



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

**ESMYA® (ulipristal-acetat):
Vodič za lekare za propisivanje leka**



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

SAŽETAK

- Ulipristal-acetat je indikovano za preoperativno lečenje umerenih do teških simptoma fibroida materice, kod odraslih žena u reproduktivnom periodu.
- Lečenje se počinje uzimanjem jedne tablete od 5 mg, oralno, jednom dnevno u trajanju do 3 meseca. Ovaj tromesečni tretman se može ponoviti jedanput. Ponovljeni tretman treba da počne najranije za vreme druge menstruacije posle završetka prvog tretmana. Tretmane treba uvek započeti u toku prve nedelje menstruacije.
- Isključite mogućnost trudnoće i dojenja pre prepisivanja leka Esmya®.
- Upotreba leka Esmya® je kontraindikovana u slučajevima genitalnog krvarenja nepoznate etiologije ili drugih uzroka osim fibroida materice, kao i u slučajevima karcinoma materice, grlića materice, jajnika ili dojke.
- Pacijentkinje bi trebalo informisati da lečenje lekom Esmya® obično vodi do značajnog smanjenja gubitka krvi u toku menstrualnog ciklusa ili do amenoreje tokom prvih 10 dana lečenja. Ukoliko se obilno krvarenje nastavi, pacientkinje bi o tome trebalo da obaveste svog lekara.
- Menstrualni ciklus se obično vrati u roku od 4 nedelje nakon završetka lečenja.
- Esmya® može izazvati prolazno zadebljanje endometrijuma.
- Ako se ovo desi, lečenje lekom Esmya® može biti nastavljeno do ukupno 3 meseca.
- Ako zadebljanje endometrijuma perzistira tokom 3 meseca nakon završetka terapije i povratka menstrualnog ciklusa, tada može biti potrebno ovu pojavu ispratiti uobičajenim kliničkim metodama kako bi se isključili drugi mogući uzroci.
- Esmya® uzrokuje reverzibilne promene na endometrijumu (promene endometrijuma koja se dovode u vezu sa PRM, PAEC) kod otprilike 60% pacientkinja.
- Ukoliko šaljete uzorak histerektomije ili biopsije endometrijuma na histološku analizu, molimo Vas obavestite patologa da je pacientkinja prethodno lečena lekom Esmya®.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

OBAVEŠTENJE ZA SVE GINEKOLOGE

Ulipristal-acetat pripada klasi modulatora progesteronskih receptora (*Progesterone Receptor Modulators, PRMs*), takođe poznatih kao selektivni modulatori progesteronskih receptora (*Selective progesterone Receptor Modulators, SPRMs*) i poseduje specifično farmakodinamsko dejstvo na endometrijum. Može doći do zadebljanja endometrijuma i reverzibilnih histoloških promena endometrijuma. Ovaj Vodič za lekare za propisivanje leka Esmya® ima za cilj da opiše ove promene i da uputi lekare u način praćenja zadebljanja endometrijuma u kliničkoj praksi. Sažetak karakteristika leka (SmPC) dat je u prilogu ovog Vodiča za lekare za propisivanje leka.

KONTAKT INFORMACIJE:

Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt.

Vladimira Popovića 6

11070 Novi Beograd, Srbija

Telefon: 011 66 08 998

Email: mir@richter.rs, prijava@richter.rs



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	4
2.	KLJUČNE INFORMACIJE O TERAPIJSKIM INDIKACIJAMA I DOZIRANJU LEKA ESMYA®	4
3.	POJAVA ZADEBLJANJA ENDOMETRIJUMA I SPECIFIČNE HISTOLOŠKE PROMENE ENDOMETRIJUMA (PAEC).....	5
3.1	Dejstvo leka Esmya® na endometrijum i važna preporuka	5
3.1.1	Histološke promene nazvane PAEC	5
3.1.2	Zadebljanje endometrijuma	5
4.	PROGRAM ZA PRAĆENJE ZADEBLJANJA ENDOMETRIJUMA	6
4.1	Ako je zadebljanje endometrijuma > 16mm tokom lečenja lekom Esmya®:	6
4.2	Ako je zadebljanje endometrijuma > 16mm na kraju lečenja lekom Esmya®:	7
5.	DODATNE INFORMACIJE.....	7



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

1. UVOD

Lek Esmya® (ulipristal-acetat) je indikovano za preoperativno lečenje umerenih do teških simptoma fibroida materice kod odraslih žena u reproduktivnom periodu.

Ulipristal-acetat pripada klasi modulatora progesteronskih receptora (PRMs), takođe poznatih kao selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRMs) i poseduje specifično farmakodinamsko dejstvo na endometrijum. Može dovesti do zadebljanja endometrijuma i reverzibilnih histoloških promena endometrijuma.

