



GEDEON RICHTER



ESMYA[®] (Ulipristalacetat 5 mg): Verschreibungsleitfaden für Ärzte

Dieser Verschreibungsleitfaden für Ärzte zur Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg (ESMYA[®]) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen bezüglich des Endometriums zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg (ESMYA[®]) zu erhöhen.

Dieser Leitfaden ist damit ein verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Ulipristalacetat 5 mg (ESMYA[®]) verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

ZUSAMMENFASSUNG

- Ulipristalacetat ist indiziert für ein Behandlungsintervall zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist.

Ulipristalacetat ist weiterhin indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation nicht infrage kommt.

Die Behandlung mit ESMYA® muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Gebärmutter-Myomen vertraut sind.

- Die Behandlung besteht aus einer Tablette mit 5 mg, die einmal täglich für Behandlungsintervalle von jeweils bis zu 3 Monaten eingenommen werden muss.
- Schließen Sie Schwangerschaft und Stillzeit vor der Verschreibung von ESMYA® aus.
- Die Verwendung von ESMYA® ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei Schwangerschaft und in der Stillzeit, Genitalblutung unbekannter Ätiologie oder aus anderen Gründen als Gebärmutter-Myomen, bei Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Eierstock- oder Brustkrebs sowie bei Patienten mit einer zugrunde liegenden Lebererkrankung kontraindiziert.
- Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass die Behandlung mit ESMYA® für gewöhnlich in den ersten zehn Behandlungstagen zu einer deutlichen Abschwächung der menstruellen Blutungsstärke oder zu einer Amenorrhoe führen kann. Sollte eine überregelstarke Blutung anhalten, sollte die Patientin ihren Arzt informieren. Falls sich nach wiederholter Intervallbehandlung nach anfänglicher Abschwächung der Blutungsstärke oder Amenorrhoe ein verändertes oder unerwartetes Blutungsmuster zeigen sollte, wie z. B. Zwischenblutungen, sollte eine entsprechende Untersuchung einschließlich einer Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um andere zugrunde liegende Erkrankungen, wie maligne Veränderungen des Endometriums, auszuschließen.
- Im Allgemeinen normalisieren sich die Menstruationen innerhalb von vier Wochen nach dem Behandlungsende eines jeden Behandlungsintervalls.
- Ulipristalacetat hat eine spezifische pharmakodynamische Wirkung auf das Endometrium. Es kann zu einer Verdickung und zu reversiblen histologischen Veränderungen des Endometriums kommen.
- Endometriale Verdickungen bilden sich in der Regel nach Wiedereintreten der Menstruation während der Behandlungspausen oder innerhalb von 3 Monaten nach Ende der Behandlung zurück. Bei wiederholten Intervallbehandlungen empfehlen sich regelmäßige Untersuchungen des Endometriums.
- ESMYA® kann bei ca. 60 Prozent der Patientinnen reversible Veränderungen im Endometrium (sogenannte mit PRM verbundene endometriale Veränderungen, PAEC) hervorrufen.
- Sollten Sie ein Hysterektomiepräparat oder ein uterines Abradat zur histologischen Untersuchung einsenden, informieren Sie bitte den Pathologen darüber, dass die Patientin zuvor mit ESMYA® behandelt wurde.

- Nach der Zulassung wurden Fälle von Leberschäden und Leberversagen berichtet. Beachten Sie die Kontraindikation bei zugrunde liegender Lebererkrankung sowie die notwendigen Leberfunktionstests vor-, während und nach der Behandlung mit ESMYA®.
- Patientinnen sollten auf mögliche Symptome einer Leberschädigung aufmerksam gemacht werden. Sofern eine Patientin während der Behandlung Anzeichen oder Symptome zeigt, die auf einen Leberschaden hinweisen könnten, muss die Behandlung abgebrochen, die Patientin sofort untersucht und Leberfunktionstests durchgeführt werden.
- Die Fachinformation für das Arzneimittel ist diesem Verschreibungsleitfaden beigelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

