

ESMYA[®] (ulipristal acetate): Poradnik dla lekarza dotyczący przepisywania leku Esmya

STRESZCZENIE

- Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i/lub sposoby leczenia chirurgicznego są niewłaściwe lub okazały się nieskuteczne.
- W leczeniu produktem Esmya[®] stosuje się jedną tabletkę 5 mg przyjmowaną raz na dobę w czasie cykli leczenia trwających do 3 miesięcy każdy.
Leczenie powinno być rozpoczęte wyłącznie w przypadku wystąpienia miesiączki:
 - Pierwszy cykl leczenia powinien rozpocząć się w pierwszym tygodniu miesiączki.
 - Ponowne cykle leczenia należy rozpocząć możliwie jak najszybciej podczas pierwszego tygodnia drugiej miesiączki po zakończeniu poprzedniego cyklu leczenia.Lekarz powinien poinstruować pacjentkę o konieczności okresowego przerywania leczenia. Przeprowadzono badania nad leczeniem przerywanym, powtarzanym, wynoszącym do 4 przerywanych cykli leczenia.
- Należy wykluczyć ciążę i karmienie piersią przed przepisaniem leku Esmya[®].
- Zastosowanie leku Esmya jest przeciwwskazane w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także w przypadku ciąży, karmienia piersią, krwawienia z dróg rodnych o nieznanym pochodzeniu lub o etiologii innej niż związana z mięśniakami macicy, raka macicy, szyjki macicy, jajnika lub piersi oraz istniejących zaburzeń czynności wątroby
- Pacjentka powinna być poinformowana, że leczenie lekiem Esmya zazwyczaj prowadzi do znaczącej redukcji krwawień miesięczkowych, a nawet braku miesiączki podczas pierwszych 10 dni leczenia. W przypadku utrzymującego się nadmiernego krwawienia pacjentka powinna powiadomić lekarza. Jeśli w trakcie powtarzającego się przerywanego leczenia, po początkowym zmniejszeniu krwawienia lub braku miesiączki, wystąpi zmieniony uporczywy lub nieoczekiwany schemat krwawienia, taki jak krwawienie międzymiesiączkowe, należy przeprowadzić badania obejmujące biopsję endometrium, aby wykluczyć inne przyczyny, w tym nowotwór endometrium.
- Menstruacje zazwyczaj powracają w ciągu 4 tygodni po zakończeniu każdego cyklu leczenia.
- Esmya[®] może powodować przejściowe i odwracalne zwiększenie grubości endometrium w trakcie leczenia.
- Jeden cykl leczenia produktem leczniczym Esmya powinien trwać do 3 miesięcy

- Zwiększenie grubości endometrium zwykle ustępuje po powrocie menstruacji podczas przerw w leczeniu lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. W przypadku wielokrotnego przerywanego leczenia zaleca się okresowe monitorowanie endometrium. Obejmuje to badanie USG raz w roku, które należy wykonać po wznowieniu miesiączki w okresie poza okresem leczenia. W przypadku stwierdzenia zgrubienia endometrium, które utrzymuje się po powrocie menstruacji w okresie poza leczeniem lub po upływie 3 miesięcy od zakończenia cykli leczenia i / lub obserwuje się zmieniony wzór krwawienia, należy przeprowadzić badanie obejmujące biopsję endometrium w celu wykluczenia innych przyczyn, w tym nowotworu endometrium.
- Esmya® powoduje odwracalne zmiany w endometrium (zwane zmianami endometrium związanymi z PRM, PAEC) u około 60% pacjentek.
- W przypadku przesłania próbki z histerektomii lub biopsji endometrium do analizy histologicznej, należy poinformować patologa, że pacjentka była wcześniej leczona produktem leczniczym Esmya®.
- Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia i zaburzenia czynności wątroby.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie czynności wątroby. Leczenia nie należy inicjować, jeśli poziomy transaminaz (transaminazy alaninowej (ALT) lub transaminazy asparaginianowej (AST)) przekraczają 2 x GGN (górną granicę normy) (izolowane lub z bilirubiną > 2 x GGN).
- W trakcie leczenia przez dwa pierwsze cykle leczenia należy raz w miesiącu przeprowadzić badanie czynności wątroby. W czasie kolejnych cykli należy przeprowadzać badania czynności wątroby przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu leczenia i w przypadku, gdy jest to klinicznie wskazane.
- Jeżeli podczas leczenia u pacjentki występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby (zmęczenie, astenia, nudności, wymioty, ból prawego podżebrza, jądłowstręt, żółtaczka), należy przerwać leczenie, niezwłocznie zbadać pacjentkę i przeprowadzić badanie czynności wątroby.
- U pacjentek, u których w trakcie leczenia wartości aktywności transaminaz (ALT lub AST) przekroczą wartość 3 x GGN, należy przerwać leczenie i ściśle monitorować stan ich zdrowia. Dodatkowo badania czynności wątroby należy wykonać 2–4 tygodnie po zakończeniu leczenia

