

# **Vodič za liječnike za pravilno propisivanje i sigurnu primjenu lijeka Esmya (ulipristalacetat)**

**Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Esmya u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.**

**Bez promidžbenog sadržaja.**

**Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka Esmya. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).**

**Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.**

## SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Ulipristalacetat je indiciran za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena koje nisu u menopauzi, kada embolizacija fibroida maternice i/ili kirurško liječenje nisu prikladni ili nisu bili uspješni.
- Liječenje se sastoji od jedne tablete od 5 mg koja se uzima kroz usta jednom dnevno za cikluse liječenja u trajanju do najviše 3 mjeseca. Liječenje treba početi tek kada nastupi menstruacija: prvi ciklus liječenja treba početi tijekom prvog tjedna menstruacije, a ponovne cikluse liječenja treba početi najranije tijekom prvog tjedna druge menstruacije koja nastupi nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja. Liječnik bolesnicu mora upozoriti na potrebu razdoblja bez liječenja. Ponovljeno intermitentno liječenje ispitivano je u trajanju do 4 intermitentna ciklusa.
- Isključite mogućnost trudnoće i dojenja prije propisivanja lijeka Esmya.
- Primjena lijeka Esmya je kontraindicirana u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, trudnoće i dojenja, genitalnih krvarenja nepoznate etiologije ili zbog uzroka različitih od fibroida maternice; karcinoma maternice, cerviksa, jajnika ili dojke te podležećeg poremećaja jetre.
- Bolesnice treba obavijestiti o tome da liječenje lijekom Esmya obično dovodi do značajnog smanjenja gubitka krvi tijekom menstruacije ili amenoreje unutar prvih 10 dana liječenja. Ako prekomjerno krvarenje potraje, bolesnice trebaju obavijestiti svog liječnika. Ako se tijekom ponovljenog intermitentnog liječenja, nakon početnog smanjenja krvarenja ili amenoreje, dogodi promijenjeni perzistentni ili neočekivani obrazac krvarenja, kao što je intermenstrualno krvarenje, treba provesti pretrage koje uključuju biopsiju endometrija kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi, uključujući malignu bolest endometrija.
- Menstruacija će se općenito ponovno pojaviti unutar 4 tjedna nakon završetka pojedinog ciklusa liječenja.
- Esmya može uzrokovati prolazno i reverzibilno zadebljanje endometrija.

Liječenje lijekom Esmya može se nastaviti tijekom najviše 3 mjeseca.

- Zadebljanje endometrija obično nestaje nakon povratka menstruacije tijekom razdoblja bez liječenja ili unutar 3 mjeseca nakon završetka ciklusa liječenja. U slučaju ponovljenog intermitentnog liječenja, preporučuje se periodično praćenje endometrija što uključuje godišnji ultrazvučni pregled nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja. Ako se primijeti zadebljanje endometrija, koje perzistira nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja ili dulje od 3 mjeseca nakon završetka ciklusa liječenja, i/ili ako se opazi promijenjeni uzorak krvarenja, potrebno je provesti pretrage uključujući biopsiju endometrija, kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi, uključujući malignu bolest endometrija.

