

Gids over de risico's van ESMYA[®] (ulipristalacetaat) voor voorschrijvende Artsen

SAMENVATTING

- Ulipristalacetaat is geïndiceerd voor intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen premenopausale vrouwen en bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben.
- De behandeling bestaat uit het eenmaal daags oraal innemen van één tablet van 5 mg voor behandelingsfases die ieder tot 3 maanden duren. Een behandeling mag pas worden begonnen als de menstruatie heeft plaatsgevonden: de eerste behandelingsfase dient in de eerste week van de menstruatie plaats te vinden. Hernieuwde behandelingsfases dienen op zijn vroegst van start te gaan in de eerste week van de tweede menstruatie nadat de eerste behandelingsfase is voltooid. De behandelende arts dient de noodzaak van behandelingsvrije tussenperiodes uit te leggen. Herhaalde intermitterende behandelingen zijn onderzocht voor max. 4 onderbroken behandelingsfases.
- Sluit zwangerschap en borstvoeding uit voordat u ulipristalacetaat voorschrijft.
- Het gebruik van ulipristalacetaat is gecontra-indiceerd in gevallen van:
 - overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor hulpstoffen,
 - zwangerschap en borstvoeding,
 - genitale bloeding van onbekende etiologie of wegens andere redenen dan vleesbomen in de baarmoeder,
 - baarmoeder-, baarmoederhals-, eierstok- of borstkanker,
 - onderliggende leveraandoening.
- Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat behandeling met Esmya[®] gewoonlijk leidt tot een aanzienlijke vermindering van menstrueel bloedverlies of amenorroe in de eerste tien dagen van de behandeling. Als overmatige bloeding aanhoudt, dient de patiënte haar arts hiervan op de hoogte te brengen. Als er gedurende herhaalde intermitterende behandeling, na de aanvankelijke vermindering van het bloeden of amenorroe, een veranderd, aanhoudend of onverwacht bloedingspatroon optreedt zoals tussentijdse bloedingen, dient er onderzoek, met inbegrip van een endometrische biopsie, te worden uitgevoerd, teneinde onderliggende aandoeningen, waaronder endometrische maligniteit uit te sluiten.
- Menstruaties zullen over het algemeen binnen vier weken na afloop van iedere behandelingsfase terugkomen.
- Ulipristalacetaat kan tijdelijke en omkeerbare toegenomen verdikking van het endometrium onder behandeling veroorzaken.
- Een behandelingsfase met ulipristalacetaat kan tot in totaal 3 maanden worden voortgezet.

Veiligheid van het endometrium

- Endometrische verdikking verdwijnt gewoonlijk na terugkeer van de menstruaties in de periodes buiten de behandeling of binnen 3 maanden nadat de behandelingsfasen zijn gestopt. In geval van herhaalde intermitterende behandeling wordt een periodieke controle van het endometrium aanbevolen. Dit omvat een jaarlijkse echoscopie die moet worden uitgevoerd na hervatting van de menstruatie in de periode buiten de behandeling. Als er een endometrische verdikking is geconstateerd, die aanhoudt na terugkeer van de menstruatie in de periodes buiten de behandeling of nadat er 3 maanden zijn verstreken na afloop van de behandelingsfasen, en/of een veranderd bloedingspatroon is geconstateerd, dient er onderzoek te worden gedaan, met inbegrip van een endometrische biopsie, teneinde andere onderliggende aandoeningen, waaronder endometrische maligniteit, uit te sluiten.
- Ulipristalacetaat veroorzaakt bij ongeveer 60% van de patiënten omkeerbare veranderingen van het endometrium (ook genoemd: met progesteronreceptormodulators (PRM) geassocieerde veranderingen in het endometrium (PRM associated endometrial changes, PAEC)).
- Progesteronreceptormodulators geassocieerde veranderingen in het endometrium (PAEC) moeten niet worden verward met hyperplasie van het endometrium.
- Als u een hysterectomiemonster of een biopsie van het endometrium voor histologische analyse opstuurt, laat de patholoog dan weten dat de patiënt vooraf met ulipristalacetaat is behandeld.

