

**ESMYA® (ulipristal acetat):**  
**Ghidul medicului prescriptor**

**Rezumat**

- Ulipristal acetat este indicat pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte care nu au ajuns la menopauză, atunci când embolizarea fibromului uterin și/sau opțiunile de tratament chirurgical nu sunt adecvate sau au eșuat.
- Tratamentul constă într-un singur comprimat de 5 mg care se administrează oral, o dată pe zi în cicluri de tratament de până la 3 luni fiecare. Tratamentele trebuie inițiate doar în momentul apariției menstruației: Primul ciclu de tratament trebuie să înceapă în timpul primei săptămâni de menstruație. Ciclurile de repetare a tratamentului trebuie inițiate, cel mai devreme, în timpul primei săptămâni a celei de-a doua menstruații de după încheierea ciclului de tratament anterior. Medicul curant trebuie să explice pacientei cerința privind intervalele fără tratament. Tratamentul intermitent repetat a fost studiat timp de până la 4 cicluri de tratament intermitente.
- Excludeți sarcina și alăptarea înainte de a prescrie Esmya®
- Utilizarea Esmya® este contraindicată în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, sarcina și alăptarea, hemoragie genitală de etiologie necunoscută sau din alte cauze decât fibroamele uterine, cancer uterin, cervical, ovarian sau mamar sau în caz de tulburare hepatică preexistentă.
- Pacienta trebuie informată că tratamentul cu Esmya® conduce, de obicei, la o reducere semnificativă sau poate chiar opri sângerarea menstruală (ciclul) în primele 10 zile de tratament. Cu toate acestea, dacă vor fi în continuare sângerări excesive, pacientul trebuie să informeze medicul. Dacă, în timpul tratamentului intermitent repetat, după reducerea inițială a sângerării sau amenoree, apare un tipar modificat persistent sau neașteptat al hemoragiilor, cum ar fi sângerări intermenstruale, trebuie efectuate investigații ale endometrului, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.
- Ciclurile menstruale revin, în general, în decurs de 4 săptămâni de la sfârșitul fiecărui ciclu de tratament.
- Esmya® poate provoca o creștere tranzitorie și reversibilă a grosimii endometrului sub tratament.
- Tratamentul cu Esmya® poate fi continuat timp de până la 3 luni.
- Îngroșarea endometrială dispare de obicei după revenirea menstruației în timpul perioadelor în afara tratamentului sau în termen de 3 luni de la întreruperea cursurilor de tratament. În cazul tratamentului intermitent repetat, se recomandă monitorizarea periodică a endometrului. Aceasta include efectuarea unei ecografii anuale după reluarea menstruației în perioada fără tratament. Dacă se observă îngroșare endometrială care persistă după revenirea menstruației în perioadele fără tratament sau mai mult de 3 luni de la sfârșitul ciclurilor de tratament și/sau se observă un caracter modificat al hemoragiilor,

trebuie efectuate investigații, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.

- Esmya® determină modificări reversibile ale endometrului (numite modificări endometriale asociate PRM, PAEC) la aproximativ 60% dintre paciente.

În cazul examinării histologice a biopsatului din endometriu sau din cadrul histerectomiei, trebuie informat medicul histolog că pacienta a primit ulipristal acetat.

- În timpul experienței ulterioare punerii pe piață au fost raportate cazuri sporadice de leziuni hepatice și insuficiență hepatică. Datorită multor alți factori de confuzie, legătura dintre tratamentul cu Esmya® și leziunile hepatice grave nu au putut fi stabilite ferm. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de a începe tratamentul.
- Tratamentul nu trebuie inițiat dacă valorile transaminazelor (alanin-transaminazei (ALT) sau aspartat-aminotransferazei (AST)) depășesc 2 x LSVN (izolat sau în combinație cu bilirubinemie >2 x LSVN).
- În timpul tratamentului funcția hepatică trebuie monitorizată lunar pe parcursul primelor 2 cicluri de tratament. Pentru cursuri ulterioare de tratament, funcția hepatică trebuie testată înainte de fiecare curs nou de tratament și în cazul în care acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.
- În cazul în care o pacientă prezintă semne sau simptome asociate cu leziunile hepatice (oboseală, astenie, greață, vărsături, durere hipocondrială dreaptă, anorexie, icter) pe parcursul tratamentului, acesta trebuie oprit, pacienta trebuie supusă imediat unor investigații și trebuie efectuate teste ale funcției hepatice.
- Pacientele care dezvoltă niveluri de transaminaze (ALT sau AST) > de 3 ori decât limita superioară a normei în timpul tratamentului trebuie să sisteze tratamentul și să fie monitorizate îndeaproape.
- În mod suplimentar, trebuie efectuate teste hepatice în decursul a 2-4 săptămâni de la încetarea fiecărei cure de tratament.

