

ESMYA[®] (ulipristalacetat): Förskrivningsvägledning för läkare

SAMMANFATTNING

- Ulipristalacetat indiceras för intermittent behandling av måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor som ännu inte nått menopaus när myomembolisering och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats.
- Behandlingen består av en tablett på 5 mg dagligen i behandlingskuror på upp till 3 månader. Den första behandlingskuren ska påbörjas under en menstruation. Efter att en behandlingskur slutförts inväntas en spontan menstruation och en ny behandlingskur ska påbörjas tidigast under den andra menstruationen. Den behandlande läkaren ska informera patienten om behovet av behandlingsfria intervaller. Upprepad intermittent behandling har studerats under upp till 4 intermittenta behandlingskuror.
- Uteslut graviditet och amning innan Esmya[®] förskrivs.
- Användning av Esmya[®] är kontraindicerad vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne, graviditet och amning, genital blödning av okänd etiologi eller av andra orsaker än myom i uterus, vid uterus-, cervix-, ovarial- eller bröstcancer samt vid leversjukdom.
- Patienten ska informeras om att behandling med Esmya[®] vanligen leder till signifikant minskad menstruationsblödning eller amenorré inom de första 10 dagarna av behandlingen. Om den kraftiga blödningen kvarstår ska patienten kontakta sin läkare. Om det uppstår ett förändrat kvarstående eller oväntat blödningsmönster under upprepad intermittent behandling, efter initialt minskad blödning eller amenorré, t.ex. blödning mellan menstruationerna, kan man dessutom behöva göra en undersökning av endometriet inklusive endometriebiopsi för att utesluta andra underliggande tillstånd, inklusive endometriemalignitet.
- Menstruationerna återkommer som regel inom fyra veckor efter att behandlingen avslutats.
- Esmya[®] kan orsaka en övergående förtjockning av endometriet, som vanligtvis försvinner när menstruationen har återkommit under behandlingsfria perioder eller inom 3 månader efter att behandlingen har avslutats. Vid upprepad intermittent behandling rekommenderas regelbundna kontroller av livmoderslemhinnan med årlig ultraljudsundersökning efter återkomst av menstruationen under behandlingsfria period. Om förtjockning av livmoderslemhinnan noteras, vilken kvarstår efter att menstruationen har kommit tillbaka under behandlingsfria perioder eller 3 månader efter behandlingskurens slut och/eller ett förändrat blödningsmönster uppstår, ska ytterligare undersökning utföras med biopsi av livmoderslemhinnan, för att utesluta andra underliggande tillstånd, inklusive endometriemalignitet.

- Esmya[®] orsakar reversibla förändringar i endometriet, vilka benämns PAEC (PRM Associated Endometrial Changes) hos cirka 60 % av patienterna.
- Om Du sänder in ett vävnadsprov från hysterektomi eller endometriebiopsi för histologisk analys ber vi att Du informerar vederbörande patolog om att patienten har behandlats med Esmya[®] (ulipristalacetat).
- Efter att Esmya[®] godkänts för försäljning har fall av leverskada och leversvikt rapporterats.
- Av många skäl har det inte gått att vare sig fastställa eller utesluta ett orsakssamband mellan Esmya[®] och allvarlig leverskada. Leverfunktionsprover måste därför tas innan behandling med Esmya[®] påbörjas. Behandlingen får inte initieras om transaminaser, dvs alanintransaminas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) överskrider 2 x det övre referensvärdet (ULN), isolerat eller i kombination med bilirubin >2 x ULN.
- Under behandling måste leverfunktionsprover tas åtminstone varje månad under de första två behandlingskurerna. Vid fler behandlingskurer måste leverfunktionen testas innan varje ny behandlingskur och dessutom när det bedöms kliniskt indicerat.
- Om en patient under behandlingen visar tecken eller symtom på leverskada (trötthet, asteni, illamående, kräkningar, smärtor i höger hypokondrium, anorexi, ikterus), ska behandlingen avbrytas och patienten ska omedelbart undersökas och leverprover tas.
- Patienter som under behandlingen utvecklar transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) >3 gånger det övre referensvärdet ska avbryta behandlingen och noggrant övervakas.
- Dessutom ska leverprover tas 2–4 veckor efter avslutad behandling.

MEDDELANDE TILL SAMTLIGA GYNEKOLOGER

Ulipristalacetat tillhör klassen progesteronreceptormodulatorer (PRM), även kallade selektiva progesteronreceptormodulatorer (SPRM), och har en specifik farmakodynamisk verkan på endometriet. En ökad tjocklek och reversibla histologiska förändringar i endometriet kan förekomma. Denna förskrivningsvägledning för läkare är avsedd att beskriva dessa förändringar och föreslå handläggning av endometrieförtjockning inom klinisk verksamhet. Den är också avsedd att beskriva åtgärder för leverövervakning och hantering av avvikande leverprov eller eventuell leverskada. Produktresumén medföljer som bilaga till denna förskrivningsvägledning för läkare.