Mogelijke risico op ernstige leverschade en monitoren van leverfunctie

- Gedurende de postmarketingervaring zijn gevallen van leverbeschadiging en leverfalen gemeld.
- Tests van de leverfunctie moeten nu worden uitgevoerd, voordat de behandeling begint. Er mag niet worden begonnen met de behandeling als transaminasen (alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT) 2 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) overschrijdt (geïsoleerd of in combinatie met bilirubine >2 x ULN).
- Gedurende de behandeling moeten er maandelijks leverfunctietests worden uitgevoerd gedurende de eerste 2 behandelingsfasen. Voor verdere behandelingsfasen moet de leverfunctie eenmaal worden getest voorafgaand aan iedere nieuwe behandelingsfase en wanneer het klinisch geïndiceerd is.
- Als een patiënt ten tijde van een behandeling tekenen of symptomen vertoont die passen bij leverschade (vermoeidheid, asthenie, misselijkheid, braken, pijn in het rechter hypochondrium, anorexia, geelzucht), dient de behandeling te worden stopgezet, moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht en moeten er levertests worden uitgevoerd.
- Bij patiënten bij wie transaminasewaarden (ALAT of AST) optreden van > 3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde, dient de behandeling te worden stopgezet en nauwgezet te worden gevolgd.
- Daarnaast dienen er 2-4 weken nadat iedere behandelingsfase is beëindigd, levertests te worden uitgevoerd.

CONTACTINFORMATIE:

Medical Information Service, Gedeon Richter/PregLem S.A Route de Frontenex 41A, 1207 Genève, Zwitserland E-mail : medinfo@richter.hu	Lokaal contact : Gedeon Richter Benelux West End, Noordkustlaan 16A, B5 1702 Groot-Bijgaarden, België E-mail: medinfo.nl@gedeonrichter.eu Tel.: +32 2 7049330
---	---

INHOUD

1	INLEIDING	4
2	BELANGRIJKE INFORMATIE OVER DE DUUR VAN GEBRUIK VAN VAN ULIPRISTALACETAAT	4
3	HET OPTREDEN VAN VERDIKKING VAN HET ENDOMETRIUM EN SPECIFIEKE HISTOLOGISCHE VERANDERINGEN VAN HET ENDOMETRIUM (PAEC)	5
3.1	Het effect van ulipristalacetaat op het endometrium en belangrijke aanbeveling	5
3.1.1	Histologische verschijnselen met de naam PAEC.....	5
3.1.2	Dikte van het endometrium.....	5
4	AANBEVELINGEN BETREFFENDE DE BEHANDELING VAN DE VERDIKKING VAN HET ENDOMETRIUM	6
4.1	Als het endometrium > 16 mm dik is tijdens de behandeling met ulipristalacetaat: ..	6
4.2	Als het endometrium > 16 mm dik is na het stoppen van de behandeling met ulipristalacetaat:	6
5	DIFFERENTIATIE TUSSEN PAEC, HYPERPLASIE EN ADENOCARCINOOM.....	6
6	HET OPTREDEN VAN LEVERBESCHADIGING	7

1 INLEIDING

Ulipristalacetaat is geïndiceerd voor intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen premenopausale vrouwen en bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben.

Ulipristalacetaat behoort tot de klasse van progesteronreceptormodulators (PRM's), ook bekend als selectieve progesteronreceptormodulators (SPRM's) en heeft een specifieke farmacodynamische werking op het endometrium. Er kunnen verdikking van het endometrium en omkeerbare histologische veranderingen van het endometrium optreden.

Deze informatie is bedoeld voor:

- het benadrukken en beschrijven van belangrijke risico's van ulipristalacetaat waarvan u op de hoogte moet zijn in verband met de behandeling met ulipristalacetaat
- het beschrijven van de mogelijke veranderingen in het endometrium tijdens ulipristalacetaat gebruik
- het verschaffen van aanbevelingen betreffende de behandeling van de verdikking van het endometrium
- Informatie over het mogelijke risico op ernstige leverschade, hoe dit risico te beperken en een overzicht van de controle op de leverfunctie

2 BELANGRIJKE INFORMATIE OVER DE DUUR VAN GEBRUIK VAN VAN ULIPRISTALACETAAT

De behandeling bestaat uit het eenmaal daags oraal innemen van één tablet van 5 mg voor behandelingsfases die ieder tot 3 maanden duren. Een behandeling mag pas worden begonnen als de menstruatie heeft plaatsgevonden: de eerste behandelingsfase dient in de eerste week van de menstruatie plaats te vinden. Hernieuwde behandelingsfases dienen op zijn vroegst van start te gaan in de eerste week van de tweede menstruatie, nadat de eerste behandelingsfase is voltooid. De behandelende arts dient de noodzaak van behandelingsvrije tussenperiodes uit te leggen. Herhaalde intermitterende behandelingen zijn onderzocht tot max. 4 intermitterende behandelingsfases, en gegevens met beperkte veiligheid zijn onderzocht voor in totaal 8 intermitterende behandelingsfases.