1	WICHTIGE INFORMATIONEN ZU INDIKATION UND DOSIERUNG VON ESMYA® ..	4
2	ENDOMETRIALE VERDICKUNGEN UND SPEZIFISCHE HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DES ENDOMETRIUMS (PAEC)	5
2.1	ESMYA®: Wirkung auf das Endometrium, wichtige Empfehlungen	5
2.1.1	Histologische Befunde im Endometrium, die als PAEC bezeichnet werden.....	5
2.1.2	Endometriumdicke	6
3	STRATEGIE ZUM UMGANG MIT ENDOMETRIALEN VERDICKUNGEN.....	7
3.1	Endometriumdicke während einer Behandlung mit ESMYA® > 16 mm:.....	7
3.2	Endometriumdicke am Ende der Behandlung mit ESMYA® > 16 mm:	7
4	ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN	8
5	AUFTRETEN VON LEBERSCHÄDEN	8

1 WICHTIGE INFORMATIONEN ZU INDIKATION UND DOSIERUNG VON ESMYA®

Ulipristalacetat ist indiziert für ein Behandlungsintervall zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist.

Zudem ist Ulipristalacetat indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation nicht infrage kommt.

Die Behandlung mit ESMYA® muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Gebärmutter-Myomen vertraut sind.

Die Behandlung besteht aus einer Tablette mit 5 mg, die einmal täglich für Behandlungsintervalle von jeweils bis zu 3 Monaten eingenommen werden muss. Die Behandlung sollte nur bei Eintreten der Menstruation eingeleitet werden. Das erste Behandlungsintervall sollte während der ersten Menstruationswoche begonnen werden. Weitere Behandlungsintervalle sollten frühestens während der ersten Woche der zweiten Menstruation nach Abschluss des letzten Behandlungsintervalls begonnen werden. Der behandelnde Arzt sollte die Patientin über die Notwendigkeit von Behandlungspausen aufklären. Es liegen Untersuchungen für wiederholte Intervall-Behandlungen von bis zu 4 Intervall-Behandlungen vor.

Wichtiger Hinweis:

Jedes Behandlungsintervall sollte die Dauer von 3 Monaten nicht überschreiten, da das Risiko negativer Auswirkungen auf das Endometrium bei längerfristiger Behandlung nicht bekannt ist.

Die Verwendung von ESMYA® ist in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Daher sollten Schwangerschaft und Stillzeit ausgeschlossen werden, ehe ESMYA® verabreicht wird.

Wird vor Beginn eines neuen Behandlungsintervalls eine Schwangerschaft vermutet, so ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.

2 ENDOMETRIALE VERDICKUNGEN UND SPEZIFISCHE HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DES ENDOMETRIUMS (PAEC)

Ulipristalacetat zählt zur Substanzklasse der Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (PRM), auch bekannt als Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM), und hat eine spezifische pharmakodynamische Wirkung auf das Endometrium. Es übt agonistische und antagonistische Aktivitäten auf Grundlage des Zielgewebes und der Abwesenheit oder des Vorhandenseins von Progesteron aus¹, was zu einer Verdickung sowie zu Veränderungen in der Histologie der Gebärmutter Schleimhaut führt. Diese histologischen Veränderungen – auch als PAEC (PRM Associated Endometrial Changes) bezeichnet – sind nach Behandlungsende reversibel.

2.1 ESMYA®: Wirkung auf das Endometrium, wichtige Empfehlungen

2.1.1 Histologische Befunde im Endometrium, die als PAEC bezeichnet werden

PAEC entsprechen einem histologischen Bild, welches von inaktivem und schwach proliferierendem Epithel mit einem Ungleichgewicht zwischen stromalem und epithelalem Wachstum gekennzeichnet ist. Es bilden sich prominente, zystisch erweiterte Drüsen mit gemischtem estrogenem (mitogenem) und gestagenem (sekretorischem) Effekt im glandulären Epithel. Ein solches Muster wurde bei ungefähr 60 Prozent der Patientinnen nach einer dreimonatigen Behandlung mit ESMYA® beobachtet. Diese Veränderungen sind nach Behandlungsende reversibel und sollten nicht als endometriale Hyperplasie fehlinterpretiert werden.^{2,3}

Im Falle einer Hyperplasie (ohne Atypie) wird eine Überwachung der Patientin laut gängiger klinischer Praxis (z. B. durch Kontrolluntersuchung 3 Monate später) empfohlen. Bei atypischer Hyperplasie sollte eine Untersuchung und Behandlung laut gängiger klinischer Praxis erfolgen.