KONTAKTINFORMATION:

Medical Information Service

PregLem S.A.

3, chemin du Pré Fleuri,

1228 Plan-Les-Ouates, Geneva, Schweiz

E-post: medicalinformation@preglem.com

Tel: +41 22 884 03 85

.....

Medicinsk Information

Gedeon Richter Nordics AB

Barnhusgatan 22, 5tr111 23 Stockholm; Sverige

E-post: medinfo.se@gedeonrichter.eu Telefon: 08-611 24 00

INNEHÅLL

1	INLEDNING.....	5
2	VIKTIG INFORMATION OM BEHANDLINGSINDIKATION FÖR OCH DOSERING AV ESMYA®	5
3	FÖREKOMST AV ENDOMETRIEFÖRTJOCKNING OCH SPECIFIKA HISTOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR I ENDOMETRIET (PAEC).....	6
3.1	Esmya®-effekt på endometriet och viktiga rekommendationer.....	6
3.1.1	Histologiskt utseende kallat PAEC	6
3.1.2	Endometrietjocklek	7
4	PLAN FÖR HANDLÄGGNING AV ENDOMETRIEFÖRTJOCKNING	8
4.1	Om endometrietjockleken är > 16 mm under Esmya®-behandling:	8
4.2	Om endometrietjockleken är > 16 mm i slutet av Esmya®-behandlingen:	8
5	YTTERLIGARE INFORMATION.....	9
6	FÖREKOMST AV LEVERSKADA.....	10

1 INLEDNING

Ulipristalacetat indiceras för intermittent behandling av måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor som ännu inte nått menopaus när myomembolisering och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats.

Ulipristalacetat tillhör klassen progesteronreceptormodulatorer (PRM), även kallade selektiva progesteronreceptormodulatorer (SPRM), och har en specifik inverkan på endometriet. En ökad tjocklek och typiska histologiska förändringar i endometriet kan förekomma.

Avsikten med denna vägledning är att:

- belysa viktig information om behandling med Esmya[®] som Du bör känna till
- beskriva de typiska endometrieförändringarna
- föreslå handläggning av endometrieförtjockning inom klinisk rutinvård
- redogöra för hur leverfunktionen ska övervakas.

2 VIKTIG INFORMATION OM BEHANDLINGSINDIKATION FÖR OCH DOSERING AV ESMYA[®]

Ulipristalacetat indiceras för intermittent behandling av måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor som ännu inte nått menopaus när myomembolisering och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats.

Behandlingen består av en tablett på 5 mg dagligen i upp till tre månader. Den första behandlingskuren ska påbörjas under en menstruation. Efter att en behandlingskur slutförts inväntas en spontan menstruation och nästa behandlingskur ska sedan påbörjas tidigast under den andra menstruationen. Den behandlande läkaren ska informera patienten om behovet av behandlingsfria intervaller.

Upprepad intermittent behandling har studerats under upp till 4 intermittenta behandlingskurer med begränsade säkerhetsdata upp till 8 intermittenta behandlingskurer.

Viktig anmärkning:

Upprepade behandlingskurer kan förekomma hos kvinnor som inte är aktuella för kirurgi, men varje enskild behandlingskur ska inte överstiga 3 månader eftersom risken för negativ inverkan på endometriet inte är känd om den individuella behandlingskuren fortsätter utöver de tre månaderna.

Användning av Esmya[®] är kontraindicerad under graviditet; graviditet och amning ska därför uteslutas innan Esmya[®] administreras.

3 FÖREKOMST AV ENDOMETRIEFÖRTJOCKNING OCH SPECIFIKA HISTOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR I ENDOMETRIET (PAEC)

Ulipristalacetat tillhör klassen progesteronreceptormodulatorer (PRM), även kallade selektiva progesteronreceptormodulatorer (SPRM), och utövar specifika effekter på progesteronkänslig vävnad som kan vara helt eller delvis agonistiska eller antagonistiska^{2 1}.

Ulipristalacetat har en direkt effekt på endometriet som innebär att en ökning av endometriets tjocklek kan ses vid behandling med Esmya[®]. Dessutom kan ulipristalacetat åstadkomma specifika förändringar i endometriehistologin, såsom PRM- associerade endometrieförändringar (PAEC). Dessa förändringar är reversibla efter att behandlingen med Esmya[®] sätts ut.

