

ESMYA[®] (ulipristalacetat): Forskriverveiledning

SAMMENDRAG

- Ulipristalacetat er indisert for en behandlingskur preoperativt ved behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder.

Ulipristalacetat er indisert for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder som ikke er aktuelle for kirurgi.

Behandlingen består av én tablett på 5 mg som skal tas oralt én gang daglig i behandlingsregimer på inntil 3 måneder hver. Behandlinger skal kun startes når menstruasjon har inntruffet: Det første behandlingsregimet skal startes i den første uken av menstruasjonen. Etterfølgende behandlingsregimer skal starte tidligst under den første uken av den andre menstruasjonen etter at det forrige behandlingsregimet er fullført. Behandlende lege skal fortelle pasienten om behovet for behandlingsfrie perioder. Gjentatt intermitterende behandling er undersøkt med inntil 4 intermitterende behandlingsregimer.

- Utelukk graviditet og amming før Esmya[®] foreskrives.
- Bruken av Esmya[®] er kontraindisert ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene, under graviditet og amming, genital blødning av ukjent etiologi eller av andre årsaker enn uterusmyomer; kreft i livmor, livmorhals, eggstokker eller bryster eller for pasienter med underliggende leversykdom.
- Pasienter skal informeres om at behandling med Esmya[®] normalt fører til en signifikant reduksjon i blodtap under menstruasjon eller amenoré innen de første 10 behandlingdagene. Hvis de kraftige blødningene vedvarer, må pasienten underrette lege. Hvis, under gjentatt intermitterende behandling, etter den innledende reduksjonen av blødning eller amenoré, det oppstår et endret vedvarende eller uventet blødningsmønster, som intermenstruell blødning, bør det utføres en undersøkelse av endometrium, herunder endometriebiopsi, for å utelukke andre underliggende tilstander, deriblant endometriell malignitet.
- Menstruasjonen vender normalt tilbake innen 4 uker etter hvert avsluttet behandlingsregime.
- Esmya[®] kan forårsake forbigående og reversibel fortykkelse av endometrium.
- Behandlingen med Esmya[®] kan fortsettes i inntil 3 måneder.
- Endometriumfortykkelsen forsvinner vanligvis etter at behandlingen er stoppet og menstruasjonen har kommet tilbake eller innen 3 måneder etter avsluttede behandlingsregimer. Ved gjentatt intermitterende behandling anbefales periodisk

overvåking av endometrium. Dette omfatter årlig ultralyd som skal utføres etter tilbakevendt menstruasjon i en behandlingsfri periode. Hvis det oppdages endometriefortykkelse som vedvarer etter tilbakevendt menstruasjon i behandlingsfrie perioder eller lengre enn 3 måneder etter avsluttede behandlingsregimer og/eller endret blødningsmønster oppdages, bør det utføres en undersøkelse som omfatter biopsi av endometrium, for å utelukke andre underliggende sykdommer, deriblant endometriell malignitet.

- Esmya[®] forårsaker reversible endringer i endometrium (kalt PRM-assosierte endometriumendringer, PAEC) hos omtrent 60 % av pasientene.
- Hvis du sender en hysterektomi- eller endometriumbiopsiprøve for histologisk analyse, må du informere patologen om at pasienten er behandlet med Esmya[®].
- I tiden etter markedsføringen er det rapportert tilfeller av leverskade og leversvikt.
- Grunnet en rekke andre sammenfallende faktorer kan ikke årsaksforholdet mellom Esmya[®] og alvorlig leverskade fastslås med sikkerhet. Før behandlingen starter må det tas leverfunksjonsprøver. Behandlingen må ikke startes hvis transaminaser (alanintransaminase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)) ligger over 2 x øvre normalgrense (ULN) (isolert eller i kombinasjon med bilirubin > 2 x ULN).
- Under behandlingen må det tas leverfunksjonsprøver hver måned i løpet av de 2 første behandlingsregimene. Til senere behandlingsregimer må leverfunksjonen testes én gang før hvert nytt behandlingsregime og når det er klinisk relevant.
- Hvis en pasient under behandlingen viser tegn eller symptomer som samsvarer med leverskade (utmattelse, asteni, kvalme, oppkast, smerte i høyre hypokondrium, anoreksi, gulsott), bør behandlingen stoppes og pasienten undersøkes umiddelbart, og det bør tas leverfunksjonsprøver.
- Pasienter som utvikler transaminasenivåer (ALAT eller ASAT) > 3 ganger øvre normalgrense (ULN) under behandling, bør seponere behandlingen og observeres nøye.
- I tillegg bør leveren testes 2–4 uker etter hvert avsluttet behandlingsregime.

