75,3 %)
Variation médiane du volume utérin du début de l'étude à la semaine 13 ^a	+5,88 %	-12,1 %	-47,1 %	-20,4 %
Variation des taux d'hémoglobine du début de l'étude à la semaine 13 (g/dl) (moyenne ajustée)	+3.13	+4.05 ¹	+0.53	+0.51
Variation de l'indice de douleur (SF-MPQ) du début de l'étude à la semaine 13 (médiane)	-2.5	-5.0 ³	-5.5	-5.0

^a Dans l'étude PEARL I, la variation du volume total des fibromes et de l'utérus depuis le début de l'étude a été mesurée par IRM. Dans l'étude PEARL II, la variation du volume des trois plus gros fibromes et de l'utérus a été mesuré par échographie. Valeurs p (comparativement au placebo) : ¹ = < 0,001, ² = 0,002, ³ = 0,101.

Étude PEARL I

Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'un essai multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo. Les participantes ont été inscrites dans 38 centres situés dans six pays d'Europe. Les femmes préménopausées présentant un ou plusieurs fibromes utérins symptomatiques, des saignements utérins excessifs (un score PBAC > 100 dans les 8 premiers jours des règles est considéré comme une perte de sang menstruel excessive) et de l'anémie (taux d'hémoglobine [Hb] < 10,2 g/dl) qui étaient

admissibles à la chirurgie (N = 241) et dont l'âge moyen était de 42 ans ont reçu de l'acétate d'ulipristal (FIBRISTAL^{MD}) à 5 (n = 95) ou à 10 mg (n = 98) ou un placebo (n = 48). Toutes les participantes ont reçu 80 mg de fer élémentaire (Fe²⁺) par voie orale une fois par jour en plus du médicament à l'étude ou du placebo. L'IMC moyen des participantes à l'étude était de 25,3 (écart de 18,0 à 40,1).

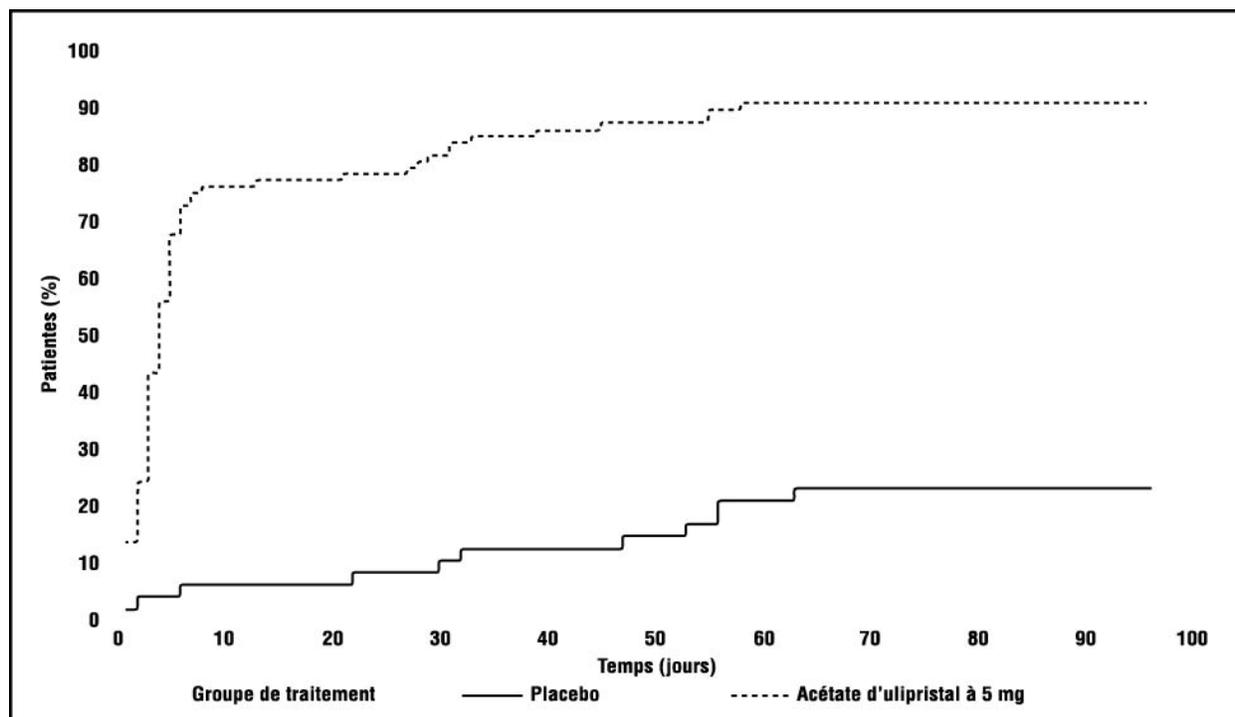
Les principaux critères d'évaluation étaient le pourcentage de participantes ayant obtenu une réduction des saignements utérins, définie comme un score PBAC < 75 lors de la visite de fin de traitement (semaine 13), et une variation du volume total des fibromes évalué par imagerie par résonance magnétique (IRM) entre la sélection et la visite de fin de traitement (semaine 13). Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : la variation dans les saignements cotée par les participantes à l'échelle PBAC entre le début de l'étude et les visites des semaines 5, 9 et 13; les variations des taux d'Hb, de l'hématocrite (Hct) et des taux de ferritine entre le début de l'étude et les visites des semaines 5, 9 et 13; le pourcentage de participantes présentant un taux d'Hb > 12 g/dl et une Hct > 36 % aux visites des semaines 5, 9 et 13; le pourcentage de participantes présentant une aménorrhée aux visites des semaines 5, 9 et 13; le pourcentage de participantes ayant obtenu une réduction d'au moins 25 % du volume total des fibromes évalué par IRM à la visite de la semaine 13; le pourcentage de participantes ayant obtenu une réduction d'au moins 25 % du volume utérin évalué par IRM à la visite de la semaine 13; la variation du volume utérin déterminée par IRM entre le début de l'étude et la visite de la semaine 13; la variation du score global de la douleur (forme abrégée du McGill Pain Questionnaire [SF-MPQ]) entre le début de l'étude et les visites des semaines 5, 9 et 13; et la variation des symptômes liés aux fibromes utérins (questionnaire pour mesurer le degré d'inconfort causé par les fibromes utérins) entre le début de l'étude et la visite de la semaine 13.

Symptômes de saignements

À la semaine 13, le pourcentage de participantes présentant un score PBAC < 75 était beaucoup plus élevé avec l'acétate d'ulipristal à 5 mg (91,5 %) que dans le groupe placebo (18,8 %) (p < 0,001). En outre, la baisse du score PBAC moyen aux semaines 9 et 13 de l'étude était statistiquement significative (p < 0,001) comparativement au placebo. Nettement plus de participantes présentaient une aménorrhée avec l'acétate d'ulipristal à 5 mg par rapport au placebo aux semaines 9 et 13 (p < 0,001). À la semaine 13, le pourcentage de participantes présentant une aménorrhée était de 6 % avec le placebo et de 73 % avec l'acétate d'ulipristal.

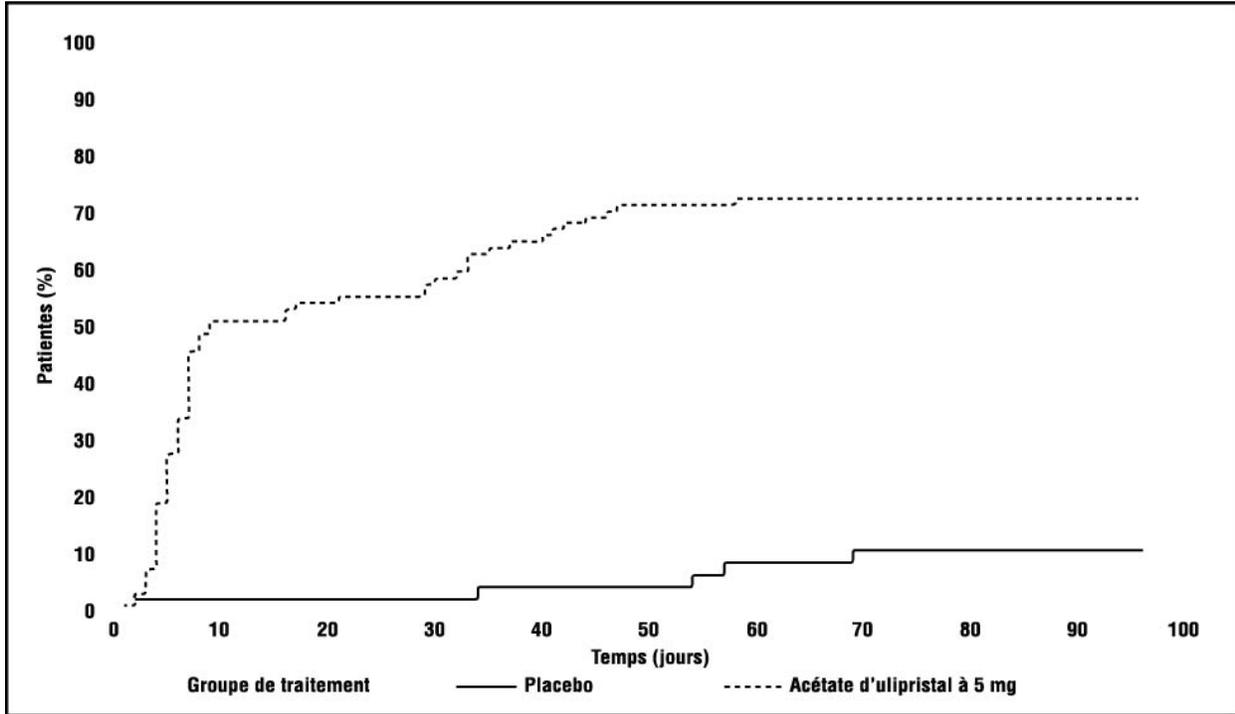
La Figure 1 fait état du retour à des saignements normaux (définis par des scores PBAC subséquents qui étaient toujours < 75) obtenu à la semaine 13 chez la majorité des participantes qui ont été traitées par l'acétate d'ulipristal à 5 mg. Au jour 8 du traitement, environ 76 % des patientes qui prenaient FIBRISTAL^{MD} voyaient leurs saignements maîtrisés (PBAC < 75) par rapport à environ 6 % des patientes du groupe placebo.

Figure 1: Délai de maîtrise des saignements (PBAC < 75) (population en intention de traiter [ITT]) – Étude PEARL I



La [Figure 2](#) fait état du passage à l'aménorrhée dans les 10 premiers jours de traitement chez environ 50 % des participantes du groupe acétate d'ulipristal à 5 mg.

Figure 2: Temps écoulé avant de ne plus observer de saignements (aménorrhée persistante) [population en ITT] - Étude PEARL I



Sans hystérectomie ni d'ablation de l'endomètre, les règles sont revenues chez 55 participantes (72,4 %) du groupe acétate d'ulipristal à 5 mg en un mois après 13 semaines de traitement. Chez ces participantes, le temps moyen écoulé avant le retour des règles après la fin du traitement était de 19,9 jours (médiane = 21,0 jours).

Correction de l'anémie (valeurs d'hémoglobinémie et d'hématocrite)

Après 13 semaines de traitement par l'acétate d'ulipristal à 5 mg, l'augmentation moyenne des taux d'Hb était de 4,1 g/dl comparativement à 3,1 g/dl avec le placebo ($p < 0,001$). En outre, après 13 semaines de traitement par l'acétate d'ulipristal à 5 mg, on a noté une augmentation moyenne de l'Hct de 10,0 % comparativement à 7,4 % avec le placebo ($p < 0,001$). À la semaine 13, l'anémie s'était corrigée chez plus de 80 % des participantes anémiques qui avaient reçu de l'acétate d'ulipristal à 5 mg. En outre, moins de participantes étaient anémiques (taux d'Hb $\leq 10,2$ g/dl) après 13 semaines de traitement par l'acétate d'ulipristal (4,0 %) qu'avec le placebo (11,4 %).

Fibromes et volume utérin

Après 13 semaines de traitement par l'acétate d'ulipristal à 5 mg/jour, une proportion nettement plus élevée de participantes ont obtenu une réduction du volume total des fibromes ≥ 25 % (41 %) qu'avec le placebo (18 %) [$p = 0,014$]. De plus, la variation du volume utérin entre le début de l'étude et la semaine 13 était plus importante avec l'acétate d'ulipristal à 5 mg ($-12,1$ cm³) qu'avec le placebo ($+5,9$ cm³) [résultat statistiquement significatif : $p = 0,001$].

Taux d'estradiol sérique

En ce qui concerne la population évaluée pour l'innocuité (N = 95), les taux d'estradiol sérique moyens à la semaine 13 étaient de 92,4 pg/ml (339,2 pmol/l) dans le groupe acétate d'ulipristal à 5 mg (ce qui correspond à un taux du milieu de la phase folliculaire pour une femme préménopausée) et de 119,6 pg/ml (439,1 pmol/l) dans le groupe placebo.