### **Notificare pentru toți ginecologii**

Ulipristal acetat aparține clasei modulatorilor receptorilor de progesteron (PRM), cunoscuți și sub denumirea de modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron (SPRM) și are o acțiune farmacodinamică specifică asupra endometrului. Pot apărea creșteri ale grosimii și modificări histologice reversibile ale endometrului. Acest Ghid al medicului ginecolog este destinat să descrie aceste modificări și să propună un program pentru gestionarea creșterii endometriale în practica clinică. Se intenționează, de asemenea, să descrie măsurile de monitorizare a ficatului și gestionarea ulterioară a oricăror leziuni hepatice potențiale. RCP-ul este prezentat ca atașament la Ghidul medicului care recomandă preparatul.

#### **INFORMAȚII DE CONTACT:**

**Serviciul de informații medicale**

**Gedeon Richter/PregLem S.A.**

**Route de Frontenex 41A**

**1207 Geneva, Elveția**

**E-mail: [medinfo@richter.hu](mailto:medinfo@richter.hu)**

## Cuprins

|  |          |
|--|----------|
| <b>1. INTRODUCERE.....</b>   | <b>4</b> |
| <b>2. INFORMAȚII CHEIE DESPRE INDICAȚII TERAPEUTICE ȘI DOZE<br/>ESMYA® .....</b>                           | <b>4</b> |
| <b>3. APARIȚIA ÎNGROȘĂRII ENDOMETRIALE ȘI MODIFICĂRI HISTOLOGICE<br/>ENDOMETRIALE SPECIFIC (PAEC).....</b> | <b>5</b> |
| <b>3.1 Efectul Esmya® asupra endometrului și recomandării importante.....</b>                              | <b>5</b> |
| <b>3.1.1 Aparițiile histologice denumite PAEC.....</b>   | <b>5</b> |
| <b>3.1.2 Grosimea endometriului.....</b>   | <b>6</b> |
| <b>4. PROGRAM PENTRU ABORDAREA ÎNGROȘĂRII ENDOMETRULUI.....</b>  | <b>6</b> |
| <b>4.1 Dacă grosimea endometrului &gt; 16 mm în timpul tratamentului cu Esmya® .....</b>                   | <b>7</b> |
| <b>4.2 Dacă grosimea endometrului &gt; 16 mm la sfârșitul tratamentului cu Esmya® .....</b>                | <b>7</b> |
| <b>5. INFORMAȚII SUPLIMENTARE.....</b>   | <b>7</b> |
| <b>6. APARIȚIA LEZIUNILOR HEPATICE.....</b>  | <b>8</b> |

## 1. INTRODUCERE

Ulipristal acetat este indicat pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte care nu au ajuns la menopauză, atunci când embolizarea fibromului uterin și/sau opțiunile de tratament chirurgical nu sunt adecvate sau au eșuat.

Ulipristal acetat aparține clasei modulatorilor receptorilor de progesteron (PRM), cunoscuți și sub denumirea de modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron (SPRM) și are o acțiune farmacodinamică specifică asupra endometrului. Poate apărea creșterea grosimii endometriului și modificări histologice reversibile ale acestuia.

Acest ghid este destinat pentru:

- a evidenția informațiile cheie pe care ar trebui să le cunoașteți despre tratamentul cu Esmya®
- a descrie modificările menționate mai sus,
- a oferi un program pentru abordarea îngroșării endometriale în rutina clinică,
- a detalia programul de monitorizare a funcției hepatice

## 2. INFORMAȚII CHEIE DESPRE INDICAȚII TERAPEUTICE ȘI DOZE ESMYA®

Ulipristal acetat este indicat pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte care nu au ajuns la menopauză, atunci când embolizarea fibromului uterin și/sau opțiunile de tratament chirurgical nu sunt adecvate sau au eșuat.