MERKNAD TIL ALLE GYNEKOLOGER

Ulipristalacetat tilhører klassen av progesteronreseptormodulatorer (PRM-er), også kjent som selektive progesteronreseptormodulatorer (SPRM-er), og har en spesifikk farmakodynamisk virkning på endometrium. Økning i tykkelse og reversible histologiske endringer av endometrium kan oppstå. Denne foreskrivningsveiledningen for leger har til hensikt å beskrive disse endringene og foreslå en plan for styre behandlingen av endometriumfortykning i klinisk praksis. Den skal også beskrive tiltak for leverovervåking og påfølgende behandling av potensiell leverskade.

For ytterligere informasjon se oppdatert preparatomtalen (SPC) som kan søkes opp på <https://www.legemiddelsok.no/>

KONTAKTINFORMASJON:

Medical Information Service/Medisinsk informasjonsservice

PregLem S.A.

3, chemin du Pré Fleuri,

1228 Plan-Les-Ouates, Genève, Sveits

E-post: medicalinformation@preglem.com

Telefon: +41 22 884 03 85

.....

Medisinsk Informasjon

Gedeon Richter Nordics AB

Norra Stationsgatan 61

113 43 Stockholm; Sverige

E-post: medinfo.no@gedeonrichter.eu

Telefon: +47 21 03 33 90

INNHold

1	INNLEDNING	6
2	NØKKELinFORMASJON OM TERAPEUTISK INDIKASJON OG POSOLOGI FOR ESMYA®	6
3	FOREKOMST AV ENDOMETRIUMFORTYKNING OG SPESIFIKKE HISTOLOGISKE ENDOMETRIUMENDRINGER (PAEC).....	7
3.1	Esmya® virkning på endometrium og viktig anbefaling	7
3.1.1	Histologiske forekomster som kalles PAEC	7
3.1.2	Endometriumtykkelse	8
4	STYRINGSPLAN FOR BEHANDLING AV ENDOMETRIUMFORTYKNING.....	9
4.1	Hvis endometriumtykkelse > 16 mm under behandling med Esmya®:.....	9
4.2	Hvis endometriumtykkelse > 16 mm ved slutten av behandling med Esmya®:	9
5	YTTERLIGERE INFORMASJON.....	10
6	FOREKOMST AV LEVERSKADE.....	11

1 INNLEDNING

Ulipristalacetat er indisert for en behandlingskur preoperativt ved behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder.

Ulipristalacetat er indisert for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder som ikke er aktuelle for kirurgi.

Ulipristalacetat tilhører klassen av progesteronreseptormodulatorer (PRM-er), også kjente som selektive progesteronreseptormodulatorer (SPRM-er) og har en spesifikk farmakodynamisk virkning på endometrium. Økning i tykkelse og histologiske endringer av endometrium kan oppstå.

Denne veiledningen har til hensikt å:

- fremheve nøkkelinformasjon som du bør vite om behandling med Esmya[®],
- beskrive de ovennevnte endringene,
- sette opp en styringsplan for behandling av endometriumfortykning i klinisk praksis,
- beskrive overvåkingsplanen for leverfunksjonen.

2 NØKKELINFORMASJON OM TERAPEUTISK INDIKASJON OG POSOLOGI FOR ESMYA[®]

Ulipristalacetat er indisert for en behandlingskur preoperativt ved behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder.