Douleur et inconfort

Mesurée selon une échelle visuelle analogique (ÉVA), la diminution de la douleur entre le début de l'étude et la semaine 9 était plus importante dans le groupe acétate d'ulipristal à 5 mg (-31,23) que dans le groupe placebo (-18,42) [p = 0,048].

Les mesures de l'inconfort lié à des fibromes utérins (Discomfort Due to Uterine Fibroids Questionnaire) de la semaine 13 ont montré sur ce plan une plus grande amélioration avec l'acétate d'ulipristal à 5 mg qu'avec le placebo (variation médiane par rapport à la valeur initiale de -9,0 pour l'acétate d'ulipristal vs -6,0 pour le placebo; p = 0,001).

Bouffées de chaleur

Deux participantes (2,1 %) ont signalé au moins un épisode de bouffées de chaleur modérées à graves pendant la période du traitement (aucune bouffée de chaleur n'a été rapportée dans le groupe placebo).

Changements endométriaux

À la semaine 13, 10 participantes (10,5 %) du groupe acétate d'ulipristal à 5 mg et une participante (2,1 %) du groupe placebo ont présenté un épaississement de l'endomètre supérieur à 16 mm. À la semaine 13, des échantillons de biopsie de l'endomètre évalués dans un laboratoire central n'ont révélé la présence d'aucune lésion maligne ou précancéreuse ni d'hyperplasie. Toutefois, des changements endométriaux non physiologiques associés au modulateur des récepteurs de la progestérone (PAEC pour non-physiological progesterone receptor modulator associated endometrial changes) ont été observés plus fréquemment dans le groupe acétate d'ulipristal à 5 mg que dans le groupe placebo (59,8 % et 7,9 %, respectivement). Les résultats des biopsies de l'endomètre réalisées 6 mois après la fin du traitement ont montré que les PAEC observés pendant le traitement étaient généralement réversibles avec seulement une participante (7,8 %) du groupe acétate d'ulipristal à 5 mg et une participante (2,6 %) du groupe placebo présentant des PAEC à ce jalon temporel.

Étude PEARL II

Méthodologie de l'étude

Cette étude était un essai multicentrique, à double insu, contrôlé par comparateur actif visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'ulipristal (FIBRISTAL^{MD}) à un comparateur actif. Les participantes ont été inscrites dans 32 centres dans sept pays d'Europe. Les femmes préménopausées présentant un ou plusieurs fibromes utérins symptomatiques et des saignements utérins excessifs qui étaient admissibles à la chirurgie (N = 301) et dont l'âge moyen était de 40 ans ont été réparties au hasard pour recevoir FIBRISTAL^{MD} à 5 (n = 97) ou à 10 mg (n = 103)

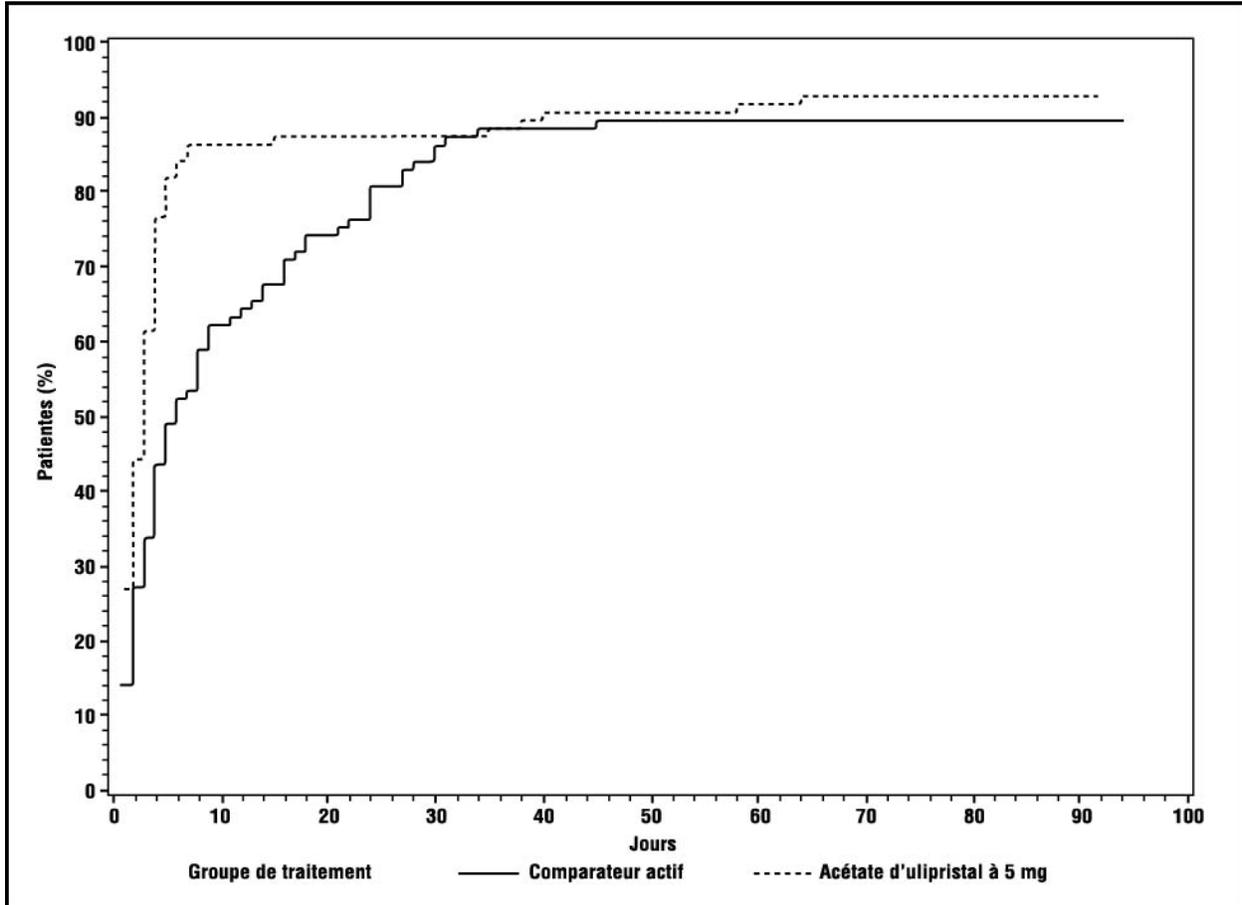
ou un comparateur actif (n = 101). Les participantes n'étaient pas tenues d'être anémiques pour participer à cette étude. L'IMC moyen pour les participantes de l'étude était de 25,5 (écart de 18,1 à 39,8).

Le principal critère d'évaluation était le pourcentage de participantes ayant obtenu une réduction des saignements utérins, définie comme un score PBAC < 75 (maîtrise des saignements) lors de la visite de fin de traitement (semaine 13). Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : variations des taux d'Hb, de l'Hct et des taux de ferritine entre le début de l'étude et les visites des semaines 5, 9 et 13; pourcentage de participantes présentant une aménorrhée aux visites des semaines 5, 9 et 13; variation du volume total des trois plus gros fibromes évalués par échographie entre le début de l'étude et la visite de la semaine 13; variation du volume utérin évalué par échographie entre le début de l'étude et la visite de la semaine 13; variation du score global de la douleur (SF-MPQ) entre le début de l'étude et les visites des semaines 5, 9 et 13; et variation du score des symptômes de fibromes utérins et de la qualité de vie liée à la santé (UFS-QOL pour Uterine Fibroid Symptom and health-related Quality of Life) entre le début de l'étude et la visite de la semaine 13. Les objectifs coprincipaux sur le plan de l'innocuité étaient de montrer que le profil des effets indésirables de l'acétate d'ulipristal était supérieur à celui du comparateur actif en matière de taux d'estradiol sérique à la semaine 13 et de proportion de participantes présentant de bouffées de chaleur modérées à graves pendant le traitement. Les critères d'évaluation secondaires de l'innocuité comprenaient des évaluations hématologiques et d'autres tests de laboratoire, incluant des marqueurs du remodelage osseux (propeptide N-terminal du procollagène de type 1 [P1NP], télopeptide C terminal du collagène de type 1 [CTX], et phosphatase alcaline osseuse spécifique [BSAP] et désoxypyridinoline [DPD]).

Symptômes de saignements

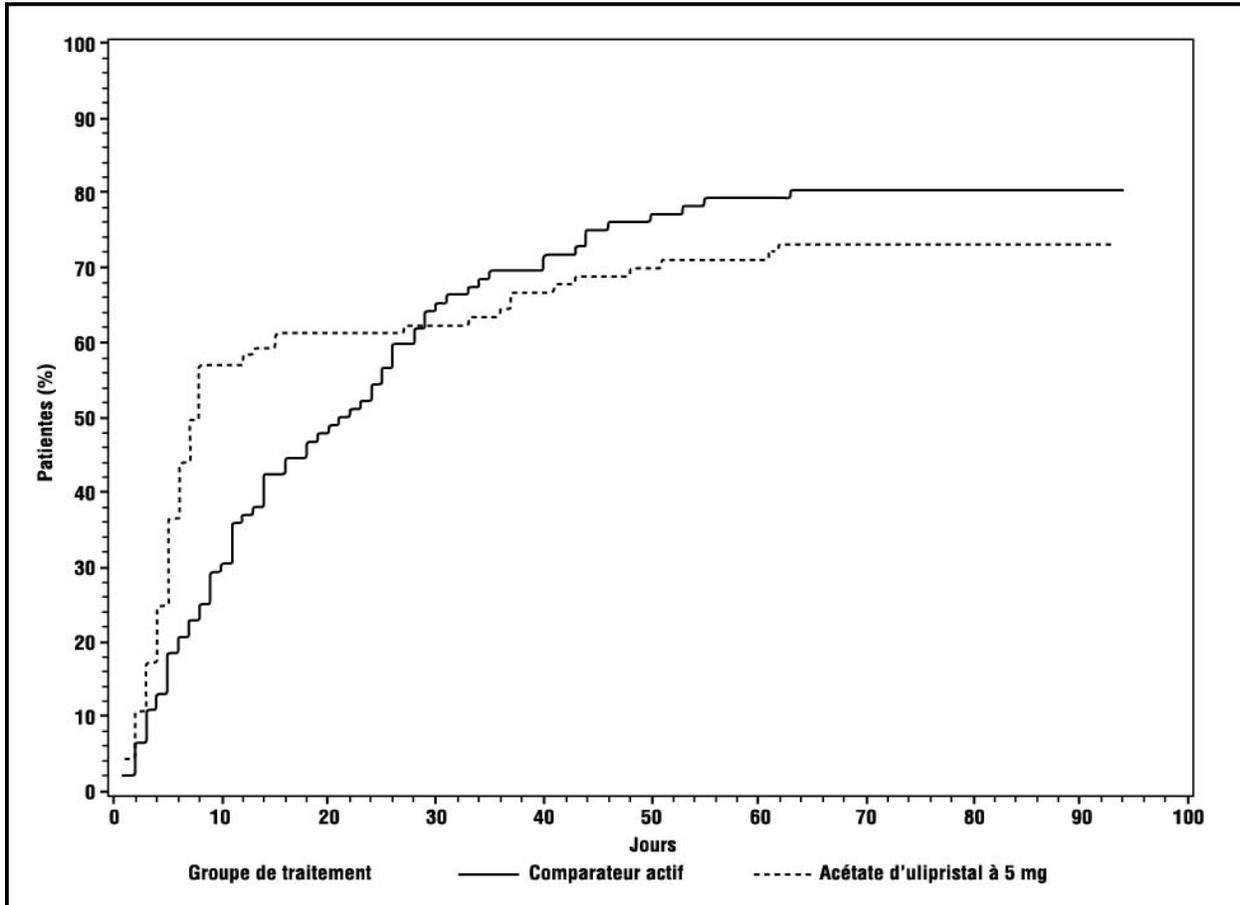
La [Figure 3](#) fait état du retour à des saignements normaux (définis par des scores PBAC subséquents < 75 pendant les 4 semaines précédentes) qui a été obtenu à la semaine 13 chez 90 % des participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg et chez 89 % des participantes sous comparateur actif. Au jour 8, les saignements étaient maîtrisés chez 86 % des patientes sous FIBRISTAL^{MD} comparativement à 62 % sous acétate de leuprolide, le comparateur actif.

Figure 3: Temps écoulé avant la maîtrise des saignements (PBAC <75) (population en ITT) – Étude PEARL II



Comme le montre la [Figure 4](#), les saignements excessifs (PBAC > 100) ont été maîtrisés plus rapidement chez les participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg qu'avec le comparateur actif, et la majorité des participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg obtenait une aménorrhée persistante en 10 jours. Au total, 75,3 % des participantes parvenaient à l'aménorrhée à la fin de la semaine 13, et la plupart des participantes qui prenaient de l'acétate d'ulipristal à 5 mg parvenaient à une aménorrhée persistante en 10 jours.

