

# ESMYA<sup>®</sup> (ulipristal- acetát)

## Doporučení pro lékaře předepisující přípravek Esmya

### UPOZORNĚNÍ PRO VŠECHNY GYNEKOLOGY

Přípravek Esmya<sup>®</sup> (ulipristal - acetát) je indikován k předoperační léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy u dospělých žen v reprodukčním věku. Trvání léčby je omezeno na 3 měsíce. Ulipristal acetát patří do skupiny modulátorů progesteronových receptorů (PRM), které jsou také známy jako selektivní modulátory progesteronových receptorů (SPRM) a má specifické farmakodynamické účinky na endometrium. Mohou se objevit reverzibilní histologické změny a ztlustění endometria. Doporučení pro lékaře předepisující přípravek Esmya má za cíl popsat tyto změny a navrhnout postup léčby ztlustění endometria v klinické praxi. SPC přípravku je přílohou tohoto Doporučení pro lékaře.

### KONTAKTNÍ INFORMACE

Česká republika

**Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.**

**Na Strži 65, 140 00 Praha 4**

E -mail: [info@richtergedeon.cz](mailto:info@richtergedeon.cz)

Tel: +420 261 141 200

Lékařský informační servis: +420 261 141 215

### Medical Information Service

**PregLem S.A.**

**3, chemin du Pré Fleuri,**

**1228 Plan-Les-Ouates, Ženeva, Švýcarsko**

Email: [medicalinformation@preglem.com](mailto:medicalinformation@preglem.com)

Telefon: +41 22 884 03 85

## OBSAH

1.	ÚVOD.....	3
2.	KLÍČOVÉ INFORMACE O TERAPEUTICKÝCH INDIKACÍCH A ZPŮSOBU PODÁNÍ.....	3
3.	VÝSKYT ZTLUŠTĚNÍ ENDOMETRIA A SPECIFICKÉ HISTOLOGICKÉ ZMĚNY ENDOMETRIA (PAEC).....	4
3.1	Účinky přípravku Esmya® na endometrium a důležitá doporučení.....	4
3.1.1	Histologické změny nazývané PAEC.....	4
3.1.2	Ztluštění endometria.....	4
4.	POSTUP LÉČBY ZTLUŠTĚNÍ ENDOMETRIA.....	5
4.1	Pokud je během léčby přípravkem Esmya® tloušťka endometria > 16 mm.....	5
4.2	Pokud je na konci léčby přípravkem Esmya® tloušťka endometria > 16 mm.....	5
5.	DALŠÍ INFORMACE.....	6
6.	REFERENCE.....	6
7.	SOUHRN.....	7

## 1. ÚVOD

Přípravek Esmya® (ulipristal acetát) patří do třídy modulátorů progesteronových receptorů (PRM), které jsou také známy jako selektivní modulátory progesteronových receptorů a které vykazují agonistickou/antagonistickou aktivitu v závislosti na cílové tkáni a na přítomnosti progesteronu<sup>1</sup>. Přípravek Esmya® má specifické farmakodynamické účinky na endometrium. Mohou se objevit reverzibilní histologické změny a ztlustění endometria.

Toto doporučení slouží k:

- zdůraznění klíčových informací o léčbě přípravkem Esmya®,
- popisu výše zmíněných změn,
- zavedení postupů léčby ztlustění endometria v klinické praxi.

## 2. KLÍČOVÉ INFORMACE O TERAPEUTICKÝCH INDIKACÍCH A ZPŮSOBU PODÁNÍ PŘÍPRAVKU ESMYA

Přípravek Esmya® (ulipristal-acetát) je indikován k předoperační léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy u dospělých žen v reprodukčním věku. Trvání léčby je omezeno na 3 měsíce.

Podává se jedna 5 mg tableta perorálně jedenkrát denně po dobu 3 měsíců. Léčba musí být zahájena během 1. týdne menstruačního cyklu.

### **Je důležité si zapamatovat:**

**Nejsou dostupné údaje o léčbě delší než 3 měsíce nebo o opakované léčbě; dlouhodobá bezpečnost není známa, proto je doba trvání léčby omezena na 3 měsíce.**

**Použití přípravku Esmya® je během těhotenství a kojení kontraindikováno, proto před zahájením léčby přípravkem Esmya® musí být vyloučena možnost těhotenství nebo ukončeno kojení.**

### 3. VÝSKYT ZTLUŠTĚNÍ ENDOMETRIA A SPECIFICKÉ HISTOLOGICKÉ ZMĚNY ENDOMETRIA (PAEC)

Přípravek Esmya<sup>®</sup> má specifický, přímý účinek na endometrium. Během léčby přípravkem Esmya<sup>®</sup> se může objevit ztluštění endometria. Navíc byly u pacientek léčených přípravkem Esmya<sup>®</sup> pozorovány histologické změny endometria. Tyto změny jsou po ukončení léčby reverzibilní. Tyto histologické změny jsou označovány jako „Změny endometria asociované s modulátory progesteronových receptorů“ neboli PAEC (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes).