Tratamentul constă într-un singur comprimat de 5 mg care se administrează oral, o dată pe zi în cicluri de tratament de până la 3 luni fiecare. Tratamentele trebuie inițiate doar în momentul apariției menstruației: Primul ciclu de tratament trebuie să înceapă în timpul primei săptămâni de menstruație. Ciclurile de repetare a tratamentului trebuie inițiate, cel mai devreme, în timpul primei săptămâni a celei de-a doua menstruații de după încheierea ciclului de tratament anterior. Medicul curant trebuie să explice pacientei despre intervalele fără tratament. Tratamentul intermitent repetat a fost studiat timp de până la 4 cicluri, cu date de siguranță limitate, fiind studiate până la 8 cursuri de tratament intermitente.

### **Important de menționat:**

**Fiecare cură de tratament nu trebuie să depășească 3 luni, deoarece nu este cunoscut riscul de efecte adverse asupra endometrului dacă tratamentul este continuat.**

**Utilizarea Esmya® este contraindicată în timpul sarcinii; prin urmare, sarcina și alăptarea trebuie excluse înainte de administrarea Esmya®. Dacă se suspectează sarcina înainte de inițierea unei noi cure de tratament, trebuie efectuat un test de sarcină.**

## 3. APARIȚIA ÎNGROȘĂRII ENDOMETRIALE ȘI MODIFICĂRI HISTOLOGICE ENDOMETRIALE SPECIFIC (PAEC)

Ulipristal acetat aparține clasei modulatorilor receptorilor de progesteron (PRM), cunoscuți și sub denumirea de modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron (SPRM), care exprimă activități agoniste / antagoniste pe baza țesutului țintă și a absenței sau prezenței progesteronului.<sup>1</sup>

Esmya<sup>®</sup> are un efect specific, direct asupra endometrului. În timpul tratamentului cu Esmya<sup>®</sup>, poate apărea o creștere a grosimii endometrului. În plus, la pacientele tratate cu Esmya<sup>®</sup> pot fi observate modificări ale histologiei endometrului. Aceste modificări sunt reversibile după încetarea tratamentului. Aceste modificări histologice sunt denumite „Modificări endometriale asociate modulatorilor receptorilor de progesteron” sau PAEC.

Fiecare cură de tratament nu trebuie să depășească 3 luni, **deoarece nu este cunoscut riscul de efecte adverse asupra endometrului dacă tratamentul este continuat.**

### **3.1 Efectul Esmya<sup>®</sup> asupra endometrului și recomandari importante**

#### **3.1.1 Aparițiile histologice denumite PAEC**

PAEC este o caracteristică histologică caracterizată prin un epiteliu inactiv și slab proliferativ asociat cu o creștere stromală și epitelială asimetrică, având ca rezultat glande proeminente, dilatate chistic, cu efecte epiteliale combinate secundare estrogenului (mitotice) și progestativului (secretorii). Astfel de caracteristici au fost observate la aproximativ 60% din pacientele tratate cu Esmya<sup>®</sup> timp de 3 luni. Aceste modificări sunt reversibile după încetarea tratamentului. Ele nu trebuie confundate cu hiperplazia endometrială.<sup>2,3</sup>

În caz de hiperplazie (fără atipie), se va recomanda monitorizarea conform practicilor clinice obișnuite (de exemplu, un control de monitorizare după 3 luni). În caz de hiperplazie atipică, trebuie efectuate investigațiile și abordarea terapeutică conform practicilor clinice obișnuite.

Conform *Williams și colab.*, caracteristicile cheie care disting PAEC de endometru proliferativ sau hiperplazie sunt: (a) activitate mitotică scăzută; (b) vacuole subnucleare avortate; (c) apoptoza; și (d) absența unei defecțiuni stromale și a aglomerării glandulare. S-a raportat că aceste modificări se inversează când tratamentul cu ulipristal acetat este oprit și după revenirea menstruației.<sup>4</sup>

---

<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> 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.