Figure 4: Temps écoulé avant de ne plus observer aucun saignement (aménorrhée persistante) [population en ITT] - Étude PEARL II



Parmi les participantes qui n'avaient pas subi d'hystérectomie ni d'ablation de l'endomètre, les règles ont repris en un mois après la semaine 13 chez un total de 49 (63,6 %) participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg et les règles sont revenues dès la semaine 13 chez 22 (28,9 %) participantes sous comparateur actif.

Après la fin du traitement, le temps moyen écoulé avant le retour des règles était de 25 jours chez les participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg et de 43 jours avec le comparateur actif.

Correction de l'anémie (valeurs d'hémoglobémie)

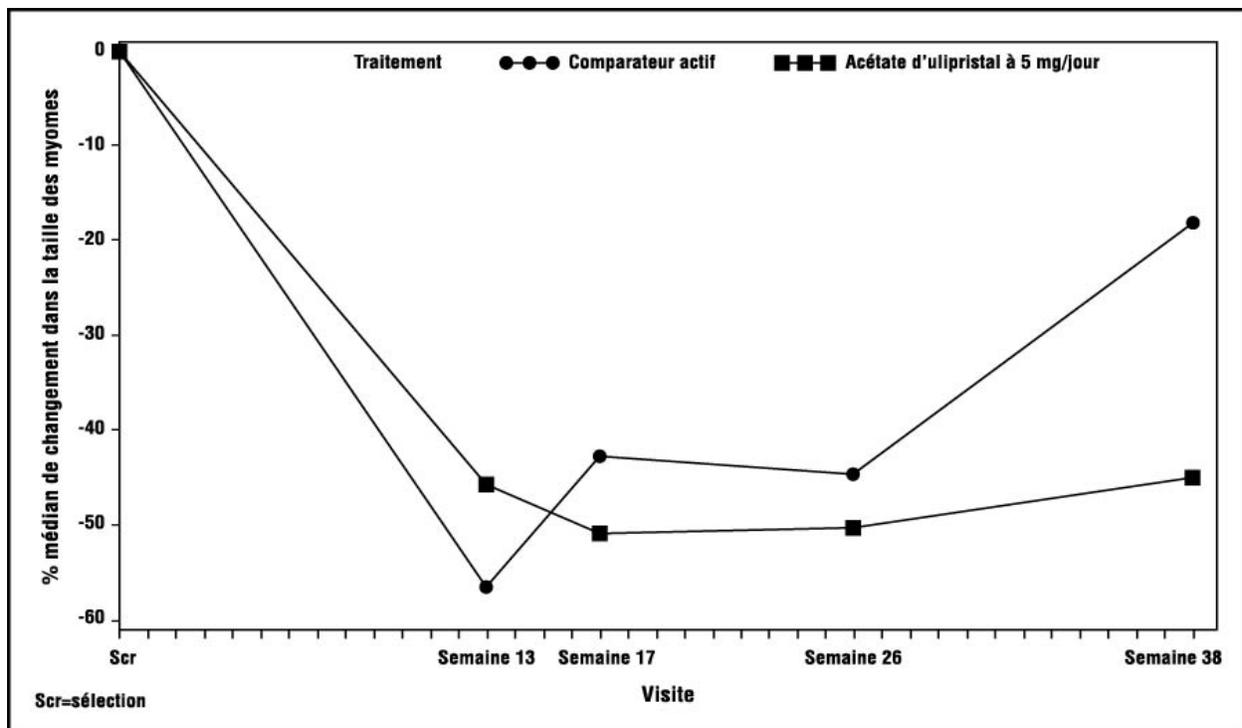
Chez les participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg, la variation moyenne ajustée des taux d'hémoglobine était de +0,51 g/dl entre le début de l'étude et la semaine 13.

Fibromes et volume utérin

L'acétate d'ulipristal exerce une action directe sur les fibromes, en réduisant leur volume par l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose.

Le volume des trois plus gros fibromes a été évalué par échographie à la fin du traitement (semaine 13) et à la semaine 26 (sans traitement supplémentaire) chez les participantes n'ayant pas subi d'hystérectomie ni de myomectomie. Chez ces participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg, le pourcentage médian de variation du volume des trois plus gros fibromes était de -45,5 et de -50,0 % entre le début du traitement et les semaines 13 et 26, respectivement (voir la Figure 5). Cette diminution moyenne s'est maintenue jusqu'à la semaine 38 chez les participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg qui n'avaient pas subi d'hystérectomie ni de myomectomie (médiane de -44,8 %). Chez les participantes sous comparateur actif qui n'avaient pas subi d'hystérectomie ni de myomectomie, les variations médianes étaient de -55,7 et de -43,3 % aux semaines 13 et 26, respectivement. Chez ces participantes, le volume des fibromes a commencé à augmenter environ 1 mois après la dernière dose de comparateur actif (médiane de -42,4 % à la semaine 17) et a continué à augmenter jusqu'à la semaine 38 (médiane de -16,5 %). Par contre, chez la majorité des participantes sous acétate d'ulipristal, la réduction du volume des fibromes semblait se maintenir pendant les 6 mois qui suivaient la fin du traitement.

Figure 5: Pourcentage de variation médian du volume des trois plus gros fibromes chez les femmes n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale avant la semaine 38, entre le début et les semaines 13, 17, 26 et 38 de l'étude PEARL II.



Taux d'estradiol sérique

Chez les participantes à l'évaluation de l'innocuité (N = 97), le taux d'estradiol sérique médian à la semaine 13 était de 64,0 pg/ml (234,9 pmol/l) sous acétate d'ulipristal à 5 mg et de 60,5 pg/ml (222,1 pmol/l) sous acétate d'ulipristal à 10 mg (maintenu à des valeurs correspondant au milieu de la phase folliculaire), mais il avait reculé à des valeurs de la période post-ménopausique avec le comparateur actif (25,0 pg/ml [91,8 pmol/l]) [$p < 0,001$ pour la comparaison avec les deux doses d'acétate d'ulipristal]. Au total, 11 (11,3 %) participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg ont signalé des bouffées de chaleur modérées à graves par rapport à 40 (39,6 %) participantes sous comparateur actif ($p < 0,001$).

Douleur et inconfort

Entre le début de l'étude et la semaine 13 du traitement par l'acétate d'ulipristal à 5 mg, la variation médiane des scores au SF-MPQ et à l'ÉVA était de -5,0 et de -31,0, respectivement. En outre, on a observé une amélioration entre le début de l'étude et la semaine 13 d'administration d'acétate d'ulipristal à 5 mg, avec des variations moyennes de -31,8 points (59 %) au score de gravité des symptômes et de 23,1 points (43 %) au score de qualité de vie.

Changements endométriaux

À la semaine 13, l'analyse des échantillons histologiques des participantes recevant de l'acétate d'ulipristal à 5 mg a permis de poser un diagnostic d'endomètre bénin dans tous les cas sauf chez une participante, qui a reçu un diagnostic d'hyperplasie simple, non atypique. À la semaine 13, des PAEC ont été observés chez 54,6 % des participantes sous acétate d'ulipristal à 5 mg, chez 61,3 % des participantes sous acétate d'ulipristal à 10 mg et chez 13,9 % des participantes sous comparateur actif. Les résultats des biopsies endométriales 6 mois après la fin du traitement ont montré que les PAEC observés pendant le traitement étaient généralement réversibles avec seulement cinq participantes (6,5 %) sous acétate d'ulipristal à 5 mg présentant des PAEC à ce jalon temporel.

Résorption osseuse

En raison de la courte durée de l'étude clinique, on ne s'attendait pas à observer des changements notables en matière de marqueurs osseux. Cependant, chez les participantes sous comparateur actif, on a observé une augmentation nettement plus importante des taux médians de CTX de type 1 entre le début de l'étude et la semaine 13 (101,5 mcg/mmol à 258,0 mcg/mmol) que chez les participantes sous acétate d'ulipristal (117,0 mcg/mmol à 175,0 mcg/mmol) [$p > 0,001$].

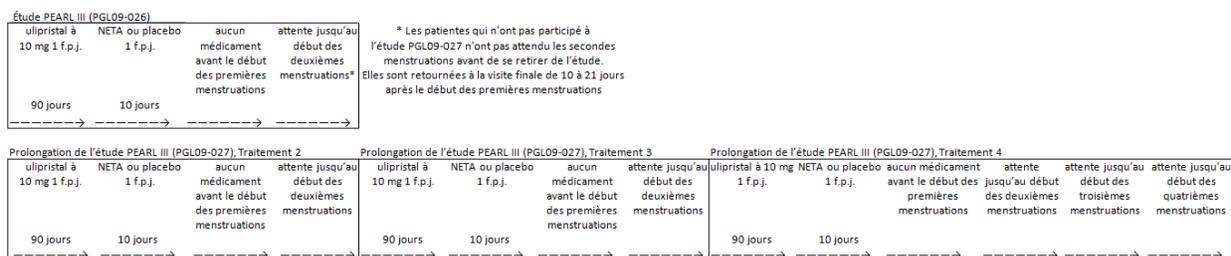
Études à long terme

L'efficacité à long terme de l'administration unique quotidienne d'acétate d'ulipristal à 5 mg a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III (PEARL IV). Une seconde étude à long terme (PEARL III) a porté uniquement sur la dose de 10 mg. Les deux études ont porté sur quatre traitements intermittents.

Étude PEARL III et prolongation de l'étude PEARL III

L'étude PEARL III était une étude multicentrique de phase III ouverte et non contrôlée visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'ulipristal à 10 mg pour le traitement des signes et des symptômes liés aux fibromes utérins. La prolongation de PEARL III était une étude de prolongation facultative au cours de laquelle les participantes pouvaient recevoir trois traitements supplémentaires de trois mois, chacun séparé du suivant par un intervalle sans administration de médicament. Dans chacun des traitements subséquents, l'administration du médicament reprenait au début des secondes règles des participantes, après la fin du traitement précédent.

Figure 6: Méthodologie de l'étude



Au cours de l'étude PEARL III, 251 participantes ont été sélectionnées dans 21 sites, 209 d'entre elles ont été traitées par l'acétate d'ulipristal, dont 190 qui ont terminé l'étude. Il s'agissait de femmes préménopausées présentant des fibromes utérins symptomatiques et des saignements utérins excessifs, qui étaient admissibles à la chirurgie, et dont l'âge moyen était de 40,1 ans et l'IMC médian de 25,4 (écart de 18,0 à 39,8). Sur les 209 participantes traitées, 164 (78,5 %) avaient obtenu une aménorrhée (définie comme l'absence de saignement pendant plus de 35 jours) à la fin du traitement par l'acétate d'ulipristal. Avec l'acétate d'ulipristal, le temps écoulé moyen (médiane) avant d'obtenir une aménorrhée (entre le début des premières règles précédant ou pendant l'administration du médicament et l'aménorrhée) était de 10,6 jours (5,0 jours) quand cet état était atteint à la fin du traitement.

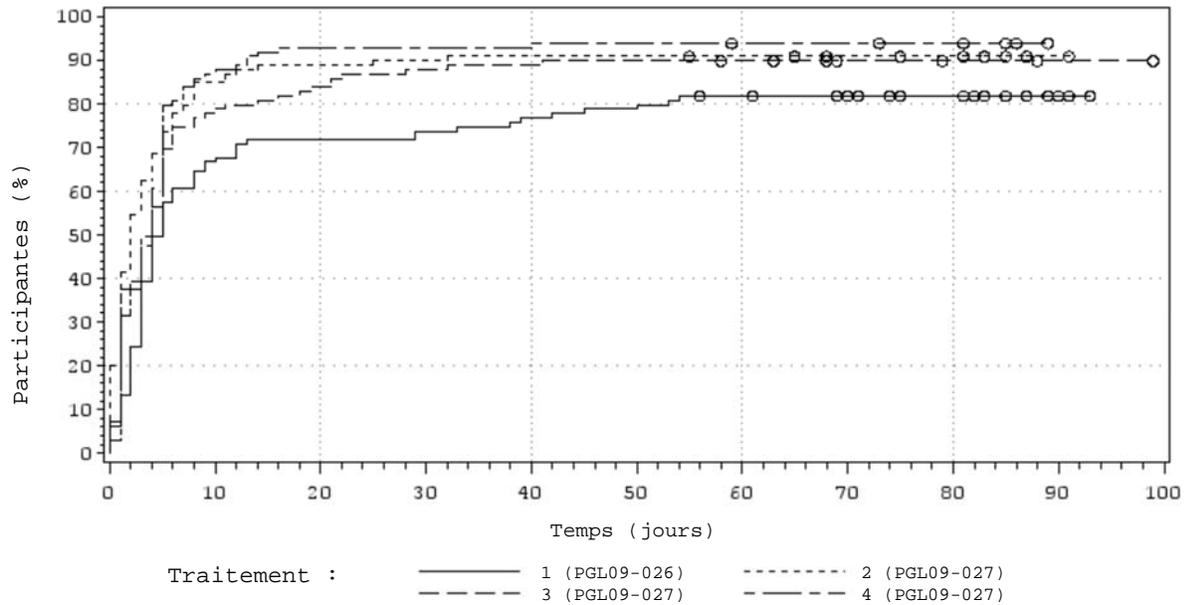
On observait une diminution du volume total des trois plus gros fibromes entre la sélection et la fin du premier traitement. Lors de la sélection, le volume total moyen (médiane) était de 91,76 cm³ (53,88 cm³), et à la fin du traitement, on observait un pourcentage de variation moyen (médiane) de -37,52 % (-45,13 %) par rapport à cette valeur. De plus, on observait une réduction ≥ 25 % chez 145 participantes (74,7 %). Lors de la visite d'étude suivante, environ 2 semaines après le retour des règles, le pourcentage de variation moyen (médiane) par rapport à la sélection était à peu près identique : -35,04 % (-45,82 %). Le nombre de participantes dont la réduction totale du volume des fibromes était ≥ 25 % avait légèrement diminué, à 128 (70,7 %).