- Ulipristalacetat uzrokuje reverzibilne promjene endometrija (promjene endometrija povezane s primjenom modulatora progesteronskih receptora“ (PAEC)) u otprilike 60% bolesnica.
- Kada šalžete bioptate histerektomije ili endometrija za histološku procjenu, važno je obavijestiti patologa da je bolesnica liječena lijekom Esmya.
- Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi oštećenja i zatajenja jetre. Zbog mnogih drugih čimbenika, nije moguće uspostaviti čvrstu uzročno-posljedičnu vezu između ozbiljnih oštećenja jetre i primjene lijeka Esmya. Prije početka liječenja potrebno je napraviti testove jetrene funkcije. Liječenje se ne smije započeti ako transaminaze (alanin transaminaza (ALT) ili aspartat aminotransferaza (AST)) premašuju dvostruku vrijednost gornje granice normale (GGN) (izolirano ili u kombinaciji s bilirubinom  $>2 \times$  GGN).
- Tijekom prva 2 ciklusa liječenja testovi jetrene funkcije se moraju provoditi jednom mjesečno. Za daljnje cikluse liječenja testovi jetrene funkcije se moraju napraviti jednom prije svakog novog ciklusa liječenja i kad je klinički indicirano.
- Ako bolesnica tijekom liječenja pokaže znakove ili simptome koji odgovaraju oštećenju jetre (umor, astenija, mučnina, povraćanje, bol u desnom hipohondriju, anoreksija, žutica itd.), liječenje je potrebno prekinuti, odmah pregledati bolesnicu i obaviti testove jetrene funkcije.
- Bolesnice čije razine transaminaza (ALT ili AST) tijekom liječenja premašuju trostruku vrijednost gornje granice normale moraju prestati uzimati lijek te ih treba pomno pratiti. Osim toga testove jetrene funkcije treba provesti 2 do 4 tjedna nakon prestanka svakog ciklusa liječenja.

## Sadržaj

1	UVOD .....	4
2	KLJUČNE INFORMACIJE O TERAPIJSKOJ INDIKACIJI I DOZIRANJU LIJEKA ESMYA.....	4
3	POJAVA ZADEBLJANJA ENDOMETRIJA I SPECIFIČNE HISTOLOŠKE PROMJENE ENDOMETRIJA (PAEC) .....	5
4	RASPORED ZA KONTROLIRANJE ZADEBLJANJA ENDOMETRIJA .....	7
5	POJAVA OŠTEĆENJA JETRE.....	8

## 1. UVOD

Ovaj vodič za liječnike omogućit će Vam da saznate ključne informacije o liječenju ovim lijekom i načinu postupanja kod pojave specifičnih učinaka lijeka: zadebljanja endometrija i specifičnih histoloških promjena u kliničkoj praksi. Dodatno, namjera je također opisati praćenje jetrene funkcije i postupanje u slučaju potencijalnog oštećenja jetre.

## 2. KLJUČNE INFORMACIJE O TERAPIJSKOJ INDIKACIJI I DOZIRANJU LIJEKA ESMYA

Ulipristalacetat pripada klasi modulatora progesteronskih receptora (PRMs), također poznatih i kao selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRMs) koji se odlikuju agonističkim/antagonističkim aktivnostima utemeljenim na ciljnom tkivu i izostanku ili prisutnosti progesterona<sup>1</sup>.

Ulipristalacetat je indiciran za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena koje nisu u menopauzi, kada embolizacija fibroida maternice i/ili kirurško liječenje nisu prikladni ili nisu bili uspješni..

Liječenje se sastoji od jedne tablete od 5 mg koja se uzima kroz usta jednom dnevno za cikluse liječenja u trajanju do najviše 3 mjeseca. Liječenje treba početi tek kada nastupi menstruacija: prvi ciklus liječenja treba početi tijekom prvog tjedna menstruacije, a ponovne cikluse liječenje treba početi najranije tijekom prvog tjedna druge menstruacije koja nastupi nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja. Liječnik bolesnicu mora upozoriti na potrebu razdoblja bez liječenja. Ponovljeno intermitentno liječenje ispitivano je u trajanju do 4 intermitentna ciklusa, dok ispitivanja do 8 intermitentnih ciklusa sadrže ograničene podatke o sigurnosti.

Isključite mogućnost trudnoće i dojenja prije propisivanja lijeka Esmya.

Primjena lijeka Esmya je kontraindicirana u slučajevima genitalnog krvarenja nepoznatog uzroka koje nije povezano s miomom maternice te u slučajevima karcinoma maternice, vrata maternice, jajnika i dojke.