Ulipristalacetat er indisert for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder som ikke er aktuelle for kirurgi.

Behandlingen består av én tablett på 5 mg som skal tas oralt én gang daglig i behandlingsregimer på inntil 3 måneder hver. Behandlinger skal kun startes når menstruasjon har inntruffet: Det første behandlingsregimet skal startes i den første uken av menstruasjonen. Etterfølgende behandlingsregimer skal starte tidligst under den første uken av den andre menstruasjonen etter at det forrige behandlingsregimet er fullført. Behandlende lege skal fortelle pasienten om behovet for behandlingsfrie perioder. Gjentatt intermitterende behandling er undersøkt med inntil 4 intermitterende behandlingsregimer og begrensede sikkerhetsdata er undersøkt med inntil 8 intermitterende behandlingsregimer.

Viktig merknad:

Det finnes ingen tilgjengelig data for behandling med varighet på mer enn 3 måneder eller ved gjentatt behandling. Langsiktig sikkerhet er ikke kjent, og derfor er behandlingens varighet begrenset til 3 måneder.

Bruk av Esmya[®] er kontraindisert under graviditet. Derfor bør graviditet og amming utelukkes før Esmya[®] administreres.

3 FOREKOMST AV ENDOMETRIUMFORTYKNING OG SPESIFIKKE HISTOLOGISKE ENDOMETRIUMENDRINGER (PAEC)

Esmya[®] (ulipristalacetat) tilhører klassen av progesteronreseptormodulatorer (PRM-er), også kjente som selektive progesteronreseptormodulatorer (SPRM-er), som uttrykker agonist-/antagonist-aktiviteter i målvevet og fraværet eller tilstedeværelsen av progesteron¹.

Esmya[®] har en spesifikk, direkte virkning på endometrium. I løpet av behandlingen med Esmya[®] kan det oppstå en økning av tykkelsen på endometrium. Videre kan det observeres endringer i histologien til endometrium hos pasienter som behandles med Esmya[®]. Disse endringene er reversible etter at behandlingen opphører. Disse histologiske endringene er beskrevet som «progesteronreseptormodulatorassosierte endometriumentringer» eller PAEC.

Behandlingsregimene skal ikke overskride 3 måneder hver, siden risikoen for negative effekter på endometrium er ukjent hvis behandlingen fortsettes uten avbrudd.

3.1 Esmya[®] virkning på endometrium og viktig anbefaling

3.1.1 Histologiske forekomster som kalles PAEC

PAEC er den histologiske forekomsten som kjennetegnes av et uaktivt og svakt prolifererende epitel som er forbundet med asymmetri av stroma- og epitelvekst som fører til prominente cystisk dilaterte kjertler med epiteliale virkninger fra tilblandet østrogen (mitotiske) og progesteron (sekretoriske). Et slikt mønster ble observert i omtrent 60 % av pasientene som ble behandlet med Esmya[®] i 3 måneder. Disse endringene er reversible etter at behandlingen opphører. Disse endringene skal ikke forveksles med endometriumhyperplasi²³.

Ved hyperplasi (uten atypi) vil overvåking ifølge normal klinisk praksis (f.eks. en oppfølgende kontroll 3 måneder senere) være anbefalt. Ved atypisk hyperplasi bør det utføres undersøkelser og kontroller ifølge normal klinisk praksis.

Ifølge Williams *et al.* er de viktigste faktorene som skiller PAEC fra proliferativt endometrium eller hyperplasi: (a) lav mitotisk aktivitet; (b) abortive subnukleære vakuoler; (c) apoptose og (d) fravær av stromal nedbrytning og tettliggende kjertler. Disse endringene ble rapportert reversert når behandling med ulipristalacetat seponeres og menstruasjonen vender tilbake⁴.

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.

Når du sender en hysterektomi- eller endometriumbiopsiprøve for histologisk analyse, er det viktig at patologen informeres om at pasienten har blitt behandlet med Esmya®.