Sur les 190 participantes qui ont terminé l'étude PEARL III, 131 ont choisi de poursuivre avec l'étude de prolongation PGL09-027 et ont reçu le traitement 2 (le premier de la prolongation de

l'étude PEARL III), 119 ont reçu le traitement 3 et 107 ont reçu le traitement 4. En tout, 99 participantes ont terminé l'étude.

La Figure 7 fait état du pourcentage estimatif de participantes ayant obtenu une aménorrhée subséquente en fonction du temps pour chaque traitement de l'étude PEARL III (PGL09-026) et de la prolongation de l'étude PEARL III.

Figure 7: Temps écoulé avant de ne plus observer aucun saignement (aménorrhée persistante) [population en ITT] - Étude PEARL III et prolongation de l'étude PEARL III.



À compter du jour 10, plus de 80 % des participantes ne signalaient plus de saignements utérins ni de pertes légères intermenstruelles en un temps donné; ce pourcentage a augmenté à 90 % à compter du jour 13. De plus, à compter du jour 10, moins de 5 % des participantes signalaient des saignements ou des saignements abondants en un temps donné, et moins de 2 % signalaient des saignements abondants. Un saignement abondant a été occasionnellement signalé par 2 participantes ou moins en un temps donné à compter du jour 37.

Après le traitement 4, le temps écoulé en moyenne avant la fin des saignements était de 4,2 jours par rapport à 10,6 jours pour le traitement 1, et le taux d'aménorrhée persistante a augmenté de 89,7 à 93,5 % chez les patientes présentant une aménorrhée ou uniquement des pertes légères.

Le volume total moyen (médiane) était de 89,91 cm³ (56,20 cm³) au début de la prolongation de l'étude PEARL III (dans la population en ITT). Chez ces participantes, le volume total a reculé à 54,92 cm³ (27,34 cm³) à la fin du traitement 1, avec un pourcentage de variation moyen (médiane) de -41,92 % (-49,86 %) par rapport à la sélection. À la fin du traitement 4, on avait observé un effet cumulatif (tout au long des traitements 1 à 4) et le volume total des fibromes était de 42,59 cm³ (13,69 cm³), avec un pourcentage de variation moyen (médiane) de -53,53 %

(-72,08 %) par rapport à la sélection. Environ 3 mois après la fin du traitement 4, le volume total moyen (médiane) des fibromes était de 57,93 cm³ (18,14 cm³) et le pourcentage de variation moyen (médiane) était de -33,68 % (-58,84 %) par rapport à la sélection. La diminution du volume des trois plus gros fibromes était ≥25% chez 82,3 % des patientes et ≥ 50 % chez 69,8 % des patientes entre le début de l'étude et la fin du traitement 4.

Changements endométriaux

À la suite du traitement 4 de la prolongation de l'étude PEARL III, 96 participantes ont fourni des échantillons de biopsie de l'endomètre de 10 à 18 jours après le premier jour des règles; 87 de celles-ci (90,6 %) ont été considérées comme étant admissibles à une évaluation histologique. Tous les échantillons (100 %) ont permis de poser un diagnostic d'endomètre bénin. On a décelé la présence d'un polype bénin chez une participante (1,1 %). À la fin du traitement 1 de l'étude PEARL III, l'épaisseur médiane de l'endomètre était supérieure à celle observée à la fin du traitement 4 de la prolongation de l'étude PEARL III (8,0 mm par rapport à 7,0 mm). L'épaisseur de l'endomètre était >16 mm chez plus de participantes (18 [9,1 %]) à la fin de l'étude PEARL III qu'à la fin du traitement 4 de la phase de prolongation de l'étude PEARL III (1 participante [1,1 %]).

Étude PEARL IV

Méthodologie de l'étude

L'étude PEARL IV était une étude randomisée, à double insu et avec groupes parallèles menée auprès de participantes auxquelles étaient administrées quotidiennement de l'acétate d'ulipristal à 5 (n = 228) ou à 10 mg (n = 223) pendant 4 traitements de 3 mois. Chaque traitement était séparé du suivant par un intervalle d'environ 6 semaines sans administration de médicament, jusqu'au début des secondes règles après la fin du traitement précédent. La dose de 10 mg n'est pas approuvée.

Les participantes présentaient des fibromes utérins symptomatiques et une ménorragie confirmée. Elles étaient âgées de 18 à 50 ans et présentaient un IMC ≥ 18 et ≤ 40, un score PBAC > 100 entre les jours 1 et 8 des règles précédant la visite initiale de l'étude, un utérus myomateux depuis < 16 semaines (le diamètre du fibrome le plus volumineux se situait entre 3 et 12 cm) et un cycle menstruel ≥ 22 jours, mais ≤ 35 jours.

Les critères d'évaluation principaux étaient le pourcentage de participantes obtenant une aménorrhée à la fin des traitements 1 et 2, et à la fin des quatre traitements. L'aménorrhée était caractérisée par des pertes légères pendant moins d'une journée à l'intérieur d'un intervalle de 35 jours.

Résultats de l'étude

Principaux résultats sur l'efficacité

Dans l'étude PEARL IV, l'ensemble d'analyse intégral 1 (FAS 1 pour full analysis set 1) de la population correspondait à la population sur laquelle les analyses de l'efficacité se sont penchées en premier lieu. Elle comprenait toutes les participantes randomisées qui avaient reçu le médicament à l'étude au moins une fois au cours du traitement 1. Les données des participantes

de la population FAS 1 étaient analysées en fonction du groupe de traitement dans lequel elles étaient randomisées, plutôt qu'en fonction du médicament réellement reçu.

Un grand nombre de participantes avaient obtenu une aménorrhée à la fin des traitements 2 et 4 (Tableau 7).

Table 7 Participantes ayant obtenu une aménorrhée à la fin des traitements 1 et 2, et à la fin des quatre traitements (population FAS 1) – Étude PEARL IV

		Acétate d'ulipristal à 5 mg/jour (N = 228)
Évaluation accessible de l'aménorrhée pour les traitements 1 et 2		197
Participantes ayant obtenu une aménorrhée ^a	Oui	122 (61,9 %)
	Non	75 (38,1 %)
Évaluation accessible de l'aménorrhée pour les 4 traitements		195
Participantes ayant obtenu une aménorrhée ^a	Oui	95 (48,7 %)
	Non	100 (51,3 %)

a Le dénominateur du pourcentage est le nombre de participantes chez qui une évaluation de l'aménorrhée est accessible pour les traitements 1 et 2 (partie I) et pour les quatre traitements (partie II).

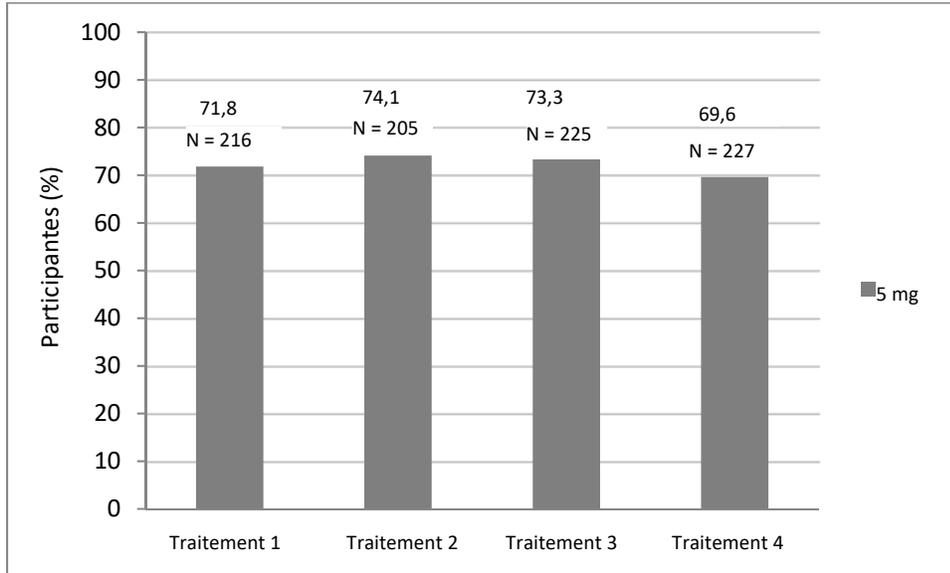
FAS = ensemble d'analyse intégral, N = nombre de participantes dans le groupe de traitement

Résultats secondaires et exploratoires sur l'efficacité

Participantes ayant obtenu une aménorrhée à la fin de chaque traitement

L'administration d'acétate d'ulipristal à 5 mg/jour a montré son efficacité pour l'obtention d'une aménorrhée qui se maintenait pendant les quatre traitements successifs ([Figure 8](#)).

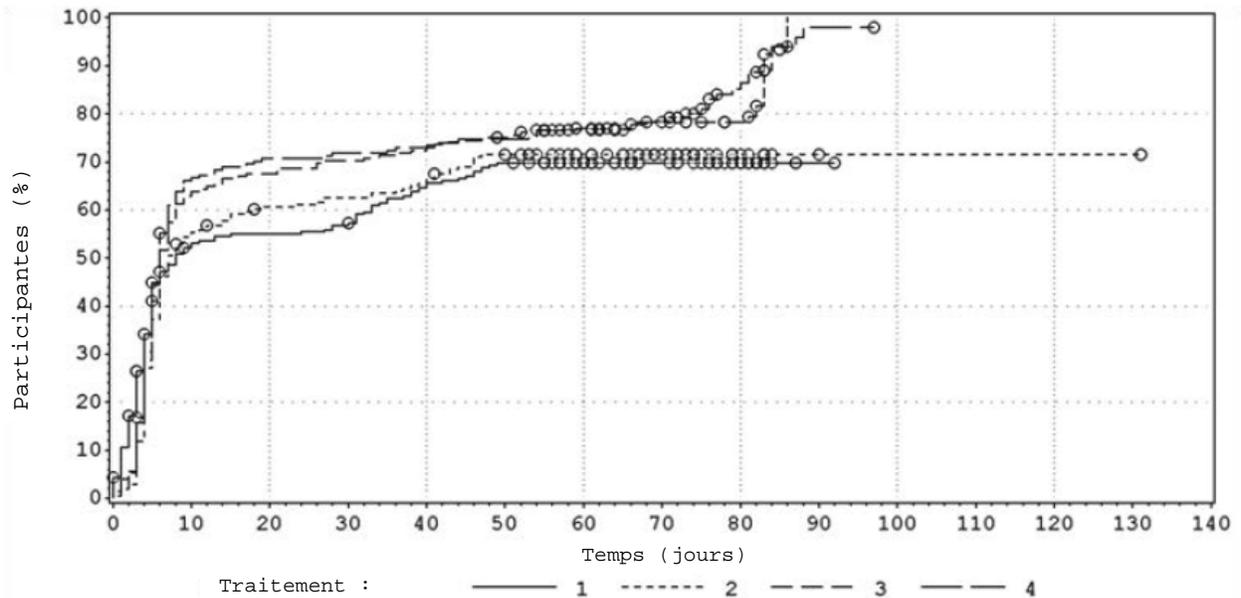
Figure 8 **Participantés (FAS 1) ayant obtenu une aménorrhée à la fin de chaque traitement – Étude PEARL IV**



Temps écoulé avant l’obtention d’une aménorrhée selon le traitement

Le temps écoulé moyen avant l’obtention d’une aménorrhée s’est maintenu pendant les 4 traitements successifs (Figure 9). Le temps écoulé entre l’administration de la première dose du médicament à l’étude et l’obtention d’une aménorrhée était de 5, de 5, de 6 et de 5 jours pour les traitements 1, 2, 3 et 4, respectivement.