Bolesnice treba obavijestiti o tome da liječenje lijekom Esmya obično dovodi do značajnog smanjenja gubitka krvi tijekom menstruacije ili amenoreje unutar prvih 10 dana liječenja. Ako prekomjerno krvarenje potraje, bolesnice trebaju obavijestiti svog liječnika. Menstruacija će se općenito ponovno pojaviti unutar 4 tjedna nakon završetka ciklusa liječenja.

Lijek Esmya iskazuje specifično farmakodinamičko djelovanje na endometriju. Mogu se pojaviti povećano zadebljanje i reverzibilne histološke promjene endometrija. Ako se to dogodi, liječenje lijekom Esmya može se nastaviti tijekom najviše 3 mjeseca. Zadebljanje endometrija u pravilu nestane nakon što se liječenje zaustavi te ponovno uspostavi menstruacija, ali ako potraje nakon ovog vremena, potrebno ga je ispitati u skladu s uobičajenom praksom.

### **Važno je napomenuti:**

**Svaki ciklus liječenja ne smije trajati dulje od 3 mjeseca jer je rizik od neželjenog utjecaja na endometriju nepoznat ako se liječenje nastavi.**

---

<sup>1</sup> 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.

**Primjena lijeka Esmya je kontraindicirana tijekom trudnoće, dojenja, krvarenja iz rodnice nepoznate etiologije ili iz razloga koji nisu fibroidi maternice te karcinom maternice, cerviksa, jajnika ili dojke.**

### **3. POJAVA ZADEBLJANJA ENDOMETRIJA I SPECIFIČNE HISTOLOŠKE PROMJENE ENDOMETRIJA (PAEC)**

Tijekom liječenja lijekom Esmya može doći do povećanja zadebljanja endometrija te se mogu uočiti promjene u histologiji endometrija koje su reverzibilne nakon prestanka liječenja. Histološke promjene označene su kao “promjene endometrija povezane s modulatorima progesteronskih receptora” ili PAEC.

#### **Promjene endometrija povezane s modulatorima progesteronskih receptora (PAEC)**

PAEC je histološka osobina karakteristična po neaktivnom i slabo proliferirajućem epitelu povezana s asimetrijom stromalnog i epitelnog rasta koji rezultira upadljivo cistično proširenim žlijezdama s primjesom estrogenskih (mitotički) i progesteronskih (sekretorni) epitelnih utjecaja. Takav je obrazac uočen u otprilike 60% bolesnica liječenih lijekom Esmya tijekom 3 mjeseca.

Ove promjene se ne smiju zamijeniti s hiperplazijom endometrija<sup>2</sup> !

Pojavnost stvarne jednostavne hiperplazije u populaciji koja je pogodna za liječenje ulipristalacetatom je mala, ali ne i zanemariva. U žena starosne dobi između 17 i 50 godina u kojih postoji nenormalno maternično krvarenje procjenjuje se da je hiperplazija endometrija prisutna između 4,3% i 6,7%<sup>3,4</sup>, i to pojavnost jednostavne hiperplazije je zabilježena između 2,0% i 2,3%, složene hiperplazije između 2,3% i 2,9%, a atipične hiperplazije između 0,03% i 1,3%.

Prema Williams et al., ključne osobine po kojima se PAEC razlikuje od proliferativnog endometrija ili hiperplazije su:

- a. mala mitotična aktivnost
- b. abortivne subnuklearne vakuole
- c. apoptoza;
- d. izostanak stromalne razgradnje i zbijenost žlijezda.

Uočeno je da su te promjene reverzibilne kada se zaustavi liječenje ulipristalacetatom i nakon ponovne uspostave menstrualnog ciklusa<sup>3</sup>.

Postoje dobro utvrđeni kriteriji za razlikovanje PAEC-a, hiperplazije i adenokarcinoma:

- u hiperplaziji proširene žlijezde su obložene epitelom koji je stratificiran i deblji od normalnog, često s mitotičkim izgledom koji podsjeća na izgled središnje do kasne proliferativne faze.

---

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

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.

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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.