OGŁOSZENIE DLA WSZYSTKICH GINEKOLOGÓW

Octan ulipristalu należy do leków z grupy modulatorów receptora progesteronowego (PRM; ang. Progesteron Receptor Modulators), zwanych także selektywnymi modulatorami receptora progesteronowego (SPRM; ang. Selective Progesteron Receptor Modulators) i ma szczególne farmakodynamiczne działanie na endometrium. Może powodować zwiększenie grubości i odwracalne zmiany histologiczne w endometrium. "Poradnik dla lekarza dotyczący przepisywania leku Esmya" został opracowany w celu opisanie tych zmian i zaproponowania schematu postępowania klinicznego w przypadku wystąpienia pogrubienia endometrium. Ponadto poradnik ma na celu opisanie monitorowanie czynności wątroby i późniejsze postępowanie w przypadku potencjalnego uszkodzenia wątroby. Charakterystyka Produktu Leczniczego jest dołączona do niniejszego poradnika.

DANE KONTAKTOWE:

**Dział Medyczny
Gedeon Richter Polska Sp. z
o.o.**

**ul. Ks. J.Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki**

Email:

lekalert@grodzisk.rgnet.org

Tel: +48 22 755 96 48

**Medical Information Service,
Gedeon Richter/PregLem S.A.**

**Route de Frontenex 41A,
1207 Genève, Switzerland**

Email: medinfo@richter.hu

SPIS TREŚCI

1	WSTĘP	5
2	KLUCZOWE INFORMACJE O WSKAZANIACH TERAPEUTYCZNYCH I DAWKOWANIU ESMYA [®]	5
3	WYSTĘPOWANIE WZROSTU GRUBOŚCI ENDOMETRIUM ORAZ SZCZEGÓLNE ZMIANY HISTOLOGICZNE (PAEC)	6
3.1	Wpływ Esmya [®] na Endometrium – ważne rekomendacje	6
3.1.1	Obraz histologiczny, zwany PAEC	6
3.1.2	Wzrost grubości Endometrium	7
4	SCHEMAT POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA WZROSTU GRUBOŚCI ENDOMETRIUM	8
4.1	Jeżeli grubość endometrium > 16 mm podczas leczenia Esmya [®] :	8
4.2	Jeżeli grubość endometrium > 16 mm na koniec leczenia Esmya [®] :	8
5	INFORMACJE DODATKOWE	8
6	WYSTĘPOWANIE USZKODZENIA WĄTROBY	9

1 WSTĘP

Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i/lub sposoby leczenia chirurgicznego są niewłaściwe lub okazały się nieskuteczne.

Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym, które nie kwalifikują się do operacji ze względów medycznych lub z uwagi na decyzję pacjentki

Octan uliprystalu należy do leków z grupy modulatorów receptora progesteronowego (PRM; ang. Progesteron Receptor Modulators), zwanych także selektywnymi modulatorami receptora progesteronowego (SPRM; ang. Selective Progesteron Receptor Modulators) i ma szczególne farmakodynamiczne działanie na endometrium. Może powodować zwiększenie grubości i zmiany histologiczne w endometrium.

Celem tego przewodnika jest:

- podkreślić kluczowe informacje, które powinieneś wiedzieć o leczeniu Esmya®,
- opisać wyżej wymienione zmiany,
- dostarczyć schemat postępowania klinicznego w przypadku wystąpienia pogrubienia endometrium,
- szczegółowo opisać harmonogram monitorowania funkcji wątroby

2 KLUCZOWE INFORMACJE O WSKAZANIACH TERAPEUTYCZNYCH I DAWKOWANIU LEKU ESMYA®

Octan uliprystalu jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i/lub sposoby leczenia chirurgicznego są niewłaściwe lub okazały się nieskuteczne.