Figure 9 **Temps écoulé avant l’obtention d’une aménorrhée pour le groupe prenant la dose de 5 mg (FAS 1) – Étude PEARL IV**

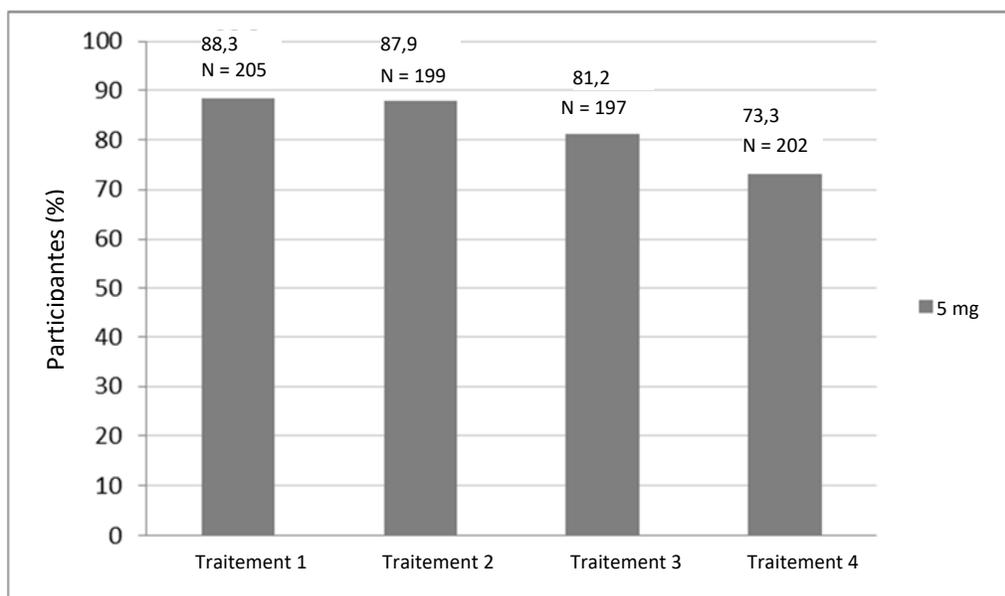


Maîtrise des saignements selon le traitement

Les saignements étaient maîtrisés (aucun épisode de saignement abondant et maximum de 8 jours avec saignement sur 56 jours) chez 106 participantes (67,1 %) de la population FAS 1 (aucune donnée manquante pour les quatre traitements) qui prenaient la dose de 5 mg/jour.

La Figure 10 fait état du pourcentage de participantes dont les saignements étaient maîtrisés à la fin de chaque traitement.

Figure 10 **Participant (FAS 1) dont les saignements étaient maîtrisés à la fin de chaque traitement – Étude PEARL IV**



Effet de l'acétate d'ulipristal sur la reprise des règles

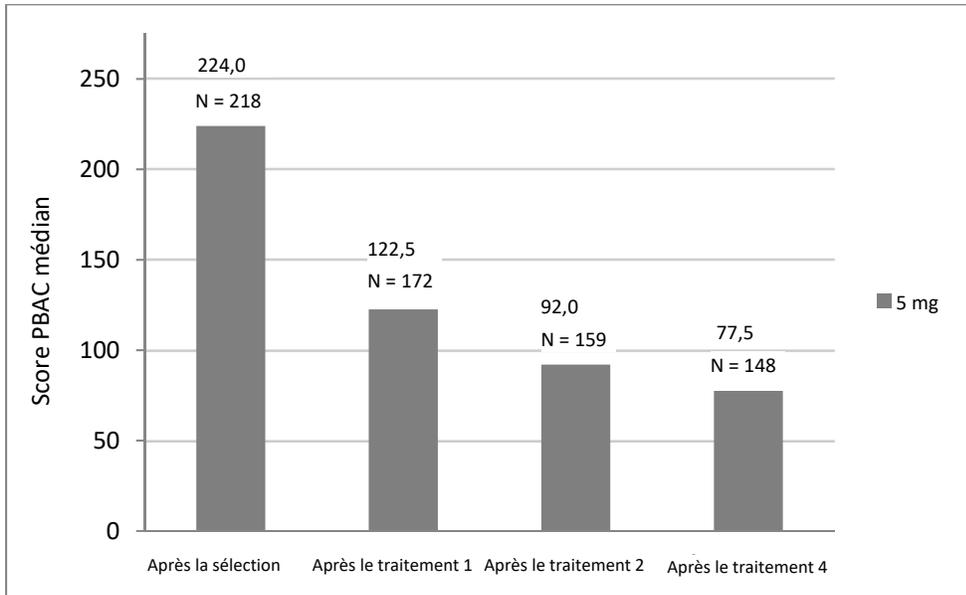
Le temps écoulé moyen avant la reprise des règles chez les participantes prenant la dose de 5 mg/jour était de 23,0 jours (N = 221), de 26 jours (N = 198), de 27 jours (N = 186) et de 27 jours (N = 174) après les traitements 1, 2, 3 et 4, respectivement.

Schéma de saignements utérins

Le diagramme figuratif de l'évaluation des saignements (PBAC) est l'une des méthodes standard utilisées actuellement en vue d'évaluer objectivement les pertes sanguines menstruelles et de poser un diagnostic de ménorragie. Le score PBAC est < 75 chez les femmes dont les saignements menstruels sont normaux. Un score PBAC > 100 correspond à des saignements menstruels excessifs (ménorragie). Cela correspond à une perte de sang d'environ 80 ml, ce qui équivaut approximativement à 20 serviettes ou tampons.

L'évaluation de la perte de sang au cours des premières règles suivant les traitements 1, 2 et 4 à l'aide du PBAC permet d'observer une réduction progressive marquée par rapport aux valeurs initiales (Figure 11).

Figure 11 Intensité des saignements menstruels (score PBAC médian) au cours des premières règles après la sélection ou la fin des traitements (FAS 1) – Étude PEARL IV

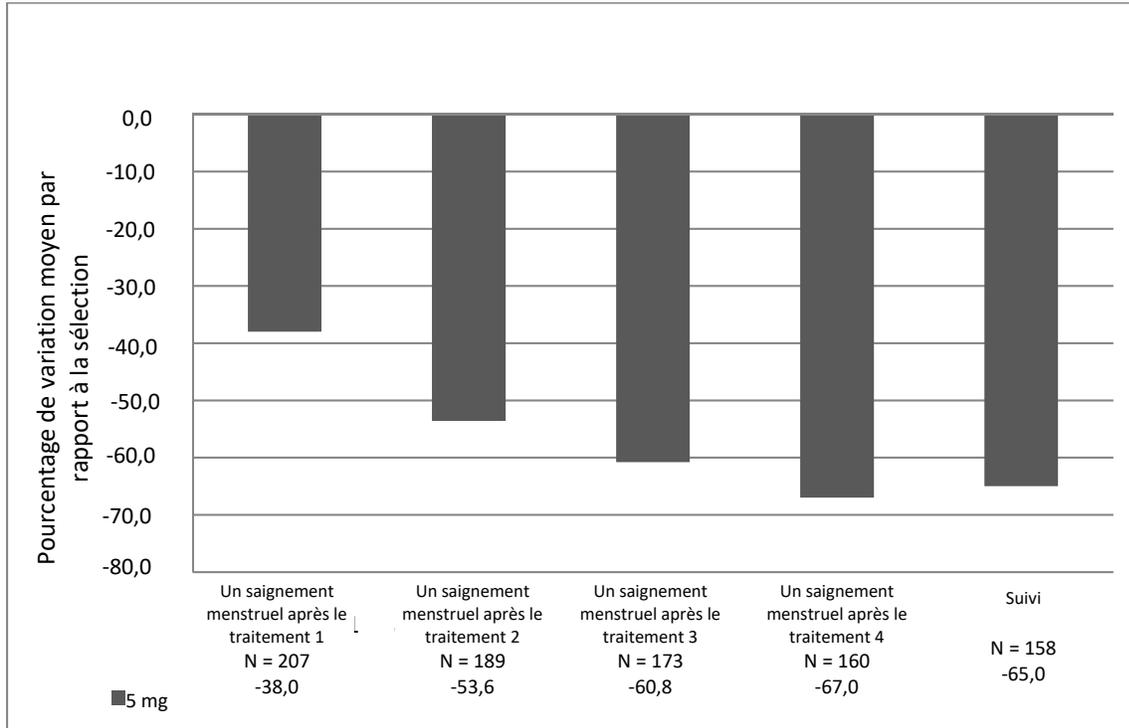


Aucune donnée sur l'intensité des saignements menstruels n'a été recueillie lors de la visite suivant le traitement 3.

Réduction du volume des fibromes

Le volume total moyen a continué de diminuer entre la sélection et tous les intervalles entre les traitements. La [Figure 12](#) résume l'évaluation du volume total des trois plus gros fibromes (en cm³) lors de chaque visite et le pourcentage de variation entre chaque visite et le début de l'étude dans la population FAS 1.

Figure 12 Pourcentage de variation médian du volume total des trois plus gros fibromes depuis la sélection (FAS 1) – Étude PEARL IV

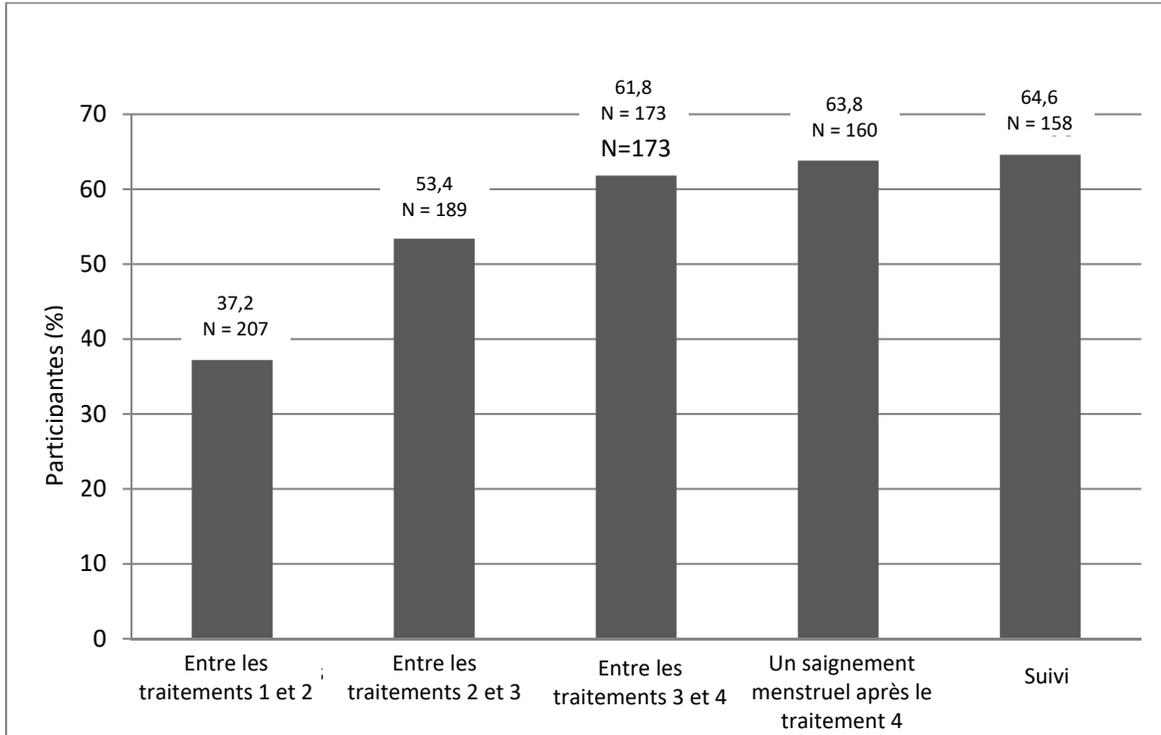


Volume combiné des 3 plus gros fibromes

Une visite de suivi a eu lieu environ 3 mois après la fin du traitement 4.

La proportion de participantes chez qui la réduction du volume des fibromes était $\geq 50\%$ s'est maintenue lors de chacun des traitements subséquents (Figure 13). Le volume combiné des trois plus gros fibromes a été mesuré.