3.1.2 Endometriumtykkelse

Hos pre-menopausale kvinner varierer tykkelsen på endometrium i løpet av menstruasjonssyklusen. Overvåkingen av endometriumfortykning i fase III-studier viste at omtrent 3–5 % av pasientene hadde endometriumtykkelse > 16 mm ved utvelgelse, omtrent 10–15 % av pasientene som ble behandlet med Esmya® hadde endometriumtykkelse > 16 mm etter 3 måneders behandling.

Denne fortykningen er asymptomatisk og forsvinner etter at behandlingen avsluttes og menstruasjonen kommer tilbake.

Table 1 Endometriumtykkelse > 16 mm

(Data fra to fase III-studier, PEARL I og II)

	Placebo	Esmya® 5 mg	Esmya® 5 mg	GnRH-agonist
Utvelgelse	0	1.1%	5.2%	4.0%
Uke 13 (behandlingsslutt)	2.1%	10.5%	11.3%	1.0%
Uke 17*	/	/	5.2%	5.1%
Uke 26*	0	5.0%	4.1%	4.1%
Uke 38*	3.3%	3.3%	5.5%	4.1%

* Data for uke 17, 26 og 38 inkluderer kun forsøkspersoner som ikke undergikk hysterektomi eller endometriumablasjon

Hos forsøkspersoner med endometriumtykkelse > 16 mm i uke 13 (behandlingsslutt), ble karakteristisk PAEC observert hos 90 % av pasientene (Esmya® 5 mg).

Tatt i betraktning at Esmya® induisert endometriumfortykning forsvinner etter at behandlingen er avsluttet og menstruasjon forekommer igjen, er det ikke behov for å undersøke dette videre, med mindre fortykningen vedvarer etter at behandlingen har stoppet og etter minst én menstruasjonssyklus. Ved gjentatt intermitterende behandling anbefales periodisk overvåking av endometrium. Dette omfatter årlig ultralyd som skal utføres etter tilbakevendt menstruasjon i en behandlingsfri periode. Hvis det oppdages endometriefortykkelse som vedvarer etter tilbakevendt menstruasjon i behandlingsfrie perioder eller lengre enn 3 måneder etter avsluttede behandlingsregimer og/eller endret blødningsmønster oppdages, bør det utføres en undersøkelse som omfatter biopsi av endometrium, for å utelukke andre underliggende sykdommer, deriblant endometriell malignitet.

4 STYRINGSPLAN FOR BEHANDLING AV ENDOMETRIUMFORTYKNING

Fortykkelsen av endometrium reverseres når behandlingen seponeres og menstruasjonen vender tilbake, og er ikke klinisk relevant. Ved gjentatt intermitterende behandling anbefales imidlertid periodisk overvåking av endometrium. Dette omfatter årlig ultralyd som skal utføres etter tilbakevendt menstruasjon i en behandlingsfri periode. Hvis det oppdages endometriefortykkelse som vedvarer etter tilbakevendt menstruasjon i behandlingsfrie perioder eller lengre enn 3 måneder etter avsluttede behandlingsregimer og/eller endret blødningsmønster oppdages, bør det utføres en undersøkelse som omfatter biopsi av endometrium, for å utelukke andre underliggende sykdommer, deriblant endometriell malignitet.

Hvis det utføres en ultralydundersøkelse i løpet av eller etter behandling med Esmya[®] (f.eks. for evaluering av fibroidvolum), er anbefales følgende pasientbehandling:

4.1 Hvis endometriumtykkelse > 16 mm under behandling med Esmya[®]:

Hvis endometriumtykkelse > 16 mm observeres i løpet av behandlingen med Esmya[®], er det ingen grunn til å avbryte behandlingen, og den kan fortsettes i opptil 3 måneder (total behandlingsvarighet).