Ovaj Vodič ima za cilj sledeće:

- da istakne ključne informacije sa kojima bi trebalo da budete upoznati, a u vezi su sa lečenjem lekom Esmya®;
- da objasni gore navedene promene;
- da obezbedi program za praćenje zadebljana endometrijuma u kliničkoj praksi.

2. KLJUČNE INFORMACIJE O TERAPIJSKIM INDIKACIJAMA I DOZIRANJU LEKA ESMYA®

Lek Esmya® (ulipristal-acetat) je indikovano za preoperativno lečenje umerenih do teških simptoma fibroida materice kod odraslih žena u reproduktivnom periodu.

Lečenje se sastoji od uzimanja jedne tablete od 5mg, oralno jednom dnevno u trajanju do 3 meseca. Ovaj tromesečni tretman se može ponoviti jedanput. Ponovljeni tretman treba da počne najranije za vreme druge menstruacije posle završetka prvog tretmana. Tretmane lečenja treba uvek započeti u toku prve nedelje menstruacije.

Važna napomena:

Preporučuju se samo dva tretmana. Nijedan od dva tretmana ne treba da bude duži od 3 meseca, jer je rizik za nastanak štetnih uticaja na endometrijum ako se lečenje nastavlja nepoznat.

Upotreba leka Esmya® je kontraindikovana tokom trudnoće; stoga bi trebalo isključiti mogućnost postojanja trudnoće i dojenja pre davanja leka Esmya®.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

3. POJAVA ZADEBLJANJA ENDOMETRIJUMA I SPECIFIČNE HISTOLOŠKE PROMENE ENDOMETRIJUMA (PAEC)

Lek Esmya® (ulipristal-acetat) pripada klasi modulatora progesteronskih receptora (PRMs), takođe poznatih kao selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRMs), koji ispoljavaju agonistička/antagonistička dejstva u zavisnosti od ciljnog tkiva, kao i odsustva ili prisustva progesterona.¹

Lek Esmya® ima specifično direktno dejstvo na endometrijum. Tokom lečenja lekom Esmya® može se pojaviti zadebljanje endometrijuma. Pored toga, mogu se primetiti histološke promene endometrijuma kod pacijentkinja koje se leče lekom Esmya®. Ove promene su reverzibilne nakon prestanka lečenja. Ove histološke promene se označavaju kao „promene endometrijuma koje se dovode u vezu sa modulatorima progesteronskih receptora“ (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*) ili PAEC.

Nijedan od dva tretmana ne treba da bude duži od 3 meseca, jer je rizik za nastanak štetnih uticaja na endometrijum ako se lečenje nastavlja nepoznat.

3.1 Dejstvo leka Esmya® na endometrijum i važne preporuke

3.1.1 Histološke pojave pod nazivom PAEC

PAEC je histološka karakteristika koju odlikuje neaktivan i slabo proliferišući epitel, što se dovodi u vezu sa asimetrijom rasta strome i epitela i što rezultira uočljivim cističnim uvećanim žlezdama sa pomešanim estrogenim (mitotičnim) i progesteronskim (sekretornim) dejstvima epitela. Takav obrazac je primećen kod otprilike 60% pacijentkinja lečenih lekom Esmya® tokom 3 meseca. Ove promene su reverzibilne po prestanku terapije i ne treba ih mešati sa hiperplazijom endometrijuma.^{2 3}

Prema Vilijamsu i saradnicima, osnovne karakteristike koje razlikuju PAEC od proliferacije endometrijuma ili hiperplazije su: (a) niska mitotička aktivnost; (b) abortivne subnuklearne

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.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

vakuole; (c) apoptoza; i (d) odsustvo razgradnje strome i proliferacije žlezda. Ove promene su reverzibilne nakon prestanka tretmana lečenja ili nakon pojave menstruacije.⁴

Kada se uzorci histerektomije i uzorci biopsije endometrijuma šalju na histološku analizu, važno je obavestiti patologa da je pacijentkinja bila lečena lekom Esmya®.

3.1.2 Debljina endometrijuma

Kod žena u predmenopauzi debljina endometrijuma varira tokom menstrualnog ciklusa. Praćenje debljine endometrijuma u studijama Faze III pokazalo je da oko 3-5% pacijentkinja ima debljinu endometrijuma >16mm na skriningu, a kod oko 10-15% pacijentkinja zabeleženo je zadebljanje endometrijuma >16mm nakon 3 meseca lečenja lekom Esmya.

Ovo zadebljanje je asimptomatsko i nestaje nakon prestanka lečenja i pojave menstruacije.