Figure 13 Participants chez qui le volume des fibromes a diminué de manière cliniquement significative ($\geq 50\%$) par traitement (FAS 1) – Étude PEARL IV



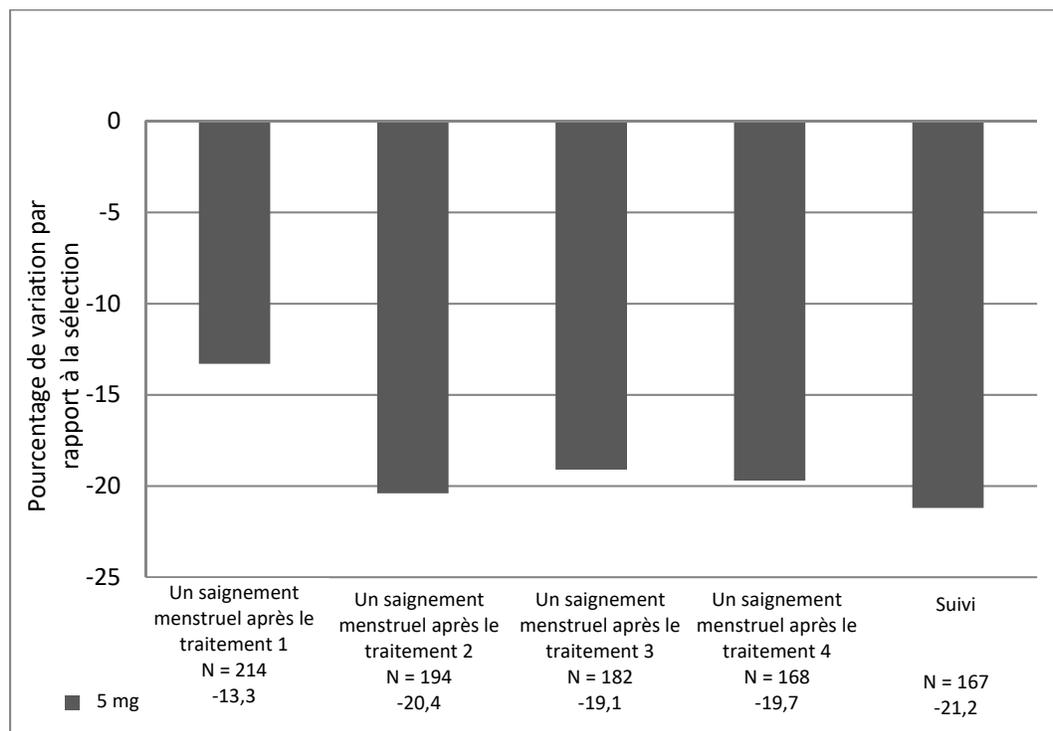
Volume combiné des 3 plus gros fibromes
 Une visite de suivi a eu lieu environ 3 mois après la fin du traitement 4.

Réduction du volume utérin

Entre la sélection et la fin de tous les traitements successifs, le volume utérin mesuré par échographie a diminué et est demeuré stable, avec une petite réduction du volume au suivi de fin d'étude (Figure 14).

Après le traitement 1, on a observé une réduction du volume utérin $\geq 50\%$ chez 13 participantes (6,1 %) ayant pris la dose de 5 mg/jour. À la fin du traitement 2, on a observé une réduction du volume utérin $\geq 50\%$ chez 31 participantes (15,1 %). On a observé une réduction du volume utérin $\geq 50\%$ chez 18 participantes (9,3 %) un saignement menstruel après le traitement 2, chez 20 participantes (11,0 %) un saignement menstruel après le traitement 3, chez 32 participantes (18,8 %) à la fin du traitement 4, chez 26 participantes (15,5 %) un saignement menstruel après le traitement 4 et chez 22 participantes (13,2 %) lors de la visite de suivi.

Figure 14 Pourcentage moyen de variation du volume utérin (FAS 1) depuis la sélection pour chaque traitement – Étude PEARL IV



Une visite de suivi a eu lieu environ 3 mois après la fin du traitement 4.

Effet de l'acétate d'ulipristal sur la douleur

La douleur a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogue (ÉVA), sur laquelle 0 correspond à l'absence de douleur et 100, à la pire douleur possible. L'évaluation a été obtenue sur une période d'un mois pour la population FAS 1 et pour un sous-groupe de participantes qui témoignaient de la pire des douleurs au début de l'étude (score ÉVA > 40).

Au début du traitement 1 (début de l'étude), la population FAS 1 qui prenait la dose de 5 mg/jour présentait un score ÉVA moyen de la douleur de 39,0. Au terme du traitement 1, le score ÉVA avait diminué à 6,0. À la fin des traitements 2 et 3, les scores médians étaient toujours de 6,0, et de 7,0 à la fin du traitement 4. Au moment de la visite de suivi, le score ÉVA médian était de 9,0.

Dans le sous-groupe de participantes qui avaient indiqué la pire des douleurs au début de l'étude (ÉVA > 40), les valeurs médianes au terme de traitements 1, 2, 3 et 4 étaient similaires à celles observées chez toutes les participantes de la population FAS 1 dans son ensemble. Dans ce sous-groupe, les pourcentages de participantes ayant présenté une amélioration $\geq 30\%$ et $\geq 50\%$ par rapport au début de l'étude étaient supérieurs à ceux observés dans la population FAS 1 dans son ensemble. Au terme de chaque traitement, $\geq 86,7\%$ de toutes les participantes ont présenté une amélioration $\geq 30\%$ par rapport au début de l'étude et $\geq 78,9\%$ d'entre elles une amélioration \geq

50 %, ce qui montre que pour la majorité des participantes, la réduction de la douleur s'est poursuivie jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

Effet de l'acétate d'ulipristal sur la qualité de vie et la gravité des symptômes

La qualité de vie a été mesurée au moyen du score des symptômes de fibromes utérins (UFS pour Uterine Fibroid Symptom) spécifiques à la qualité de vie (QoL pour Quality of Life) et du score de qualité de vie liée à la santé (HRQL pour Health-Related Quality of Life) ainsi qu'à l'aide du questionnaire général EQ 5D.

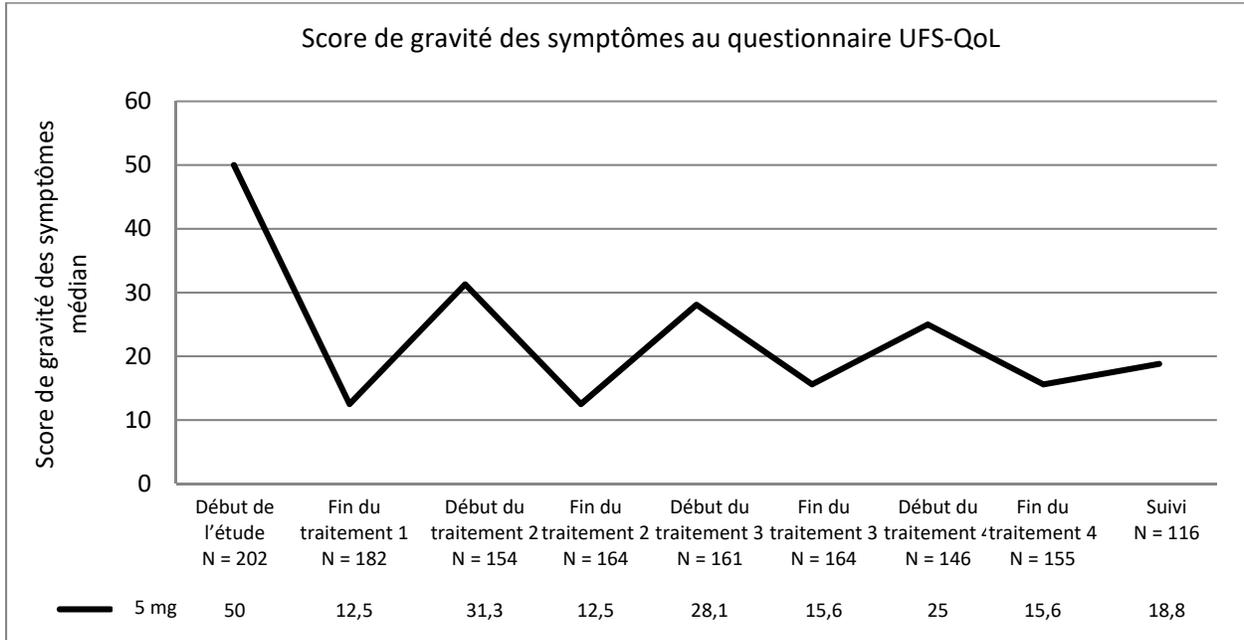
Le questionnaire UFS-QOL, une échelle validée qui a été élaborée expressément pour les femmes présentant des fibromes, comporte deux parties : 8 questions sur la gravité des symptômes et 29 questions sur la qualité de vie liée à la santé (HRQL). La partie du questionnaire portant sur la gravité des symptômes comprend un classement des saignements, des symptômes associés au volume des fibromes (pression abdominale, fréquence des mictions) et de la fatigue; les études de validation indiquent que les patientes aux prises avec des fibromes utérins présentent un score correspondant de 44. Les scores inférieurs correspondaient à une meilleure qualité de vie. L'échelle validée signale que les patientes en bonne santé présentent un score correspondant de 23.

La partie HRQL du questionnaire permet d'évaluer les éléments suivants : préoccupations, activités, énergie/humeur, maîtrise de soi, conscience de soi et fonction sexuelle; les études de validation indiquent que les patientes aux prises avec des fibromes utérins présentent un score correspondant de 63. La période de reprise du questionnaire UFS-QOL était de 3 mois. Les scores les plus élevés correspondaient à une meilleure qualité de vie liée à la santé. L'échelle validée signale que les patientes en bonne santé présentent un score correspondant de 86.

Le questionnaire EQ-5D permet d'obtenir une évaluation générale de l'état de santé au terme d'une étude et comporte 5 questions et une ÉVA de l'état de santé en général.

Dans le groupe qui prenait la dose de 5 mg/jour, le score moyen (médiane) de gravité des symptômes était de 48,17 (50,00) au début de l'étude. Les scores moyens de gravité des symptômes UFS-QOL indiquaient une amélioration (diminution) comparable à la fin des traitements 1, 2, 3 et 4 (voir la [Figure 15](#)).

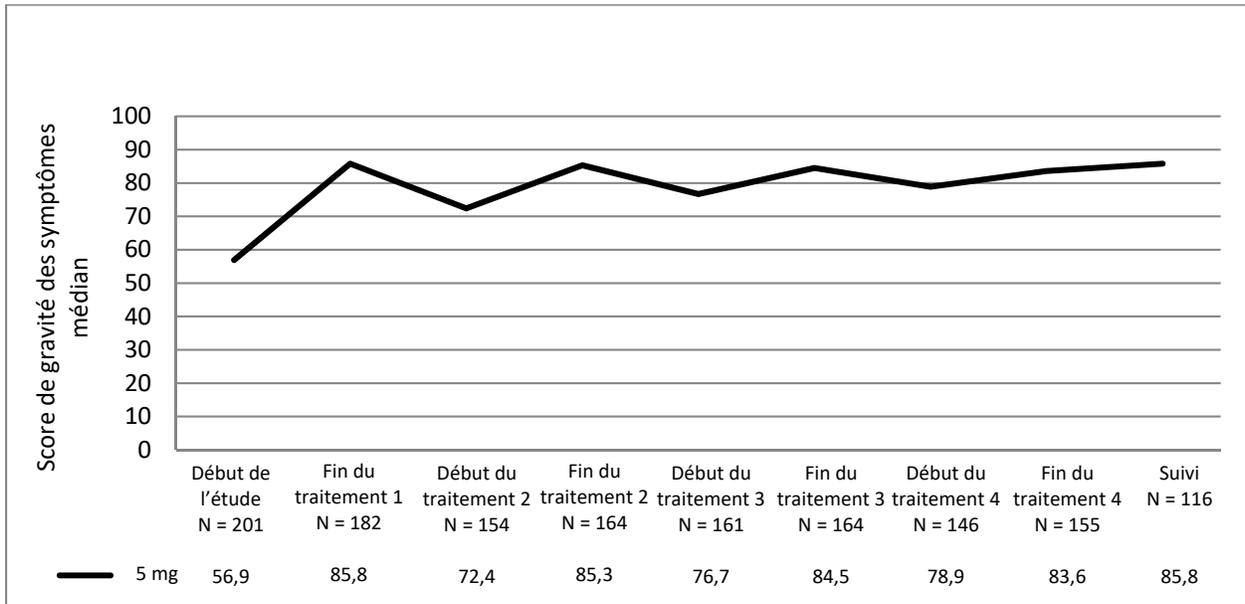
Figure 15 Effet de l'acétate d'ulipristal à 5 mg/jour sur la gravité des symptômes (FAS 1) – Étude PEARL IV



Une visite de suivi a eu lieu environ 3 mois après la fin du traitement 4.

Le schéma de la tendance à l'amélioration était similaire à celui observé avec l'échelle HQRL. Le score total indiquait une amélioration (augmentation) à la fin des traitements 1, 2, 3 et 4 (Figure 16).

Figure 16 Effet de l'acétate d'ulipristal à 5 mg/jour sur les scores totaux HRQL (FAS 1) – Étude PEARL IV



Une visite de suivi a eu lieu environ 3 mois après la fin du traitement 4.