- u PAEC-u, žlijezde su također raširene, ali su obložene neaktivnim epitelom koji je tanji od onog u normalnoj proliferativnoj fazi i često izgleda spljošteno i atrofično.
- u slučaju adenokarcinoma endometrija histologija je vrlo različita od PAEC-a. Zloćudne žlijezde su zbijene i mogu biti konfluentne bez upletenih stroma. Prisutna je složenost strukture žlijezda, često sitastog izgleda, ali proširenje žlijezda se rijetko pojavljuje. Uvećane epitelne stanice imaju često atipični mitotički izgled i zaobljene jezgre sa zbijenim kromatinom i upadljivim nukleolima.

Patolozi su obaviješteni, u Vodiču za patologe koji je sličan ovome, o histološkim razlikama između PAEC-a, neometanog estrogenskog utjecaja i hiperplazije endometrija kako bi im se olakšala odgovarajuća histopatološka procjena endometrija.

**Kada šaljete bioptate histerektomije ili endometrija za histološku procjenu, važno je obavijestiti patologa da je bolesnica liječena lijekom Esmya.**

### Zadebljanje endometrija

U žena u predmenopauzi zadebljanje endometrija varira kroz menstrualni ciklus. Praćenje zadebljanja endometrija u ispitivanju faze III pokazalo je da oko 3-5% bolesnica ima zadebljanje endometrija > 16 mm pri probiru, oko 10-15% bolesnica koje su liječene lijekom Esmya ima zadebljanje endometrija > 16 mm 3 mjeseca nakon liječenja.

Ovo zadebljanje je asimptomatično i nestaje nakon što se liječenje zaustavi te ponovno uspostavi menstruacija.

### Podaci iz dva ispitivanja faze III, PEARL I i II

#### Zadebljanje endometrija > 16 mm

	Lume	Esmya 5 mg	Esmya 5 mg	GnRH-agonisti
Probir	0	1,1%	5,2%	4,0%
13. tjedan (kraj liječenja)	2,1%	10,5%	11,3%	1,0%
17. tjedan*	/	/	5,2%	5,1%
26. tjedan*	0	5,0%	4,1%	4,1%
38. tjedan*	3,3%	3,3%	5,5%	4,1%

\* Podaci za 17., 26. i 38. tjedan mogu uključivati samo ispitanice koje se nisu podvrgnule histerektomiji ili odstranjivanju endometrija

U ispitanica sa zadebljanjem endometrija > 16 mm u 13. tjednu (kraj liječenja), osobine PAEC-a su uočene u 90% bolesnica (Esmya 5 mg).

**Ako se uzme u obzir da zadebljanje endometrija prouzročeno lijekom Esmya nestaje nakon ponovne uspostave menstruacije tijekom razdoblja bez liječenja ili nakon 3 mjeseca od završetka ciklusa liječenja, nije ga potrebno ispitivati, osim ako potraje nakon ponovne uspostave menstruacije tijekom razdoblja bez liječenja ili nakon 3 mjeseca od završetka ciklusa liječenja. U slučaju ponovljenog intermitentnog liječenja, preporučuje se periodično praćenje endometrija što uključuje godišnji ultrazvučni pregled nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja. Ako se primijeti zadebljanje endometrija, koje perzistira nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja ili dulje od 3 mjeseca nakon završetka ciklusa liječenja, i/ili ako se opazi promijenjeni uzorak krvarenja, potrebno je provesti pretrage uključujući biopsiju endometrija, kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi, uključujući malignu bolest endometrija.**

#### **4. RASPORED ZA KONTROLIRANJE ZADEBLJANJA ENDOMETRIJA**

Zadebljanje nestaje nakon prestanka liječenja i ponovne uspostave menstrualnog ciklusa. U slučaju ponovljenog intermitentnog liječenja, preporučuje se periodično praćenje endometrija što uključuje godišnji ultrazvučni pregled nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja. Ako se primijeti zadebljanje endometrija, koje perzistira nakon ponovne pojave menstrualnog krvarenja tijekom razdoblja bez liječenja ili dulje od 3 mjeseca nakon završetka ciklusa liječenja, i/ili ako se opazi promijenjeni uzorak krvarenja, potrebno je provesti pretrage uključujući biopsiju endometrija, kako bi se isključilo postojanje neke druge bolesti u podlozi, uključujući malignu bolest endometrija.

Ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom Esmya (npr. za procjenu volumena mioma) provodi ultrazvučni pregled, preporučeni nadzor bolesnice obuhvaća sljedeće:

##### **Ako je zadebljanje endometrija > 16 mm tijekom liječenja lijekom Esmya:**

Ako je uočeno zadebljanje endometrija > 16 mm tijekom liječenja lijekom Esmya, nema razloga za prekid i svaki ciklus liječenja može se nastaviti u trajanju do najviše 3 mjeseca.

##### **Ako je zadebljanje endometrija > 16 mm na kraju liječenja lijekom Esmya:**

Na kraju liječenja, ako je kod bolesnice prisutno zadebljanje endometrija > 16 mm, postoji vjerojatnoća da je to zadebljanje povezano s PAEC. Nije potreban nikakav hitni postupak jer će to zadebljanje nestati nakon ponovne uspostave menstruacije tijekom razdoblja bez liječenja ili nakon prestanka liječenja i ponovne uspostave menstruacije.

Ako zadebljanje endometrija i dalje premašuje 16 mm nakon ponovne uspostave menstruacije tijekom razdoblja bez liječenja ili 3 mjeseca nakon prekida liječenja lijekom Esmya te nakon ponovne uspostave menstruacije, potrebno je provesti pretrage uključujući biopsiju endometrija kako bi se isključilo postojanje nekih drugih, već postojećih bolesti uključujući malignu bolest endometrija.



## **5. POJAVA OŠTEĆENJA JETRE**

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre i zatajenja jetrene funkcije, od kojih su neki zahtijevali transplantaciju jetre.

Zbog mnogih drugih čimbenika uzroka, čvrsta uzročno-posljedična veza između ozbiljnih oštećenja jetre i lijeka Esmya nije uspostavljena.

Međutim, kako bi se dodatno osigurala sigurnost bolesnica, podležeći poremećaj jetre sada je kontraindikacija za liječenje lijekom Esmya. Nadalje, prije početka liječenja potrebno je napraviti testove jetrene funkcije. Liječenje se ne smije započeti ako transaminaze (alanin transaminaza (ALT) ili aspartat aminotransferaza (AST)) premašuju dvostruku vrijednost gornje granice normale (GGN) (izolirano ili u kombinaciji s bilirubinom  $>2 \times$  GGN).

Tijekom prvih 2 ciklusa liječenja testovi jetrene funkcije se moraju provoditi jednom mjesečno. Za daljnje cikluse liječenja testovi jetrene funkcije se moraju napraviti jednom prije svakog novog ciklusa liječenja i kad je klinički indicirano.

Ako bolesnica tijekom liječenja pokaže znakove ili simptome koji odgovaraju oštećenju jetre (umor, astenija, mučnina, povraćanje, bol u desnom hipohondriju, anoreksija, žutica itd.), liječenje je potrebno prekinuti, odmah pregledati bolesnicu i obaviti testove jetrene funkcije. Bolesnice čije razine transaminaza (ALT ili AST) tijekom liječenja premašuju trostruku vrijednost gornje granice normale moraju prestati uzimati lijek te ih treba pomno pratiti.

Uz to, testove jetrene funkcije treba provesti 2 do 4 tjedna nakon prestanka liječenja.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

**Za ostale informacije ili ukoliko su Vam potrebne dodatne kopije papirnatih materijala možete se obratiti na:**

Gedeon Richter Croatia d.o.o.

Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, Hrvatska

Tel: + 385 (1) 5625 728

E-mail: [drugsafety.hr@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.hr@gedeonrichter.eu)

[medinfo.hr@gedeonrichter.eu](mailto:medinfo.hr@gedeonrichter.eu)