Leczenie produktem Esmya® polega na podawaniu 1 tabletki 5mg doustnie raz dziennie podczas cykli leczenia, z których każdy trwa do 3 miesięcy. Leczenie może być rozpoczęte tylko podczas miesiączki: pierwszy cykl leczenia powinien zostać rozpoczęty podczas pierwszego tygodnia menstruacji. Kolejne cykle leczenia powinny rozpocząć się najwcześniej podczas pierwszego tygodnia drugiej menstruacji po zakończeniu poprzedniego kursu leczenia. Lekarz powinien wyjaśnić pacjentce konieczność przerw pomiędzy poszczególnymi cyklami leczenia. Powtarzane, przerywane leczenie powinno być prowadzone maksymalnie do 4 cykli leczenia, ze względu na ograniczone dane o bezpieczeństwie z przerywanego leczenia prowadzonego przez 8 cykli .

Ważne:

Każdy cykl leczenia nie powinien trwać dłużej niż 3 miesiące, ponieważ ryzyko niekorzystnego wpływu na endometrium jest nieznane w przypadku kontynuowania leczenia.

Stosowanie leku Esmya jest przeciwwskazane w ciąży i podczas karmienia piersią; dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę i karmienie piersią. Jeżeli istnieje podejrzenie ciąży przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia należy wykonać test ciążowy.

3 WYSTĘPOWANIE WZROSTU GRUBOŚCI ENDOMETRIUM ORAZ SZCZEGÓLNE ZMIANY HISTOLOGICZNE (PAEC)

Esmya® octan ulipristalu należy do leków z grupy modulatorów receptora progesteronowego (PRM; ang. Progesteron Receptor Modulators), zwanych także selektywnymi modulatorami receptora progesteronowego (SPRM; ang. Selective Progesteron Receptor Modulators), które wykazują agonistyczne/ antagonistyczne działanie w zależności od tkanki docelowej oraz nieobecności lub obecności progesteronu¹.

Esmya® wywiera specyficzny, bezpośredni wpływ na endometrium. Podczas leczenia lekiem Esmya® może wystąpić zwiększenie grubości błony śluzowej macicy. Ponadto u pacjentek leczonych lekiem Esmya® można obserwować zmiany w histologii endometrium. Zmiany te są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Te zmiany histologiczne są określane jako "związane z modulatorem receptora progesteronu zmiany endometrium" lub PAEC.

Każdy cykl leczenia nie powinien trwać dłużej niż 3 miesiące, ponieważ ryzyko niekorzystnego wpływu na endometrium nie jest znane, jeśli leczenie jest kontynuowane.

3.1 Wpływ Esmya® na Endometrium – ważne rekomendacje

3.1.1 **Obraz histologiczny, zwany PAEC**

PAEC jest cechą obrazu histologicznego, charakteryzującą się nieaktywnym nabłonkiem, ze słabo wyrażonymi cechami proliferacji oraz nierównomiernym rozrostem podścieliska i nabłonka, który prowadzi do znacznego, torbielowatego poszerzenia gruczołów, z towarzyszącymi cechami wpływu estrogenów (proliferaacja) i progestagenów (wydzielanie) na komórki nabłonka. Takie zmiany obserwowano u około 60% pacjentek leczonych produktem Esmya przez 3 miesiące. Są one odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Nie należy ich mylić ze zmianami występującymi wskutek nie zrównoważonej stymulacji estrogenami lub z rozrostem endometrium^{2,3}.

W przypadku hiperplazji (bez cech atypii) zalecany jest monitoring jak w zwykłej praktyce klinicznej (kontrola po 3 miesiącach). W przypadku atypowej hiperplazji należy przeprowadzić badanie i postępowanie również zgodne ze zwykłą praktyką kliniczną.

W przypadku wysyłania próbek z histerektomii lub biopsji endometrium do oceny histologicznej ważne jest, aby patolog został poinformowany, że pacjent był leczony produktem leczniczym Esmya®.

Według Williams *et al.*, kluczowe cechy, które odróżniają PAEC od proliferacyjnego endometrium lub rozrostu to: (a) niska aktywność mitotyczna; (b) poronne wakuole podjadrowe; (c) apoptoza; oraz (d) brak zaniku podścieliska i stłoczenia gruczołów. Zmiany te cofają się, po zaprzestaniu leczenia octanem ulipristalu i po powrocie menstruacji⁴.

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

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

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

⁴ 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* 2012;31(6):556-69.