Behandlingskurerna med Esmya[®] ska var för sig inte överskrida 3 månader, eftersom risken för negativ påverkan på livmoderslemhinnan om behandlingen fortsätter utan avbrott är okänd.

3.1 Esmya[®]-effekt på endometriet och rekommendationer

3.1.1 Histologiskt bild - PAEC

PAEC är histologiska förändringar som karaktäriseras av ett inaktivt och svagt prolifererande epitel, associerat med asymmetrisk stromal och epitelial tillväxt, som resulterar i prominenta, cystiskt dilaterade körtlar med inblandning av östrogen-(mitotiska) och progesteron-(sekretoriska) effekter på epitelet. Ett sådant mönster har observerats hos cirka 60 % av patienterna som behandlats med Esmya[®] i tre månader. Dessa förändringar är reversibla efter att behandlingen sätts ut och ska inte förväxlas med endometriehyperplasi^{2,3}.

Vid fall av hyperplasi (utan atypi) rekommenderas övervakning enligt sedvanlig klinisk praxis (t.ex. en uppföljande kontroll 3 månader senare). I fall av atypisk hyperplasi ska undersökning och behandling enligt sedvanlig klinisk praxis sättas in.

Enligt Williams *et al.*, är det viktigaste faktorerna som skiljer PAEC från proliferativt endometrium eller hyperplasi: (a) låg mitotisk aktivitet; (b) övergående subnukleära vakuoler; (c) apoptos; (d) frånvaro av nedbrytning av stroma och ansamling av körtlar. Dessa

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 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.

förändringar är reversibla efter att behandlingen med ulipristalacetat avslutats och efter att menstruationen återkommit⁴.

När man sänder in vävnadsprover från hysterektomi eller endometriebiopsi för histopatologisk undersökning är det viktigt att vederbörande patolog informeras om att patienten har behandlats med Esmya® (ulipristalacetat)

3.1.2 Endometrietjocklek

Hos premenopausala kvinnor varierar endometriets tjocklek under menstruationscykeln. Monitorering av endometrietjocklek i kliniska studier visade att 3–5 % av patienterna hade en endometrietjocklek på >16 mm före behandling och att 10–15 % av patienterna hade en endometrietjocklek på >16 mm efter tre månaders behandling med Esmya®.

Denna förtjockning är asymtomatisk och försvinner efter att behandlingen sätts ut och menstruationen återkommer.

Tabell 1. Andel patienter med endometrietjocklek > 16 mm före (screening) och efter behandling med Esmya® eller placebo. Data från två fas III-studier, PEARL I och II)

	Placebo	Esmya® 5 mg	Esmya® 5 mg	GnRH-agonist
Screening	0	1,1%	5,2%	4,0%
Vecka 13 (avslutad behandling)	2,1%	10,5%	11,3%	1,0%
Vecka 17*	/	/	5,2%	5,1%
Vecka 26*	0	5,0%	4,1%	4,1%
Vecka 38*	3,3%	3,3%	5,5%	4,1%

* Data från vecka 17, 26 och 38 inkluderar endast patienter som inte genomgick hysterektomi eller endometrieablation

Hos patienter med en endometrietjocklek på > 16 mm vid vecka 13 (avslutad behandling), observerades PAEC-förändringar hos 90 % av patienterna (Esmya® 5 mg).

Eftersom den Esmya®-inducerade endometrieförtjockningen försvinner efter att behandlingen sätts ut och menstruation återkommer föreligger inget behov att utreda den såvida endometrieförtjockningen inte kvarstår efter avslutad behandling och efter minst en menstruation.

Vid fall av upprepad intermittent behandling rekommenderas regelbundna kontroller av livmoderslemhinnan med årlig ultraljudsundersökning efter återkomst av menstruationen under behandlingsfri period. Om kvarstående förtjockning av livmoderslemhinnan noteras efter att menstruationen har återkommit under behandlingsfri period eller 3 månader efter behandlingsskurens slut och/eller ett förändrat blödningsmönster uppstår, ska undersökning med biopsi av livmoderslemhinnan utföras, för att utesluta andra underliggande tillstånd, inklusive endometriemalignitet.

4 HANDLÄGGNING AV ENDOMETRIEFÖRTJOCKNING

Förtjockningen försvinner normalt efter att behandlingen satts ut och menstruationerna återkommer och är inte associerad med några kliniska problem.

Vid fall av upprepad intermittent behandling, rekommenderas regelbundna kontroller av livmoderslemhinnan med årlig ultraljudsundersökning efter återkomst av menstruationen under behandlingsfri period. Om kvarstående förtjockning av livmoderslemhinnan noteras efter att menstruationen har återkommit under behandlingsfri period eller 3 månader efter behandlingsskurens slut och/eller ett förändrat blödningsmönster uppstår, ska undersökning med biopsi av livmoderslemhinnan utföras för att utesluta andra underliggande tillstånd, inklusive endometriemalignitet.

