



## ESMYA<sup>®</sup> (ulipristal-acetát) Doporučení pro lékaře předepisující přípravek Esmya<sup>®</sup>

### UPOZORNĚNÍ PRO VŠECHNY GYNEKOLOGY

Přípravek Esmya<sup>®</sup> (ulipristal-acetát) je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen, které nejsou v menopauze a u kterých embolizace děložních myomů a/nebo chirurgická léčba nejsou vhodné nebo selhaly.

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. Popisuje také postup sledování jaterních funkcí a následné řešení jakéhokoli možného jaterního poškození. SmPC 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  
Tel: +420 261 141 200  
Lékařský informační servis: +420 261 141 215  
E-mail: [info@richtergedeon.cz](mailto:info@richtergedeon.cz)

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

**Route de Frontenex 41A,  
1207 Genève, Switzerland  
Email: [medinfo@richter.hu](mailto:medinfo@richter.hu)**

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## OBSAH

1. ÚVOD.....	3
2. KLÍČOVÉ INFORMACE O TERAPEUTICKÝCH INDIKACÍCH A ZPŮSOBU PODÁNÍ.....	3
3. VÝSKYT ZTLUŠTĚNÍ ENDOMETRIA A SPECIFICKÉ HISTOLOGICKÉ ZMĚNY ENDOMETRIA (PAEC).....	3
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.....	5
6. VÝSKYT JATERNÍHO POŠKOZENÍ.....	5
7. REFERENCE.....	6
8. SOUHRN.....	7

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## 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,
- popsání schématu sledování jaterních funkcí.

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

Ulipristal-acetát je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen, které nejsou v menopauze a u kterých embolizace děložních myomů a/nebo chirurgická léčba nejsou vhodné nebo selhaly.

Během léčby se užívá jedna 5mg tableta jedenkrát denně perorálně po dobu léčebného cyklu, který trvá až 3 měsíce. Léčba má být zahájena pouze s nástupem menstruace: první léčebný cyklus má začít během prvního týdne menstruace. Opakované léčebné cykly mají začít nejdříve během prvního týdne druhého menstruačního krvácení po dokončení předchozího léčebného cyklu. Ošetřující lékař pacientce vysvětlí nutnost dodržení přestávky mezi léčebnými cykly. Opakovaná intermitentní léčba byla studována až ve 4 oddělených léčebných cyklech. Ze studií jsou dostupné omezené údaje ohledně bezpečnosti až v 8 oddělených léčebných cyklech.

### **Je důležité si zapamatovat:**

**Použití přípravku Esmya® je během těhotenství a kojení kontraindikováno, proto před zahájením léčby přípravkem Esmya® musí být vyloučena možnost těhotenství nebo ukončeno kojení. Pokud je před začátkem nového cyklu podezření na těhotenství, je třeba provést těhotenský test.**

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

Přípravek Esmya® má specifický, přímý účinek na endometrium. Během léčby přípravkem Esmya® se může objevit ztlustění endometria. Navíc byly u pacientek léčených přípravkem Esmya® 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).

**Jeden léčebný cyklus nesmí přesáhnout 3 měsíce, protože není známé riziko nežádoucího vlivu na endometrium při pokračování léčby.**

## **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 % patientek léčených přípravkem Esmya® 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®.**

### **3.1.2. Endometriální ztlustění**

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

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

	Placebo	Esmya® 5mg	Esmya® 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 % patientek (Esmya® 5mg).

**Vzhledem k tomu, že ztlustění endometria navozené přípravkem Esmya® obvykle vymizí po obnovení menstruace v období bez léčby nebo během 3 měsíců po ukončení léčebných cyklů, není třeba ztlustění vyšetřovat, pokud po tomto období nepřetrvává. V případě opakované intermitentní léčby se doporučuje pravidelné monitorování endometria. To zahrnuje každoroční vyšetření ultrazvukem po obnovení menstruace během období bez léčby. Pokud je zaznamenáno ztlustění endometria, které po obnovení menstruačního cyklu během období bez léčby nebo 3 měsíce po ukončení léčebných cyklů přetrvává, anebo je zaznamenána změna charakteru krvácení, je třeba provést vyšetření zahrnující biopsii endometria, aby se vyloučily jiné příčiny tohoto stavu včetně malignity endometria.**

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## 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 ztluštění nemá klinický význam.

Pokud je během léčby 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 každý cyklus může pokračovat po dobu až 3 měsíců.

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

Pokud je během léčby tloušťka endometria pacientky >16 mm, je pravděpodobné, že je to kvůli PAEC. Není nutná žádná intervence, protože toto ztluštění vymizí po obnovení menstruace během doby bez léčby nebo po obnovení menstruace po ukončení léčebných cyklů. Pokud tloušťka endometria >16 mm přetrvává i po obnovení menstruace během období bez léčby nebo po ukončení léčby přípravkem Esmya<sup>®</sup> a po obnovení menstruace, musí být zajištěna standardní vyšetření ztluštění 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 jádérky.

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. VÝSKYT JATERNÍHO POŠKOZENÍ

Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy selhání jater. Malý počet z těchto případů si vyžádal transplantaci jater. Frekvence jaterního selhání a rizikové faktory u pacientek nejsou známy. Ačkoliv s ohledem na mnoho dalších působících faktorů přetrvávají nejasnosti ohledně kauzální souvislosti mezi přípravkem Esmya<sup>®</sup> a závažným poškozením jater, bylo z bezpečnostních důvodů rozhodnuto o omezení v indikaci, nové kontraindikaci (již existující porucha jater) a následujících opatřeních:

Nyní je třeba před zahájením léčby a každého nového léčebného cyklu provést funkční jaterní testy. Pokud hladiny aminotransferáz (alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST)) přesáhnou 2x ULN (horní limit normy) (samostatný výskyt nebo v kombinaci s hladinou bilirubinu > 2x ULN), není možné zahájit léčbu.