3.1.2 Wzrost grubości endometrium

U kobiet przed menopauzą grubość endometrium zmienia się w trakcie cyklu menstruacyjnego. Monitorowanie grubości endometrium w badaniach fazy III wykazało, że około 3-5% pacjentek ma grubość endometrium > 16 mm przy badaniu przesiewowym, około 10-15% pacjentek leczonych lekiem Esmya® ma grubość endometrium > 16 mm po pierwszym 3-miesięcznym kursie leczenia. Ten wzrost grubości jest bezobjawowy i znika po zaprzestaniu leczenia i powrocie menstruacji.

Tabela 1 Grubość endometrium > 16mm
(Dane z dwóch badań klinicznych fazy III, PEARL I and II)

	Placebo	Esmya® 5mg	Esmya® 5mg	GnRH-Agonist
Screening	0	1.1%	5.2%	4.0%
Tydzień 13 (koniec leczenia)	2.1%	10.5%	11.3%	1.0%
Tydzień 17*	/	/	5.2%	5.1%
Tydzień 26*	0	5.0%	4.1%	4.1%
Tydzień 38*	3.3%	3.3%	5.5%	4.1%

* Week 17, 26 and 38 data only include subjects who did not undergo hysterectomy or endometrium ablation

U pacjentek z grubością endometrium > 16 mm w tygodniu 13 (koniec leczenia) cechy PAEC były obserwowane w 90% przypadków (Esmya® 5mg).

Biorąc pod uwagę to, że indukowane przez Esmya pogrubienie endometrium znika po powrocie menstruacji podczas przerw w leczeniu lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu cykli leczenia, nie ma potrzeby badania go, chyba że utrzymuje się po tych punktach czasowych. W przypadku wielokrotnego przerywanego leczenia zaleca się okresowe monitorowanie endometrium. Obejmuje ono badanie USG raz w roku, które należy wykonać po wznowieniu miesiączki w terminie poza okresem leczenia. W przypadku stwierdzenia pogrubienia endometrium, które utrzymują się po powrocie menstruacji podczas przerw w leczeniu lub po 3 miesiącach od zakończenia cykli leczenia i / lub następuje zmiana wzorca krwawienia, należy przeprowadzić badanie obejmujące biopsję endometrium, aby wykluczyć inne przyczyny, w tym nowotwór endometrium.

4 SCHEMAT POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA WZROSTU GRUBOŚCI ENDOMETRIUM

Biorąc pod uwagę to, że indukowane przez Esmya pogrubienie endometrium znika po powrocie menstruacji podczas przerw w leczeniu lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu cykli leczenia, nie ma potrzeby badania, chyba że utrzymuje się po tych punktach czasowych. W przypadku wielokrotnego przerywanego leczenia zaleca się okresowe monitorowanie endometrium.

Obejmuje ono badanie USG raz w roku, które należy wykonać po wznowieniu miesiączki w terminie poza okresem leczenia. W przypadku stwierdzenia pogrubienia endometrium, które utrzymuje się po powrocie menstruacji podczas przerw w leczeniu lub po upływie 3 miesięcy od zakończenia cykli leczenia i / lub obserwuje się zmieniony wzór krwawienia, należy przeprowadzić badanie obejmujące biopsję endometrium, aby wykluczyć inne przyczyny, w tym nowotwór endometrium.

Pogrubienie endometrium znika po zaprzestaniu leczenia i wystąpieniu menstruacji i nie jest związane z żadnymi problemami klinicznymi. Jednak w przypadku wielokrotnego przerywanego leczenia zaleca się okresowe monitorowanie endometrium. Obejmuje ono badanie USG raz w roku, które należy wykonać po wznowieniu miesiączki w terminie poza okresem leczenia. W przypadku stwierdzenia pogrubienia endometrium, które utrzymuje się po powrocie menstruacji poza okresem leczenia lub po upływie 3 miesięcy od zakończenia cykli leczenia i / lub obserwuje się zmieniony wzór krwawienia, należy przeprowadzić badanie obejmujące biopsję endometrium aby wykluczyć inne przyczyny, w tym nowotwór endometrium.

Jeśli badanie ultrasonograficzne wykonano podczas lub po leczeniu Esmya® (np. w celu oceny objętości mięśniaka) zalecany sposób postępowania z pacjentem jest następujący:

4.1 Jeżeli grubość endometrium > 16 mm podczas leczenia Esmya®:

Gdy podczas leczenia Esmya® obserwowana jest grubość endometrium > 16 mm, nie ma powodu do przerywania leczenia i każdy cykl leczenia można kontynuować przez okres do 3 miesięcy.