Om ett ultraljud utförs under eller efter behandling med Esmya® (t.ex. för utvärdering av myomstorlek) rekommenderas följande:

4.1 Om endometrietjockleken är > 16 mm under Esmya®-behandling:

När en endometrietjocklek på >16 mm observeras under Esmya®-behandling finns ingen anledning till utsättning och behandlingen kan fortgå i upp till tre månader (sammanlagd behandlingsduration).

4.2 Om endometrietjockleken är > 16 mm i slutet av Esmya®-behandlingen:

Om en patient uppvisar en endometrietjocklek på > 16 mm i slutet av behandlingen är det sannolikt att denna är relaterad till PAEC. Ingen omedelbar åtgärd krävs eftersom denna förtjockning försvinner efter att behandlingen satts ut och menstruation återkommit. Om endometriets tjocklek fortfarande överstiger 16 mm efter att Esmya®-behandlingen upphört och menstruation återkommit ska sedvanliga åtgärder för utredning av endometrietjocklek hos premenopausala kvinnor vidtas för att utesluta bakomliggande tillstånd, inklusive endometriemalignitet.

5 YTTERLIGARE INFORMATION

Prevalensen av egentlig enkel hyperplasi i populationen som kommer ifråga för behandling med ulipristalacetat (dvs kvinnor i fertil ålder) är låg men inte försumbar. Hos kvinnor mellan 17 och 50 års ålder med onormal uterin blödning uppskattas att endometriehyperplasi förekommer i mellan 4,3% och 6,7%^{4,5}. I dessa publikationer observerades enkel hyperplasi i mellan 2,0% och 2,3%, komplex hyperplasi i mellan 2,3% och 2,9% och atypisk hyperplasi i mellan 0,03% och 1,3%.

Det finns väletablerade kriterier för differentiering mellan PAEC, hyperplasi och adenocarcinom:

- Vid hyperplasi är de dilaterade körtlarna klädda med epitel som är stratifierat och tjockare än normalt, med frekventa mitoser och utseende liknande mitt- till sen proliferativ fas.
- Vid PAEC är körtlarna också dilaterade, men klädda med ett inaktivt epitel som är tunnare än det som ses vid normal proliferativ fas och ofta ser avplanat och atrofiskt ut.
- Vid adenocarcinom med ursprung i endometriet skiljer sig histologin starkt från den vid PAEC. De maligna körtlarna ligger tätt och kan vara konfluerande utan mellanliggande stroma. Körtelarkitekturen är komplex, ofta med ett kribriformt mönster, men körteldilatation ses sällan. De förstörade epitelcellerna uppvisar frekventa atypiska mitoser och rundade kärnor med hopklumpat kromatin och prominenta nukleoler.

I en 'vägledning för patologer' har patologer uppmärksammas på de histologiska skillnaderna mellan PAEC, effekter vid påverkan av enbart östrogen och endometriehyperplasi, för att underlätta en korrekt histopatologisk bedömning av endometriet vid behandling med Esmya®.

6. FÖREKOMST AV LEVERSKADA

Efter godkännandet för försäljning har fall av leversvikt rapporterats. Ett fåtal av dessa fall har krävt levertransplantation.

Av många skäl har det inte gått att vare sig fastställa eller utesluta ett orsakssamband mellan Esmya® och allvarlig leverskada.

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.

För att stärka patienternas säkerhet är därför leversjukdom en kontraindikation för behandling med Esmya[®]. Dessutom måste leverfunktionsprover tas innan behandlingen påbörjas.

Behandlingen får inte initieras om transaminaser, dvs alanintransaminas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) överskrider 2 x det övre referensvärdet (ULN), isolerat eller i kombination med bilirubin >2 x ULN.

Under behandling måste leverfunktionsprover tas åtminstone varje månad under de första två behandlingskurerna. Vid fler behandlingskurer måste leverfunktionen kontrolleras före varje ny behandlingskur och när det bedöms kliniskt indicerat.

Om en patient under behandlingen visar tecken eller symtom på leverskada (trötthet, asteni, illamående, kräkningar, smärtor i höger hypokondrium, anorexi, ikterus), ska behandlingen avbrytas och patienten ska omedelbart undersökas och leverprover tas.

Patienter som under behandlingen utvecklar transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) >3x ULN ska avbryta behandlingen och noggrant övervakas.

Dessutom ska leverprover tas 2–4 veckor efter avslutad behandling.