**În cazul examinării histologice a biopsatului din endometriu sau din cadrul histerectomiei, trebuie informat medicul histolog că pacienta a primit ulipristal acetat.**

#### **3.2.1 Grosimea endometrului**

La femeile aflate în premenopauză, grosimea endometrului variază de-a lungul ciclului menstrual. Monitorizarea grosimii endometrului în studiile de fază III a arătat că aproximativ 3-5% dintre paciente au grosime endometrială > 16 mm la screening, aproximativ 10-15% dintre paciente tratate cu Esmya® au o grosime endometrială > 16 mm după prima cură de tratament de 3 luni. Această îngroșare este asimptomatică și dispare la încetarea tratamentului și reluarea menstruației.

**Tabelul 1** Grosime endometrială > 16 mm  
(Date din două studii de fază III, PEARL I și II)

|   | Placebo | Esmya®<br>5mg | Esmya®<br>5mg | Agonist al<br>GnRH |
|---|---------|---------------|---------------|--------------------|
| Screening                                     | 0       | 1.1%          | 5.2%          | 4.0%               |
| Săptămâna a13<br>(sfârșitul<br>tratamentului) | 2.1%    | 10.5%         | 11.3%         | 1.0%               |
| Săptămâna a 17*                               | /       | /             | 5.2%          | 5.1%               |
| Săptămâna a 26*                               | 0       | 5.0%          | 4.1%          | 4.1%               |
| Săptămâna a 38*                               | 3.3%    | 3.3%          | 5.5%          | 4.1%               |

\*Datele din săptămânile 17, 26 și 38 includ doar subiecți care nu au suferit histerectomie sau ablație endometrială

La subiecții cu grosimea endometrului > 16 mm în săptămâna 13 (sfârșitul tratamentului), caracteristicile PAEC au fost observate la 90% dintre pacienți (Esmya® 5mg).

**Având în vedere că îngroșarea endometrului indusă de Esmya® dispare după reluarea menstruației în timpul perioadelor în afara tratamentului sau în termen de 3 luni de la întreruperea cursurilor de tratament, nu este necesar să se investigheze dacă nu persistă după aceste perioade de timp. Este recomandată monitorizarea periodică a endometrului în cazul tratamentului intermitent repetat. Aceasta include efectuarea unei ecografii anuale după reluarea menstruației în perioada fără tratament. Dacă se observă îngroșare endometrială care persistă după revenirea menstruației în perioadele fără tratament sau mai mult de 3 luni de la sfârșitul ciclurilor de tratament și/sau se observă un caracter modificat al hemoragiilor, trebuie efectuate investigații, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.**

#### **4. PROGRAM PENTRU ABORDAREA ÎNGROȘĂRII ENDOMETRULUI**

Creșterea grosimii dispare după încetarea tratamentului și apariția menstruației și nu este asociată cu nici o preocupare clinică. Totuși, se recomandă o monitorizare periodică a endometrului în cazul tratamentului intermitent repetat. Aceasta include efectuarea unei ecografii anuale după reluarea menstruației în perioada fără tratament. Dacă se observă îngroșare endometrială care persistă după

revenirea menstruației în perioadele fără tratament sau mai mult de 3 luni de la sfârșitul ciclurilor de tratament și/sau se observă un caracter modificat al hemoragiilor, trebuie efectuate investigații, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.

Dacă se efectuează o ultrasonografie în timpul sau după tratamentul cu Esmya<sup>®</sup> (de exemplu, pentru evaluarea volumului fibromului), tratamentul recomandat al pacientului este după cum urmează:

#### **4.1 Dacă grosimea endometrului > 16 mm în timpul tratamentului cu Esmya<sup>®</sup>**

Dacă în timpul tratamentului cu Esmya<sup>®</sup> se înregistrează o grosime a endometrului > 16 mm, nu există niciun motiv pentru întreruperea tratamentului și fiecare curs de tratament poate fi continuat până la 3 luni

#### **4.2 Dacă grosimea endometrului > 16 mm la sfârșitul tratamentului cu Esmya<sup>®</sup>**

În timpul tratamentului, dacă un pacient prezintă o grosime a endometrului > 16 mm, este probabil ca acesta să aibă legătură cu PAEC. Nu este necesară nicio acțiune imediată, deoarece această îngroșare dispare după revenirea menstruației în timpul perioadelor în afara tratamentului sau după întreruperea curelor de tratament și apare menstruația. Dacă grosimea endometrului depășește 16 mm după revenirea menstruației în timpul perioadelor în afara tratamentului sau după 3 luni după întreruperea cursurilor de tratament cu Esmya<sup>®</sup> și după revenirea menstruației, trebuie efectuate investigații, incluzând biopsie endometrială, pentru a exclude alte afecțiuni preexistente, inclusiv malignitate endometrială.