Tabela 1 Debljina endometrijuma >16mm
(Podaci iz dve studije Faza III, PEARL I i II)

	Placebo	Esmya® 5mg	Esmya® 5mg	GnRH-Agonist
Skrining	0	1,1%	5,2%	4,0%
Nedelja 13 (kraj lečenja)	2,1%	10,5%	11,3%	1,0%
Nedelja 17 *	/	/	5,2%	5,1%
Nedelja 26 *	0	5,0%	4,1%	4,1%
Nedelja 38 *	3,3%	3,3%	5,5%	4,1%

*Podaci za Nedelju 17, 26 i 38 obuhvataju samo pacijentkinje koje nisu podvrgnute histerektomiji ili hirurškom uklanjanju endometrijuma

Kod pacijentkinja kod kojih je debljina endometrijuma >16mm u Nedelji 13 (kraj lečenja), primećene su karakteristike PAEC u 90% slučajeva (Esmya® 5mg).

S obzirom da zadebljanje endometrijuma izazvano lekom Esmya® nestaje nakon prestanka lečenja i pojave menstruacije, ne treba ga ispitivati osim ukoliko ono i dalje ostane nakon prestanka lečenja i pojave menstruacije.

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 GynecolPathol 2012;31(6):556-69.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

4. PROGRAM ZA PRAĆENJE ZADEBLJANJA ENDOMETRIJUMA

Nije potrebna redovna procena debljine endometrijuma kod pacijentkinja koje su podvrgnute lečenju lekom Esmya®, pošto uvećanje debljine nestaje nakon prestanka lečenja i pojave menstruacije i nije u vezi ni sa kakvim kliničkim problemom.

Ako se radi ultrazvuk tokom ili nakon lečenja lekom Esmya® (npr. radi procene zapremine fibroida) preporučeno je sledeće postupanje sa pacijentkinjom:

4.1 Ukoliko je debljina endometrijuma >16mm tokom lečenja lekom Esmya®:

Kada je debljina endometrijuma >16mm tokom lečenja lekom Esmya®, nema razloga za prekidanje lečenja i lečenje se može nastaviti do 3 meseca (ukupno trajanje lečenja).

4.2 Ukoliko je debljina endometrijuma >16mm na kraju lečenja lekom Esmya®:

Ako na kraju lečenja neka pacijentkinja ima debljinu endometrijuma >16mm, verovatno je to u vezi sa PAEC. Nije potrebna trenutna reakcija, pošto zadebljanje nestaje nakon prestanka lečenja i pojave menstruacije. Ukoliko zadebljanje endometrijuma i dalje premašuje 16mm nakon 3 meseca od prestanka lečenja lekom Esmya® i povratka menstruacije, trebalo bi primeniti standardnu proceduru ispitivanja zadebljanja endometrijuma kod žena u predmenopauzi da bi se isključilo postojanje stanja koja mogu dovesti do toga.

5. DODATNE INFORMACIJE

Rasprostranjenost jednostavne hiperplazije kod populacije koja je podobna za lečenje ulipristal- acetatom je mala, ali nije zanemarljiva. Kod žena starosti od 17 do 50 godina koje imaju abnormalno krvarenje iz materice, procenjuje se da je hiperplazija endometrijuma prisutna između 4,3% i 6,7%.^{3 5} U ovim publikacijama jednostavna hiperplazija je primećena kod 2,0% do 2,3%, kompleksna hiperplazija kod 2,3% i 2,9%, a atipična hiperplazija kod 0,03% do 1,3%.

Postoje dobro utvrđeni kriterijumi za razlikovanje PAEC, hiperplazije i adenokarcinoma:

- Kod hiperplazije uvećane žlezde su obložene epitelom koji je stratifikovan i deblji od normalnog, sa čestim mitotičkim figurama, koji liče na pojave koje nastaju u srednjoj do kasnoj proliferativnoj fazi;

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.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

- Kod PAEC žlezde su takođe distenirane i obložene neaktivnim epitelom koji je tanji od onog u normalnoj proliferativnoj fazi i koji često deluje da je poravnat i atrofičan;
- Kod adenokarcinoma endometrijuma histologija se veoma razlikuje od PAEC. Maligne žlezde su nagomilane i mogu srasti bez strome. Postoji kompleksnost u arhitekturi žlezde, koja je često sitasta, ali uvećanje žlezda je retko. Uvećane epitelne ćelije pokazuju česte atipične mitotičke figure i okrugle nukleuse sa nagomilanim hromatinom i uočljivim jedarcima.

Patolozi su pomoću Vodiča za patologe sličnih ovome predočene histološke razlike između PAEC, slobodnog dejstva estrogena i hiperplazije endometrijuma da bi im bila olakšana odgovarajuća histopatološka procena endometrijuma.