4.2 Jeżeli grubość endometrium > 16 mm na koniec leczenia Esmya®:

Jeśli w trakcie leczenia pacjent ma grubość endometrium > 16 mm, prawdopodobnie jest to związane z PAEC. Nie jest wymagane natychmiastowe działanie, ponieważ to pogrubienie znika po powrocie menstruacji podczas przerw w leczeniu lub po zakończeniu cykli leczenia i powrocie miesiączki. Jeśli grubość endometrium nadal będzie przekraczać 16 mm po powrocie menstruacji podczas przerw w leczeniu lub po 3 miesiącach po zakończeniu cykli leczenia Esmya® i powrocie menstruacji, należy przeprowadzić badania obejmujące biopsję endometrium, aby wykluczyć inne przyczyny, w tym nowotwór endometrium.

5 INFORMACJE DODATKOWE

Częstość występowania prawdziwego prostego rozrostu w populacji kwalifikującej się do leczenia octanem uliprystalu jest niewielka, ale istotna. U kobiet w wieku od 17 do 50 lat z nieprawidłowym krwawieniem z macicy szacuje się, że rozrost endometrium występuje u 4,3% do 6,7%^{5,4}. W publikacjach tych obserwowano prosty przerost u 2,0% do 2,3%, hiperplazję złożoną u 2,3% do 2,9%, a hiperplazję atypową u 0,03% do 1,3%.

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

Istnieją ustalone kryteria różnicowania między PAEC, rozrostem a gruczolakorakiem:

- w rozroście endometrium poszerzone gruczoły są wyścielone warstwowym nabłonkiem, wyższym niż prawidłowy, z licznymi figurami podziału, który morfologicznie przypomina ten ze środkowego lub późnego okresu fazy wzrostowej
- W PAEC gruczoły są również poszerzone, jednak wyścielone nabłonkiem nieaktywnym często spłaszczonym i zanikowym, który jest niższy niż ten występujący typowo w fazie wzrostowej
- W gruczolakoraku obraz histologiczny endometrium bardzo różni się od PAEC. Złośliwe gruczoły są zatłoczone i mogą się zlewać bez interwencji podścieliska. Występuje złożoność architektury gruczołów, często z sitowatym układem, ale poszerzenie gruczołów jest rzadkie. Powiększone komórki nabłonkowe wykazują częste atypowe figury mitotyczne i zaokrąglone jądra z zbitą chromatyną i widocznymi jąderkami.

Patomorfolodzy zostali poinformowani w podobnym do tego „Poradniku dla Patomorfologów”, o różnicach w obrazie histologicznym między PAEC, nie zrównoważonym działaniem estrogenów i rozrostem endometrium, w celu ułatwienia im właściwej histopatologicznej oceny endometrium.

6. WYSTĘPOWANIE USZKODZENIA WĄTROBY

Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Esmya zgłaszano przypadki niewydolności wątroby. W nielicznych przypadkach konieczna była transplantacja wątroby.

Ze względu na wiele innych czynników zakłócających, związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem leku Esmya a ciężkim uszkodzeniem wątroby nie został jednoznacznie ustalony.

Jednakże, w celu dalszego zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów, współistniejące zaburzenia czynności wątroby stanowią obecnie przeciwwskazanie do stosowania leku Esmya. Co więcej, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie czynności wątroby. Leczenia nie należy inicjować, jeśli poziomy transaminaz (transaminazy alaninowej (ALT) lub transaminazy asparaginianowej (AST)) przekraczają 2 x GGN (górną granicę normy) (izolowane lub z bilirubiną > 2 x GGN).

W trakcie leczenia przez dwa pierwsze cykle leczenia należy raz w miesiącu przeprowadzić badanie czynności wątroby. W czasie kolejnych cykli należy przeprowadzać badania czynności wątroby przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu leczenia i w przypadku, gdy jest to klinicznie wskazane.

Jeżeli podczas leczenia u pacjentki występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby (zmęczenie, astenia, nudności, wymioty, ból prawego podżebrza, jadłowstręt, żółtaczka), należy przerwać leczenie, niezwłocznie zbadać pacjentkę i przeprowadzić badanie czynności wątroby. U pacjentek, u których w trakcie leczenia wartości aktywności transaminaz (ALT lub AST) przekroczyły wartość 3 x GGN, należy przerwać leczenie i ściśle monitorować stan ich zdrowia. Dodatkowo badania czynności wątroby należy wykonać 2–4 tygodnie po zakończeniu leczenia.