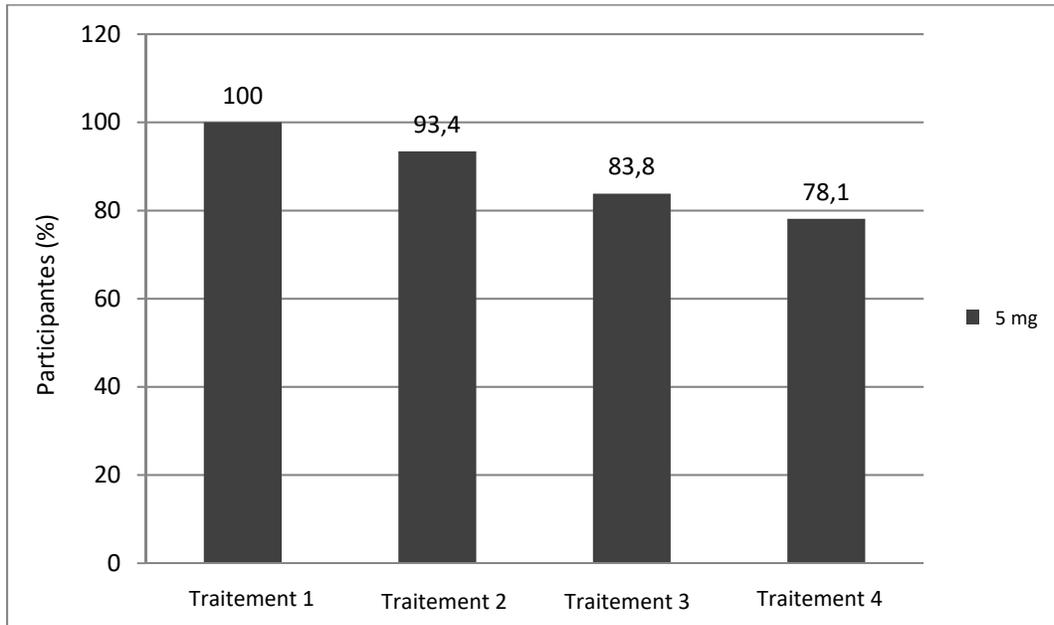
Pour ce qui est du questionnaire EQ-5D, le plus grand nombre de plaintes au début et tout au long de l'étude portaient sur les dimensions douleur/inconfort et anxiété/dépression. Entre le début de l'étude et vers la fin du traitement 1, on a observé sur le plan de ces dimensions une amélioration qui était toujours présente à la fin des traitements 2 et 4.

Chez les participantes prenant la dose de 5 mg/jour, la variation moyenne du score obtenue avec l'échelle visuelle analogue (ÉVA) du questionnaire EQ-DR était de 5,5, de 9,0, de 10,0 et de 10,0 entre le début de l'étude et les visites 5, 7, 10 et 12, respectivement.

Abandon des essais cliniques

Au total, 451 participantes ont été inscrites à l'étude et ont été randomisées. Dans le groupe sous acétate d'ulipristal à 5 mg/jour, 228 participantes ont été randomisées en vue du traitement 1, 213 (93,4 %) ont commencé le traitement 2, 191 (83,8 %) ont commencé le traitement 3 et 178 (78,1 %) ont commencé le traitement 4 (Figure 17).

Figure 17 Pourcentage de participantes recevant le médicament à l'étude par traitement (FAS) – Étude PEARL IV



Près de 75 % des 451 participantes de la population FAS 1 (toutes les participantes qui ont reçu le médicament à l'étude au moins une fois au cours traitement 1) ont poursuivi l'étude jusqu'à la visite de suivi après le traitement 4, pendant en moyenne un total de 20 mois, ce qui montre la bonne observance du protocole. Entre le début du traitement 1 et la visite de suivi de fin d'étude, 61 participantes (26,8 %) prenant la dose de 5 mg/jour ont abandonné l'étude. Les motifs d'abandon comprenaient notamment les suivants : demande de la participante (N = 27 [11,8 %]), effets indésirables (N = 16 [7,0 %]), « autres raisons » (N = 14 [6,1 %]), manque d'efficacité (N = 2 [0,9 %]), grossesse (N = 1 [0,4 %]) et « perdue de vue » (N = 1 [0,4 %]).

Résultats des interventions chirurgicales

Le résultat des interventions chirurgicales était un critère d'évaluation exploratoire des études de phase III.

Dans les études comportant un seul traitement, la proportion de participantes dont l'intervention chirurgicale a été annulée ou chez qui on a eu recours à une intervention chirurgicale moins invasive que prévu à l'origine n'était pas différente de façon notable entre les divers groupes de traitement actif.

Dans l'ensemble, pour toutes les études de phase III, un très petit nombre de participantes ont abandonné le traitement pour subir une intervention chirurgicale, ce qui montre la bonne observance du traitement et la bonne satisfaction des patientes envers ce dernier.

Effets secondaires liés au traitement (TEAE pour Treatment Emergent Adverse Events), selon la gravité

Voici les TEAE signalés en fonction de la gravité, sans égard aux liens avec le traitement

Au total, 97,6 % (869) de tous les TEAE signalés pendant le traitement ont été classés comme étant de gravité légère ou modérée; 433 TEAE (297 légers, 136 modérés) ont été signalés par les participantes qui prenaient la dose de 5 mg et 436 TEAE (319 légers, 117 modérés) ont été signalés par les participantes qui prenaient la dose de 10 mg.

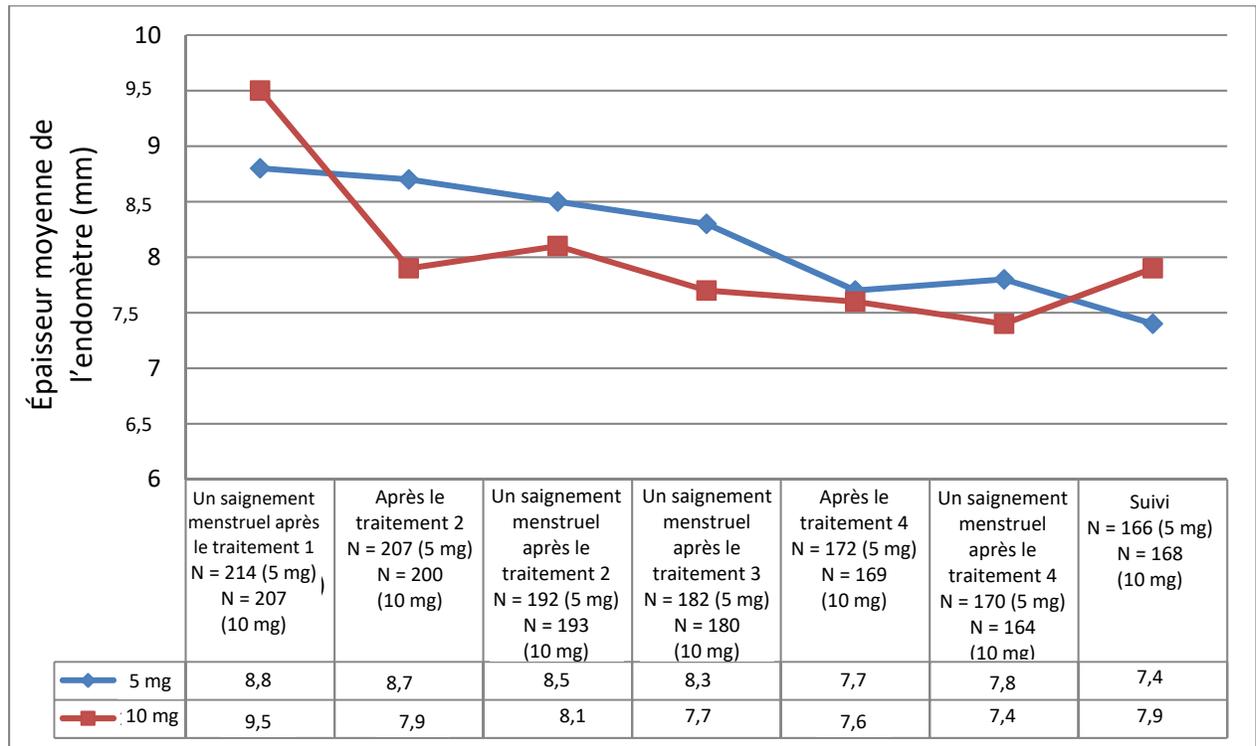
Événements indésirables graves (EIG) pendant le traitement par l'acétate d'ulipristal

Les EIG liés au traitement signalés chez les participantes qui prenaient la dose de 5 mg/jour comprenaient les suivants : trouble bipolaire, ménorragie (5 participantes), hyperplasie endométriale (4 participantes), douleur abdominale, douleur au dos, hausse des taux de phosphatase alcaline dans le sang; chez les participantes qui prenaient la dose de 10 mg/jour, les EIG comprenaient les suivants : fibromes utérins (3 participantes), endométriose, hypertrophie endométriale, ménorragie (3 participantes), anomalie des résultats des tests de la fonction hépatique.

Effet de l'acétate d'ulipristal sur l'épaisseur de l'endomètre

L'épaisseur moyenne de l'endomètre était similaire lors de toutes les visites, y compris au début de l'étude, et variait de 7,4 à 8,8 mm chez les participantes qui prenaient la dose de 5 mg/jour et de 7,4 à 9,5 mm chez les participantes qui prenaient la dose de 10 mg/jour. Dans l'ensemble, le nombre de participantes, dont l'épaisseur de l'endomètre était > 16 mm est passé de 22 (4,9 %) à 31 personnes (7,4 %) entre le début de l'étude et la visite 6 (10 à 18 jours après le début des règles suivant la fin du traitement 1), avant de revenir à un niveau similaire à celui de la sélection à la visite 7 (20 mm [4,9 %] à la fin du traitement 2). Dans l'ensemble, le nombre de participantes, dont l'épaisseur de l'endomètre était > 16 mm a diminué (Figure 18).

Figure 18 Effet de l'acétate d'ulipristal sur l'épaisseur moyenne de l'endomètre (mm) au cours de l'étude PEARL IV (population d'innocuité)



Changements endométriaux

La fréquence des PAEC observés a augmenté avec le médicament à l'étude. Après les traitements 2 et 4, le nombre total de biopsies témoignant d'une PAEC selon au moins deux anatomopathologistes était de 17,8 et de 13,3 %, respectivement. Ces changements se sont normalisés aux valeurs d'avant le traitement dans les 3 mois suivant la fin du traitement 4.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'acétate d'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale, caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone spécifique aux tissus.

Endomètre

L'acétate d'ulipristal exerce un effet direct sur l'endomètre en tarissant rapidement les saignements utérins. Lorsque l'administration quotidienne d'une dose de 5 mg est commencée au cours d'un cycle menstruel, la plupart des participantes (y compris les participantes présentant des fibromes) mèneront à terme leurs premières règles, mais ne seront pas menstruées tant que le traitement ne sera pas interrompu. Quand le traitement par l'acétate d'ulipristal est interrompu, les cycles menstruels se rétablissent généralement dans les 4 semaines.

L'action directe sur l'endomètre provoque des changements histologiques réversibles, spécifiques à la classe pharmaceutique, appelés PAEC. Typiquement, l'aspect histologique est

celui d'un épithélium inactif et faiblement prolifératif, associé à une asymétrie entre le stroma et la croissance de l'épithélium provoquant l'apparition de glandes kystiques dilatées et proéminentes, avec des effets combinés œstrogéniques (mitotiques) et progestatifs (sécrétoires) sur l'épithélium. Ce type histologique a été observé chez environ 60 % des participantes traitées par FIBRISTAL^{MD} pendant 3 mois. Ces changements sont réversibles après l'interruption du traitement. Ces changements ne doivent pas être confondus avec une hyperplasie de l'endomètre.

L'épaisseur de l'endomètre est supérieur à 16 mm chez environ 5 % des patientes en âge de procréer et présentant des saignements menstruels. On a observé un épaississement de l'endomètre supérieur à 16 mm chez environ 11 % des participantes traitées par FIBRISTAL^{MD}. Cet épaississement se résorbe après l'interruption du traitement et les menstruations surviennent. Si l'épaississement de l'endomètre persiste au-delà de 3 mois après la fin du traitement et le retour des menstruations, des épreuves diagnostiques selon les pratiques cliniques habituelles peuvent être nécessaires en vue d'écarter la possibilité de pathologies sous-jacentes.

Fibromes

L'acétate d'ulipristal exerce une action directe sur les fibromes, en réduisant leur volume par l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose.

Hypophyse

Une dose quotidienne d'acétate d'ulipristal à 5 mg inhibe l'ovulation chez la plupart des participantes, comme indiqué par des taux de progestérone qui se maintiennent à environ 0,3 ng/ml.