#### 3.1. Účinky přípravku Esmya na endometrium a důležitá doporučení

##### 3.1.1. Histologické změny nazývané PAEC

PAEC je histologický obraz charakterizovaný inaktivním nebo slabě proliferujícím epitelem, s asymetrickým stromálním a epiteliálním růstem, což vede k tvorbě cysticky dilatovaných žlázek, a se smíšenými estrogenními (mitotickými) a progestinovými (sekrečními) účinky na epitel. Tento histologický obraz byl pozorován u přibližně 60% pacientek léčených přípravkem Esmya<sup>®</sup> po dobu 3 měsíců. Tyto změny jsou po ukončení léčby reverzibilní. Tyto změny nesmí být zaměněny za endometriální hyperplazii<sup>2,3</sup>.

**Pokud odesíláte vzorek z hysterektomie nebo biopsie endometria k histologickému vyšetření, informujte, prosím, patologa, že pacientka byla/je léčena přípravkem Esmya<sup>®</sup>.**

##### 3.1.2. Endometriální ztluštění

U premenopauzálních žen se tloušťka endometria během menstruačního cyklu liší. Monitoring tloušťky endometria během fáze III klinické studie prokázal, že přibližně u 3-5% pacientek neužívajících přípravek Esmya<sup>®</sup> byla tloušťka endometria při screeningu > 16 mm a přibližně u 10-15% pacientek léčených přípravkem Esmya<sup>®</sup> byla tloušťka endometria po třech měsících léčby > 16 mm. Toto ztluštění je asymptomatické a vymizí po ukončení léčby a po obnovení menstruace.

**Tabulka 1** **Tloušťka endometria > 16mm**  
(Údaje ze dvou klinických studií fáze III, PEARL I a II)<sup>4</sup>

	Placebo	Esmya <sup>®</sup> 5mg	Esmya <sup>®</sup> 5mg	GnRH agonisté
Screening	0	1,1%	5,2%	4,0%
13. týden (ukončení léčby)	2,1%	10,5%	11,3%	1,0%
17. týden*	/	/	5,2%	5,1%
26. týden*	0	5,0%	4,1%	4,1%
38. týden*	3,3%	3,3%	5,5%	4,1%

\* 17., 26. a 38. týden- údaje zahrnují subjekty, které nepodstoupily hysterektomii nebo ablacii endometria

U subjektů s tloušťkou endometria > 16 mm během 13. týdne (ukončení léčby), byl obraz PAEC pozorován u 90% pacientek (Esmya<sup>®</sup> 5mg).

**Za předpokladu, že ztlouštění endometria indukované léčbou přípravkem Esmya<sup>®</sup> zmizí po ukončení léčby a po obnovení menstruace, není nutné jej dále vyšetřovat, ledaže by přetrvávalo po ukončení léčby a poté, co proběhl nejméně 1 menstruační cyklus.**

#### 4. POSTUP LÉČBY ZTLUŠTĚNÍ ENDOMETRIA

Pravidelné měření tloušťky endometria u pacientek léčených přípravkem Esmya<sup>®</sup> není nutné, protože normální tloušťka endometria se obnoví po ukončení léčby a po obnovení menstruace. Toto ztlouštění nemá klinický význam.

Pokud je během nebo po léčbě přípravkem Esmya<sup>®</sup> provedeno ultrasonografické vyšetření (např. pro vyhodnocení objemu myomu), je doporučený následující postup:

##### 4.1 Pokud je během léčby přípravkem Esmya<sup>®</sup> tloušťka endometria > 16 mm:

Pokud je během léčby přípravkem Esmya<sup>®</sup> tloušťka endometria > 16 mm, není důvod pro ukončení léčby a léčba může pokračovat po dobu celkově 3 měsíců (celkové trvání léčby).