4.2 Hvis endometriumtykkelse > 16 mm ved slutten av behandling med Esmya[®]:

Hvis en pasient ved slutten av behandlingen har en endometriumtykkelse > 16 mm, er det sannsynlig av dette er relatert til PAEC. Det kreves ingen umiddelbar handling da denne fortykningen forsvinner etter at behandlingen avsluttes og menstruasjonen kommer tilbake. Hvis endometriumtykkelsen fortsatt overskrider 16 mm etter at behandlingen med Esmya[®] er avsluttet og etter at menstruasjonen har kommet tilbake, skal standard praksis for undersøkelse av endometriumtykkelsen hos pre-menopausale kvinner gjelde for å utelukke underliggende forhold, deriblant endometriell malignitet.

5 YTTERLIGERE INFORMASJON

Det er en lav prevalensen av ekte, enkel hyperplasi i populasjonen som er kvalifisert for ulipristalacetatbehandling, men den er ikke ubetydelig. Hos kvinner på en alder mellom 17 og 50 år som har unormal livmorsblødning, er endometriumhyperplasi beregnet til å utgjøre mellom 4,3 % og 6,7 %^{4,5} av tilfellene. I disse publikasjonene ble enkel hyperplasi observert mellom 2,0–2,3 %, kompleks hyperplasi mellom 2,3–2,9 %, og atypisk hyperplasi mellom 0,03–1,3 %.

Det finnes veletablerte kriterier for å differensiere mellom PAEC, hyperplasi og adenokarsinom:

- I hyperplasi er de dilaterte kjertlene fôret med epitel som er lagdelt og tykkere enn normalt, med frekvente mitotiske figurer, som ligner utseendet i proliferativ midt- til senfase.
- I PAEC er kjertlene også oppblåste, men er fôret med uaktivt epitel som er tynnere enn i den normale proliferative fasen, og er ofte flatt og atrofisk.
- I endometri adenokarsinom er histologien svært forskjellig fra PAEC. De ondartede kjertlene er tettsittende og kan være konfluente uten å påvirke stroma. Kjertelarkitektur er kompleks, ofte med kribøst (sillignende) mønster, men kjerteldilatasjon forekommer sjelden. De forstørrede epitelcellene viser ofte atypiske mitotiske figurer og avrundet nukleuser med klumpet kromatin og fremtredende nukleoler.

Patologene har i brosjyren Veiledning for patologer som ligner denne veiledningen, blitt gjort oppmerksomme på de histologiske forskjellene mellom PAEC, upåvirket østrogenvirkning og endometriumhyperplasi, for gjøre det enklere å vurdere histopatologisk endometrium riktig.

6 FOREKOMST AV LEVERSKADE

I tiden etter markedsføringen er det rapportert tilfeller av leverskade og leversvikt.

Grunnet en rekke andre sammenfallende faktorer kan ikke årsaksforholdet mellom Esmya® og alvorlig leverskade fastslås med sikkerhet.

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.

For å ivareta pasientenes sikkerhet ytterligere er underliggende leversykdom nå en kontraindikasjon for å få Esmya®. Før behandlingen starter må det tas leverfunksjonsprøver. Behandlingen må ikke startes hvis transaminaser (alanintransaminase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)) ligger over 2 x øvre normalgrense (ULN) (isolert eller i kombinasjon med bilirubin > 2 x ULN).

Under behandlingen må det tas leverfunksjonsprøver hver måned i løpet av de 2 første behandlingsregimene. Til senere behandlingsregimer må leverfunksjonen testes én gang før hvert nytt behandlingsregime og når det er klinisk relevant.

Hvis en pasient under behandlingen viser tegn eller symptomer som samsvarer med leverskade (utmattelse, asteni, kvalme, oppkast, smerte i høyre hypokondrium, anoreksi, gulsott), bør behandlingen stoppes og pasienten undersøkes umiddelbart, og det bør tas leverfunksjonsprøver.

Pasienter som utvikler transaminasenivåer (ALAT eller ASAT) > 3 ganger øvre normalgrense (ULN) under behandling, bør seponere behandlingen og observeres nøye. I tillegg bør leveren testes 2–4 uker etter hvert avsluttet behandlingsregime.