L'administration quotidienne d'acétate d'ulipristal à 5 mg entraîne une diminution des taux de FSH, mais les taux sériques d'estradiol se maintiennent à des valeurs correspondant au milieu de la phase folliculaire chez la plupart des participantes et ils sont comparables aux taux observés chez les participantes sous placebo.

L'acétate d'ulipristal n'entraîne pas de modifications des taux sériques de TSH, d'ACTH ou de prolactine pendant 3 mois de traitement.

TOXICOLOGIE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie d'innocuité, de toxicologie en cas d'administration de doses répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de dangers particuliers chez l'humain.

La plupart des observations provenant des études de toxicité générale étaient liées à l'action de l'acétate d'ulipristal sur les récepteurs de la progestérone, l'activité antiprogestérone étant observée à des expositions similaires à celles qui sont obtenues avec des doses thérapeutiques. Dans une étude de 39 semaines chez des macaques de Buffon, des changements histologiques ressemblant aux PAEC ont été observés à des doses faibles.

En raison de son mécanisme d'action, l'acétate d'ulipristal a un effet embryolétal sur le rat, le lapin (à des doses répétées supérieures à 1 mg/kg), le cobaye et le singe. L'innocuité chez

l'embryon humain est inconnue. Chez les animaux, aucun potentiel tératogène n'a été observé à des doses suffisamment faibles pour maintenir la gestation.

Des études sur la reproduction, réalisées chez le rat, à des doses entraînant une exposition du même ordre qu'avec la dose utilisée chez l'humain, n'ont révélé aucun indice de trouble de la fécondité entraîné par l'acétate d'ulipristal chez les animaux traités ni chez les rejetons des femelles traitées.

L'administration d'acétate d'ulipristal à des doses de jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant au moins 99 semaines chez le rat femelle et 100 semaines chez le rat mâle a entraîné des réductions marquées du gain pondéral, mais aucun indice d'une augmentation de cas de cancer. En outre, les souris transgéniques hémizygotés CByB6F1-Tg(HRAS)^{2Jic} ont reçu de l'acétate d'ulipristal à 0, 15, 45 ou 130 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Le test n'a engendré aucun signe de cancérogénicité. Sur la base de ces données, l'acétate d'ulipristal n'est pas considéré comme étant cancérogène, jusqu'aux doses étudiées les plus élevées.

RÉFÉRENCES

1. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril*. Nov. 2011; 96(5):1175-89.
2. Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Mol Cell Endocrinol*. 25 juillet 2012; 358(2):232-43.
3. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol*. Nov. 2012; 31(6):556-69.
4. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et coll. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med*. 2 février 2012; 366(5):409-20.
5. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro, et coll. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med*. 2 février 2012; 366(5):421-32.
6. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, et coll. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. Juin 2014; 101(6):1565-73.
7. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, et coll. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. Fév. 2015; 103(2):519-27.
8. Horak P, Mara M, Dundr P, Kubinova K, Kuzel D, Hudecek R, et coll. Effect of a Selective Progesterone Receptor Modulator on Induction of Apoptosis in Uterine Fibroids In Vivo. *Int J Endocrinol*. 2012; publié en ligne le 16 juillet 2012.

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR SAVOIR COMMENT UTILISER
VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON SÛRE ET EFFICACE
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT**

**FIBRISTAL^{MD}
comprimés d'acétate d'ulipristal**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre FIBRISTAL^{MD} et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez de votre maladie et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur FIBRISTAL^{MD}.

À quoi FIBRISTAL^{MD} sert-il?

FIBRISTAL^{MD} est utilisé chez la femme en âge de procréer :

- pour le traitement des symptômes modérés à graves liés aux fibromes utérins. FIBRISTAL^{MD} est utilisé avant une opération visant à retirer les fibromes utérins.
- pour le traitement des symptômes modérés à graves liés aux fibromes utérins chez les femmes qui ne peuvent pas subir une chirurgie ou qui choisissent de ne pas en subir. Chez ces patientes, FIBRISTAL^{MD} est administré de façon intermittente pendant plus d'un cycle de traitement.

Chaque cycle de traitement durera 3 mois.

Comment FIBRISTAL^{MD} agit-il?

La progestérone est une hormone naturelle de l'organisme qui est responsable de l'apparition et de la croissance des fibromes. Les cellules des fibromes utérins renferment des récepteurs de la progestérone. On croit que FIBRISTAL^{MD} agit en empêchant les cellules des fibromes d'être sensibles à la progestérone. Cela entraîne une diminution du volume des fibromes.

FIBRISTAL^{MD} agit sur trois parties du corps : le revêtement de l'utérus, les fibromes et l'hypophyse qui se trouve dans le cerveau, pour réduire les signes et les symptômes associés aux fibromes.

Revêtement de l'utérus

- Quelques jours après avoir commencé à prendre FIBRISTAL^{MD}, vous constaterez habituellement une réduction importante des saignements. Ils pourraient même se tarir. Vos règles devraient reprendre environ 4 semaines après que vous aurez cessé de prendre FIBRISTAL^{MD}.

Fibromes

- FIBRISTAL^{MD} réduit directement le volume des fibromes et aide à mettre fin à la croissance des cellules des fibromes. On a montré que la réduction du volume des fibromes se poursuit jusqu'à près de 6 mois après l'interruption du traitement par FIBRISTAL^{MD}.

Hypophyse

- Les taux d'œstrogène (une hormone) dans l'organisme ne varient pas pendant le traitement par FIBRISTAL^{MD}. Cela signifie qu'il est moins probable que surviennent des bouffées de chaleur. Chez la majorité des femmes, une dose quotidienne de FIBRISTAL^{MD} interrompt l'ovulation, raison pour laquelle certaines femmes n'ont plus leurs règles.

FIBRISTAL^{MD} atténue aussi d'autres symptômes observés en présence de fibromes, notamment les suivants :

- anémie
- douleur pendant les rapports sexuels
- sensation de gonflement ou inconfort au niveau de l'abdomen ou du bassin
- besoin plus fréquent d'uriner ou impossibilité d'uriner
- problèmes ou difficultés intestinaux.

Quels sont les ingrédients de FIBRISTAL^{MD}?

Ingrédient médicamenteux : acétate d'ulipristal

Ingrédients non médicamenteux : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline et talc.

Sous quelle forme se présente FIBRISTAL^{MD}?

Comprimé : 5 mg

Ne prenez pas FIBRISTAL^{MD} dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique (hypersensibilité) à l'acétate d'ulipristal ou à l'un des ingrédients de FIBRISTAL^{MD}.
- Vous êtes enceinte ou vous pourriez l'être. Votre professionnel de la santé pourrait envisager de vous faire passer un test de grossesse avant le début du traitement par FIBRISTAL^{MD}.
- Vous allaitez.
- Vous présentez des saignements vaginaux qui ne sont pas causés par des fibromes utérins.
- Vous êtes atteinte de cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires ou du sein.
- Vous avez ou avez eu une maladie du foie que des tests de la fonction hépatique réalisés avant le début du traitement par FIBRISTAL^{MD} ont permis de confirmer.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FIBRISTAL^{MD}, afin d'utiliser le médicament correctement et d'éviter les effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteinte d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes atteinte d'asthme grave;
- vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être;
- vous utilisez une méthode de contraception hormonale. Vous devriez utiliser une méthode de contraception non hormonale (p. ex., des condoms) en prenant FIBRISTAL^{MD}.

Autres mises en garde à connaître

- Avant que vous commenciez à prendre FIBRISTAL^{MD}, votre professionnel de la santé procédera à des analyses de sang pour connaître l'état de fonctionnement de votre foie. Les résultats de ces analyses l'aideront à déterminer si FIBRISTAL^{MD} est un traitement qui vous convient. Pendant que vous suivrez le traitement par FIBRISTAL^{MD}, les analyses de sang seront réalisées de nouveau :
 - une fois par mois pendant chaque cycles de traitement et;
 - entre 2 et 4 semaines après votre dernière dose de FIBRISTAL^{MD}.
- Si, pendant que vous prenez FIBRISTAL^{MD}, vous avez des maux de cœur (des nausées ou des vomissements), ressentez une grande fatigue ou avez une jaunisse (un jaunissement des yeux ou de la peau), une urine foncée ou des maux d'estomac, vous devez cesser le traitement et communiquer tout de suite avec votre professionnel de la santé. Ces manifestations peuvent être les signes d'un problème de foie. Votre professionnel de la santé vérifiera l'état de fonctionnement de votre foie et déterminera si vous pouvez continuer le traitement.
- Votre professionnel de la santé doit vous remettre une carte d'alerte pour les patientes qui vous informe du risque potentiel de problèmes de foie ainsi que des choses que vous devez surveiller et ne pas oublier pendant que vous prenez FIBRISTAL^{MD}. Gardez cette carte avec vous pendant le traitement.
- Lorsque vous prendrez FIBRISTAL^{MD}, vous constaterez habituellement une diminution appréciable, voire même un tarissement des saignements menstruels au cours des premiers jours. Parlez-en à votre médecin si vos saignements demeurent abondants ou s'ils sont imprévus ou inhabituels.
- Le revêtement de l'utérus peut s'épaissir ou changer suite à la prise de FIBRISTAL^{MD}. Ces changements se résorberont après l'interruption du traitement et vos règles reprendront. Si vous prenez FIBRISTAL^{MD} pendant plus d'un cycle de traitement, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de passer une échographie annuelle de l'utérus après la reprise de vos règles afin de surveiller ces changements.

- FIBRISTAL^{MD} ne doit pas être pris par des enfants âgés de moins de 18 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce que vous prenez.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FIBRISTAL^{MD} :

- Phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, fosphénytoïne, primidone (médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie)
- Ritonavir, éfavirenz, névirapine (médicaments utilisés dans le traitement des infections par le VIH)
- Rifampicine, télithromycine, clarithromycine, érythromycine, rifabutine (antibiotiques)
- Kétoconazole (sauf en shampoing), itraconazole (médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques)
- Millepertuis (un médicament à base de plante utilisé dans le traitement de la dépression)
- Néfazodone (médicament utilisé dans le traitement de la dépression)
- Contraceptifs hormonaux (notamment la « pilule »)

Comment prendre FIBRISTAL^{MD}?

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau.
- Prenez le comprimé avec ou sans nourriture.
- Prenez toujours FIBRISTAL^{MD} en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé. Ne dépassez jamais la dose qui vous a été prescrite.

Pour chaque cycle de traitement :

- Commencez à prendre FIBRISTAL^{MD} pendant les 7 premiers jours de votre cycle menstruel.
- Prenez un comprimé chaque jour pendant 90 jours.
- Entre les cycles de traitement, ne prenez pas FIBRISTAL^{MD}. Vous devez laisser passer **au moins** un cycle menstruel complet avant de reprendre le traitement. C'est ce qu'on appelle un intervalle sans médicament. Vous commencerez votre prochain cycle de traitement dans les 7 premiers jours de vos prochaines menstruations.

Dose habituelle chez l'adulte

Un comprimé à 5 mg par jour, par voie orale.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de FIBRISTAL^{MD}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est temps de prendre le prochain comprimé, vous devez sauter le comprimé oublié et prendre uniquement un seul comprimé comme d'habitude. Ne prenez pas une double dose pour compenser le comprimé oublié.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FIBRISTAL^{MD}?

En prenant FIBRISTAL^{MD}, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Céphalées
- Douleur mammaire, sensibilité ou inconfort au niveau des seins
- Pertes vaginales
- Douleur pelvienne
- Nausées
- Fatigue
- Acné
- Obésité
- Sensation de tournis ou de perte d'équilibre (vertiges)
- Perte de cheveux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement.
	Si l'effet est grave seulement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Bouffées de chaleur	✓		
PEU COURANT Hémorragie utérine : saignements anormaux ou abondants, qui s'aggravent. Kyste ovarien (pochez de liquide à l'intérieur des ovaires) : ballonnements, douleur abdominale ou pelvienne, douleur pendant les rapports sexuels, douleur dans la région lombaire ou les cuisses. Nouveaux fibromes		✓ ✓ ✓	
RARE Réactions allergiques graves : enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer. Lésions hépatiques : nouveaux symptômes tels que douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, fatigue, jaunissement de la peau.	✓	✓	✓

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, dites-le à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Cet emballage est scellé pour votre protection. S'il est déchiré ou brisé, ne pas utiliser le médicament.

Conserver à température ambiante régulée (15 à 30 °C).

Conserver les plaquettes alvéolées dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Gardez FIBRISTAL^{MD} hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur FIBRISTAL^{MD} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements sur le médicament destinés au patient. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site du fabricant à l'adresse www.allergan.ca ou encore en composant le 1-800-668-6424.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Allergan Inc.

Markham, Ontario L6G 0B5

CANADA

Dernière révision : Le 3 juillet 2019