##### 4.2 Pokud je na konci léčby přípravkem Esmya<sup>®</sup> tloušťka endometria > 16 mm

Pokud je na konci léčby tloušťka endometria pacientky > 16 mm, je pravděpodobné, že je to kvůli PAEC. Není nutná žádná intervence, protože toto ztlouštění vymizí po ukončení léčby a po obnovení menstruace. Pokud tloušťka endometria > 16 mm přetrvává i po ukončení léčby přípravkem Esmya<sup>®</sup> a po obnovení menstruace, musí být zajištěna standardní vyšetření ztlouštění endometria u premenopauzálních žen, pro vyloučení jiných příčin.

## 5. DALŠÍ INFORMACE

Prevalence skutečné prosté hyperplazie je v populaci, která je způsobila pro léčbu ulipristal acetátem, nízká, ale není zanedbatelná. U žen ve věku od 17 do 50 let, u kterých se objevuje abnormální děložní krvácení, je odhadován výskyt hyperplazie endometria mezi 4,3% a 6,7%<sup>5,6</sup>. V citovaných publikacích byl výskyt prosté hyperplazie pozorován mezi 2,0% a 2,3%, komplexní hyperplazie mezi 2,3% a 2,9% a atypické hyperplazie mezi 0,03% a 1,3%.

Existují dobře podložená kritéria pro odlišení mezi PAEC, hyperplazií a adenokarcinomem:

- U hyperplazie jsou dilatované žlázy vystlány epitelem, který je stratifikovaný a tlustší než normálně, jsou přítomny četné mitotické figury. Tento obraz připomíná střední až pozdní proliferativní fázi.
- U PAEC jsou žlázy také dilatované, ale jsou lemovány inaktivním epitelem, který je tenčí ve srovnání s normální proliferativní fází, často se jeví jako plochý a atrofický.
- Ve srovnání s PAEC je histologie endometriálního adenokarcinomu velmi odlišná. Nádorové žlázy jsou nakupeny a mohou splývat, stroma v takových případech chybí. Žlázy mají složitou architekturu, často jsou uspořádány kribriformně, dilatace žlázek však není častá. Ve zvětšených epiteliálních buňkách jsou patrné četné atypické mitózy, jádra jsou okrouhlá, s kondenzovaným chromatinem a prominujícími jádřky.

Abychom usnadnili správné histopatologické hodnocení endometria, byla pro pathology vytvořena podobná doporučení, jako jsou tato. Tato doporučení upozorňují na histologické rozdíly mezi PAEC, účinkem neoponovaných estrogenů na endometrium a endometriální hyperplazií.

## 6. REFERENCE

- 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 Data on file , Preglem SA
- 5 Farquhar C. M., Lethaby A., Sowter M., Verry J., Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3):525-529.
- 6 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.

## 7. SOUHRN

- Přípravek Esmya® (ulipristal-acetát) je indikován k předoperační léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy u dospělých žen v reprodukčním věku
- Trvání léčby přípravkem Esmya® nesmí přesáhnout 3 měsíce.
- Před předepsáním přípravku Esmya® je třeba vyloučit těhotenství nebo ukončit kojení (přípravek Esmya je kontraindikován u těhotných a kojících žen).
- Použití přípravku Esmya® je kontraindikováno v případech krvácení z genitálu nejasné etiologie nebo z jiných příčin, než jsou myomy dělohy a také je kontraindikováno v případě rakoviny dělohy, děložního čípku, vaječníků nebo prsu.
- Pacientky musí být informovány, že léčba přípravkem Esmya® vede obvykle během prvních 10 dní léčby k významně nižší ztrátě krve při menstruaci nebo k amenorhee. Pokud nadměrné krvácení přetrvává, pacientky musí informovat svého lékaře.
- Menstruační cyklus se obvykle obnoví během 4 týdnů po ukončení léčby.
- Přípravek Esmya® může způsobit přechodné ztlustění endometria.
- Pokud se toto ztlustění objeví, léčba přípravkem Esmya® může pokračovat, a to po dobu celkově 3 měsíce.
- Ztlustění endometria obvykle vymizí po ukončení léčby a po obnovení menstruačního krvácení. Pokud po této době ztlustění endometria přetrvává, musí být vyšetřeno dle obvyklé klinické praxe.
- Přípravek Esmya® způsobuje přibližně u 60% pacientek reverzibilní změny endometria nazývané PRM asociované změny endometria (PAEC - Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes).
- Pokud odesíláte bioptický vzorek z hysterektomie nebo biopsie endometria k histologickému vyšetření, informujte, prosím, patologa, že pacientka byla /je léčena přípravkem Esmya®.