Laut Williams *et al.* unterscheiden sich PAEC von proliferativem Endometrium oder endometrialer Hyperplasie durch folgende Schlüsselmerkmale: (a) geringe mitotische Aktivität; (b) abortive subnukleäre Vakuolen; (c) Apoptose und (d) die Absenz stromaler Dissoziation und dichter Drüsenlagerung. Berichten zufolge waren diese Veränderungen nach Beendigung der Behandlung mit Ulipristalacetat und mit Einsetzen der nächsten Menstruation reversibel.⁴

¹ Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. Human Reproduction Update. 2005; 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. Mod Pathol. 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.

Wenn Sie ein Hysterektomiepräparat oder ein uterines Abradat zur histologischen Untersuchung einsenden, sollte der Pathologe unbedingt darüber informiert werden, dass die Patientin mit ESMYA® behandelt wurde.

2.1.2 Endometriumdicke

Bei Frauen vor der Menopause variiert die Dicke des Endometriums zyklusabhängig. Kontinuierliche Messungen der endometrialen Dicke in Phase-III-Studien haben gezeigt, dass beim Screening etwa 3-5 Prozent aller Patientinnen eine gemessene endometriale Dicke von > 16 mm haben, etwa 10-15 Prozent der über einen Zeitraum von drei Monaten mit ESMYA® behandelten Patientinnen weisen eine endometriale Dicke von > 16 mm auf. Diese Verdickung ist asymptomatisch und ist mit Absetzen der Behandlung und nach Wiedereinsetzen der Menstruation nicht mehr nachweisbar.

**Tabelle 1 Endometriumdicke > 16 mm
(Daten aus zwei Phase III-Studien, PEARL I und II)**

	Placebo	ESMYA® 5 mg	ESMYA® 5 mg	GnRH-Agonist
Screening	0	1,1 %	5,2 %	4,0 %
Woche 13 (Behandlungsende)	2,1 %	10,5 %	11,3 %	1,0 %
Woche 17*	/	/	5,2 %	5,1 %
Woche 26*	0	5,0 %	4,1 %	4,1 %
Woche 38*	3,3 %	3,3 %	5,5 %	4,1 %

* Daten der Woche 17, 26 und 38 liegen nur von Patientinnen vor, bei denen keine Hysterektomie oder Endometriumablation erfolgte

Bei 90 Prozent der Patientinnen mit einer Endometriumdicke von > 16 mm in Woche 13 (Behandlungsende) wurden die Merkmale von PAEC festgestellt (ESMYA® 5 mg).

Da die durch ESMYA® induzierte Verdickung des Endometriums nach Therapieende und nach Wiedereintreten der Menstruation während der Behandlungspausen oder innerhalb von 3 Monaten nach Ende des Behandlungsintervalls reversibel ist, muss diese nicht weiter abgeklärt werden, es sei denn, sie besteht nach diesen Zeitpunkten weiter. Bei wiederholten Intervallbehandlungen empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des Endometriums (weitere Informationen - siehe unten 3.2).

3 STRATEGIE ZUM UMGANG MIT ENDOMETRIALEN VERDICKUNGEN

Die Verdickung des Endometriums bildet sich nach dem Behandlungsende und nach dem Wiedereintreten der Menstruation zurück und ist klinisch unbedenklich. Allerdings wird bei wiederholten Intervallbehandlungen eine regelmäßige Kontrolle des Endometriums empfohlen. Diese umfasst eine jährliche Ultraschalluntersuchung nach Wiedereintreten der Menstruation während der Behandlungspausen. Sollte eine Verdickung des Endometriums festgestellt werden, die nach dem Wiedereintreten der Menstruation während der Behandlungspausen oder 3 Monate nach Ende der Behandlungsintervallen immer noch anhält, und/oder ein verändertes Blutungsmuster auftreten, ist eine entsprechende Untersuchung einschließlich einer Biopsie des Endometriums durchzuführen, um andere zugrunde liegende Erkrankungen, wie maligne Veränderungen des Endometriums, auszuschließen.