V průběhu léčby se po dobu prvních 2 léčebných cyklů jaterní testy provádějí jednou měsíčně. V dalších léčebných cyklech se funkce jater kontroluje znovu před každým novým léčebným cyklem a také tehdy, je-li to klinicky indikováno.

Pokud pacientka během léčby vykazuje známky nebo příznaky odpovídající jaternímu poškození (únava, astenie, nauzea, zvracení, bolest v pravém hypochondriu, anorexie, ikterus), má být léčba zastavena, pacientka má být okamžitě vyšetřena a mají být provedeny funkční jaterní testy.

Pacientky, u kterých dojde během léčby ke zvýšení hodnot aminotransferáz (ALT nebo AST) na více než trojnásobek horní hranice normy, mají ukončit léčbu a mají být pečlivě sledovány.

Navíc se jaterní testy se také provádějí po 2–4 týdnech od ukončení každého léčebného cyklu.

Ošetřující lékaři by měli společně s pacientkou zhodnotit rizika a přínosy všech dostupných způsobů léčby, aby pacientka mohla učinit informované rozhodnutí na základě medicíny založené na důkazech.

## 7. REFERENCE

<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.

<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.

<sup>3</sup> 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>4</sup> Data on file, Preglem SA

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</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.

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## 8. SOUHRN

- Ulipristal-acetát je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen, které nejsou v menopauze a u kterých embolizace děložních myomů a/nebo chirurgická léčba nejsou vhodné nebo selhaly.
- Během léčby se užívá jedna 5mg tableta jedenkrát denně perorálně po dobu léčebného cyklu, který trvá až 3 měsíce. Léčba má být zahájena pouze s nástupem menstruace: První léčebný cyklus má začít během prvního týdne menstruace. Opakované léčebné cykly mají začít nejdříve během prvního týdne druhého menstruačního krvácení po dokončení předchozího léčebného cyklu. Ošetřující lékař pacientce vysvětlí nutnost dodržení přestávky mezi léčebnými cykly. Opakovaná intermitentní léčba byla studována až ve 4 oddělených léčebných cyklech.
- Před předepsáním přípravku Esmya® je třeba vyloučit těhotenství nebo ukončit kojení.
- Přípravek Esmya® je kontraindikovaný v následujících případech: hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těhotenství a kojení, genitální krvácení neznámého původu nebo z jiného důvodu, než jsou děložní myomy; rakovina dělohy, děložního hrdla, vaječníků nebo prsů, již existující porucha jater.
- 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. Pokud během opakované intermitentní léčby dojde po počátečním zeslabení krvácení nebo amenorhee ke změně charakteru krvácení (přetrvávající změněné nebo neočekávané krvácení, jako je intermenstruační krvácení), mají být vyloučeny vyšetřením endometria (včetně biopsie endometria) jiné příčiny tohoto stavu, včetně malignity endometria.
- Menstruační krvácení se obvykle obnoví do 4 týdnů od ukončení každého léčebného cyklu.
- Přípravek Esmya® může navodit během léčby přechodné a reverzibilní zvýšení tloušťky (ztluštění) endometria.
- Ztlustění endometria obvykle vymizí po obnovení menstruace v období bez léčby nebo během 3 měsíců po ukončení léčebných cyklů. V případě opakované intermitentní léčby se doporučuje pravidelné monitorování endometria. To zahrnuje každoroční vyšetření ultrazvukem po obnovení menstruace během období bez léčby. Pokud je zaznamenáno ztlustění endometria, které po obnovení menstruačního cyklu během období bez léčby nebo 3 měsíce po ukončení léčebných cyklů přetrvává, anebo je zaznamenána změna charakteru krvácení, je třeba provést vyšetření zahrnující biopsii endometria, aby se vyloučily jiné příčiny tohoto stavu včetně malignity endometria.
- 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®.
- Před zahájením léčby a každého nového léčebného cyklu je třeba provést funkční jaterní testy. Pokud hladiny aminotransferáz (alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

(AST)) přesáhnou 2x ULN (samostatný výskyt nebo v kombinaci s hladinou bilirubinu > 2x ULN), není možné zahájit léčbu.

- V průběhu léčby se po dobu prvních 2 léčebných cyklů jaterní testy provádějí jednou měsíčně. V dalších léčebných cyklech se funkce jater kontroluje znovu před každým novým léčebným cyklem a také tehdy, je-li to klinicky indikováno.
- Pokud pacientka během léčby vykazuje známky nebo příznaky odpovídající jaternímu poškození (únava, astenie, nauzea, zvracení, bolest v pravém hypochondriu, anorexie, ikterus), má být léčba zastavena, pacientka má být okamžitě vyšetřena a mají být provedeny funkční jaterní testy.
- Pacientky, u kterých dojde během léčby ke zvýšení hodnot aminotransferáz (ALT nebo AST) na více než trojnásobek horní hranice normy, mají ukončit léčbu a mají být pečlivě sledovány.
- Navíc se jaterní testy také provádějí po 2–4 týdnech od ukončení každého léčebného cyklu.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).