### **5. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

Prevalența hiperplaziei simple adevărate la populația eligibilă pentru tratamentul cu ulipristal acetat este scăzută, dar nu neglijabilă. La femeile cu vârsta cuprinsă între 17 și 50 de ani, care prezintă sângerări uterine anormale, se estimează că hiperplazia endometrială este cuprinsă între 4,3% și 6,7%.<sup>5,4</sup> În aceste publicații s-a observat hiperplazie simplă între 2,0% și 2,3%, hiperplazie complexă între 2,3% și 2,9% și hiperplazie atipică între 0,03% și 1,3%.

Există criterii bine stabilite de diferențiere între PAEC, hiperplazie și adenocarcinom:

- În hiperplazie, glandele dilatate sunt căptușite de epiteliu care este stratificat și mai gros decât în mod normal, cu figuri mitotice frecvente, asemănătoare cu aparițiile fazei proliferative medii și târzii.

---

<sup>5</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.

- În PAEC glandele sunt, de asemenea, distinse, dar căptușite de un epiteliu inactiv, care este mai subțire decât cea din faza proliferativă normală și apare adesea aplatizat și atrofic.
- În adenocarcinomul endometrial, histologia este foarte diferită de PAEC. Glandele maligne sunt aglomerate și pot fi confluențe fără a interveni stroma. Există complexitatea arhitecturii glandelor, frecvent cu un model cribriform, dar dilatarea glandei este rară.

Celulele epiteliale mărite prezintă figuri mitotice atipice frecvente și nucleee rotunjite cu cromatină aglomerată și nucleoli proeminenți.

Anatomo-patologii au fost informați, într-un Ghid anatomo-patolog similar cu acesta, despre diferențele histologice dintre PAEC, efectul estrogen necontracarat și hiperplazia endometrială, pentru a facilita evaluarea lor endometrială histopatologică adecvată.

## 6. APARIȚIA LEZIUNILOR HEPATICE

În timpul experienței ulterioare punerii pe piață s-au raportat cazuri de insuficiență hepatică. La un număr mic de cazuri a fost necesar transplantul hepatic.

Datorită multor alți factori de confuzie, relația cauzală cu Esmya<sup>®</sup> și leziunile hepatice grave nu au putut fi stabilite ferm.

Cu toate acestea, pentru a asigura în continuare siguranța pacienților, o afecțiune hepatică subiacentă la moment este o contraindicație pentru administrarea Esmya<sup>®</sup>. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de a începe tratamentul.

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă valorile transaminazelor (alanin-transaminazei (ALT) sau aspartat-aminotransferazei (AST)) depășesc 2 x LSVN (izolat sau în combinație cu bilirubinemie >2 x LSVN).

În timpul tratamentului funcția hepatică trebuie monitorizată lunar pe parcursul primelor 2 cicluri de tratament. Pentru cursuri ulterioare de tratament, funcția hepatică trebuie testată înainte de fiecare curs nou de tratament și în cazul în care acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

În cazul în care o pacientă prezintă semne sau simptome asociate cu leziunile hepatice (oboseală, astenie, greață, vărsături, durere hipocondrială dreaptă, anorexie, icter) pe parcursul tratamentului, acesta trebuie oprit, pacienta trebuie supusă imediat unor investigații și trebuie efectuate teste ale funcției hepatice.

Pacientele care dezvoltă niveluri de transaminaze (ALT sau AST) > de 3 ori peste limita superioară a normei în timpul tratamentului, trebuie să oprească tratamentul și să fie monitorizate îndeaproape.

În mod suplimentar, trebuie efectuate teste hepatice în decursul a 2-4 săptămâni de la încetarea fiecărei cure de tratament.