Wenn während oder nach einer Behandlung mit ESMYA[®] ein Ultraschall durchgeführt wird (z. B. zur Volumenmessung von Myomen), gilt die folgende Empfehlung für das weitere Vorgehen mit der Patientin:

3.1 Endometriumdicke während einer Behandlung mit ESMYA[®] > 16 mm:

Wenn während der Behandlung mit ESMYA[®] eine Endometriumdicke von > 16 mm beobachtet wird, besteht kein Anlass die Behandlung abzubrechen; jedes Behandlungsintervall kann für einen Zeitraum von insgesamt bis zu drei Monaten fortgesetzt werden.

3.2 Endometriumdicke am Ende der Behandlung mit ESMYA[®] > 16 mm:

Wenn eine Patientin während der Behandlung eine Endometriumdicke von > 16 mm aufweist, hängt dies wahrscheinlich mit PAEC zusammen. Es müssen keine Sofortmaßnahmen ergriffen werden, da die Verdickung nach Wiedereintreten der Menstruation während der Behandlungspausen oder nach Beendigung der Behandlungsintervalle verschwindet. Sofern die Endometriumdicke jedoch auch nach Wiedereintreten der Menstruation während der Behandlungspausen oder 3 Monate nach Beendigung der Therapie mit ESMYA[®] und trotz Wiedereintreten der Menstruation weiterhin über 16 mm liegt, sollten die üblichen Untersuchungen, einschließlich einer Biopsie des Endometriums, durchgeführt werden, um andere zugrunde liegende Erkrankungen, einschließlich maligner Veränderungen des Endometriums, auszuschließen.

4 ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN

Die Prävalenz gesicherter einfacher endometrialer Hyperplasien ist im Kollektiv der für eine Behandlung mit Ulipristalacetat in Frage kommenden Frauen zwar gering, jedoch nicht irrelevant. Frauen mit uterinen Blutungsstörungen im Alter zwischen 17 und 50 weisen nach publizierten Schätzungen in 4,3 Prozent bis 6,7 Prozent endometriale Hyperplasien auf.^{5,6}

In den entsprechenden Publikationen wurde eine einfache Hyperplasie bei 2,0 Prozent bis 2,3 Prozent, eine komplexe Hyperplasie bei 2,3 Prozent bis 2,9 Prozent und eine atypische Hyperplasie bei 0,03 Prozent bis 1,3 Prozent der Frauen beobachtet.

Die Pathologen werden in einem gesonderten, diesem ähnlichen Leitfaden für Pathologen auf die histologischen Unterschiede zwischen PAEC, ungehemmtem Estrogeneffekt und endometrialer Hyperplasie aufmerksam gemacht, um eine korrekte histopathologische Begutachtung endometrialer Präparate zu erleichtern.

5 AUFTRETEN VON LEBERSCHÄDEN

Nach der Zulassung wurden Fälle von Leberschäden und Leberversagen berichtet.

Daher ist eine zugrunde liegende Lebererkrankung nun eine Kontraindikation zur Einnahme von ESMYA®. Außerdem müssen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) den oberen Normwert (ULN) um mehr als das Zweifache überschreiten (isoliert oder in Kombination mit einem Bilirubinwert, der den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreitet (> 2 x ULN)).

Während der ersten beiden Behandlungsintervalle müssen einmal monatlich Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei weiteren Behandlungsintervallen muss die Leberfunktion einmal vor jedem neuen Behandlungsintervall und wenn dies klinisch angezeigt ist überprüft werden.

Sofern eine Patientin während der Behandlung Anzeichen oder Symptome zeigt, die auf einen Leberschaden hinweisen könnten (Müdigkeit, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen unterhalb des rechten Rippenbogens, Anorexie, Gelbsucht), muss die Behandlung abgebrochen, die Patientin sofort untersucht und Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patientinnen, deren Transaminasespiegel (ALT oder AST) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes ansteigen, müssen die Behandlung abbrechen und engmaschig überwacht werden. Darüber hinaus sollten 2 - 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden.

⁵ 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.

⁶ 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.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von ESMYA® (Ulipristalacetat 5 mg) und auf den Webseiten des Zulassungsinhabers: <https://www.gedeonrichter.de/>.

KONTAKTINFORMATIONEN örtlicher Vertreter:
Gedeon Richter Pharma GmbH
Eiler Straße 3W
51107 Köln, Deutschland
Telefon: +49 (0) 221 88890 444
E-Mail: medinfo@gedeonrichter.de