Belangrijke opmerking:

Geen enkele behandelingsfase dient langer dan 3 maanden te duren, aangezien het risico van bijwerkingen op het endometrium onbekend is als de behandeling wordt voortgezet.

Het gebruik van ulipristalacetaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap; daarom moeten zwangerschap en borstvoeding worden uitgesloten voordat ulipristalacetaat wordt gegeven. Als zwangerschap wordt vermoed voorafgaand aan de aanvang van een nieuwe behandelingsfase, dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd.

3 HET OPTREDEN VAN VERDIKKING VAN HET ENDOMETRIUM EN SPECIFIEKE HISTOLOGISCHE VERANDERINGEN VAN HET ENDOMETRIUM (PAEC)

Ulipristalacetaat heeft een specifiek, direct effect op het endometrium. Tijdens de behandeling met ulipristalacetaat kan verdikking van het endometrium optreden. Bovendien kunnen veranderingen in de histologie van het endometrium worden waargenomen bij patiënten die met ulipristalacetaat worden behandeld. Deze veranderingen zijn omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling. Deze histologische veranderingen worden “Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes” of PAEC genoemd.

3.1 Het effect van ulipristalacetaat op het endometrium en belangrijke aanbeveling

3.1.1 Histologische verschijnselen met de naam PAEC

PAEC is een histologische eigenschap die wordt gekenmerkt door een inactief en zwak prolifererend epitheel geassocieerd met asymmetrie van de stroma- en epitheelgroei, resulterend in opvallende cystisch gedilateerde klieren met gemengde oestrogeen (mitotische) en progesteron (secretoriale) effecten op het epitheel. Een dergelijk patroon is waargenomen bij ongeveer 60% van de patiënten die gedurende 3 maanden met ulipristalacetaat zijn behandeld. Deze veranderingen zijn omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling. Deze veranderingen moeten niet worden verward met hyperplasie van het endometrium^{1,2}.

In geval van hyperplasie (zonder atypie) wordt controle conform de gangbare klinische praktijk (bijv. 3 maanden later een follow-up controle) aanbevolen. In geval van atypische hyperplasie dient onderzoek en behandeling conform de gangbare klinische praktijk te worden uitgevoerd.

Wanneer u hysterectomiemonsters of biopten van het endometrium opstuurt voor histologische evaluatie, dan is het belangrijk dat de patholoog ervan op de hoogte wordt gebracht dat de patiënt met ulipristalacetaat is behandeld.

3.1.2 Dikte van het endometrium

Bij 10-15% van de patiënten die ulipristalacetaat gebruikten, werd verdikking van het endometrium waargenomen.

Overwegende dat de door ulipristalacetaat geïnduceerde verdikking van het endometrium verdwijnt nadat de behandeling is stopgezet en de menstruatie is teruggekeerd, of binnen 3 maanden nadat de behandelingsfases worden stopgezet, is er geen noodzaak om dit te onderzoeken tenzij dit blijft bestaan na die momenten. In geval van herhaalde intermitterende behandeling wordt periodieke controle van het

1 Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. Mod Pathol 2008;21:591-8.

2 Olga B. Ioffe, Richard J. Zaino en 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.

endometrium aanbevolen. Deel daarvan is een jaarlijkse echoscopie die na hervatting van de menstruatie in de periode buiten de behandeling wordt uitgevoerd. Als er een endometrische verdikking is geconstateerd die aanhoudt na terugkeer van de menstruatie in de periodes buiten de behandeling of nadat er 3 maanden zijn verstreken na afloop van de behandelingsfases, en/of een veranderd bloedingspatroon is geconstateerd, dient er onderzoek, met inbegrip van endometrische biopsie, te worden verricht teneinde onderliggende aandoeningen, inclusief endometrische maligniteit, uit te sluiten.

4 AANBEVELINGEN BETREFFENDE DE BEHANDELING VAN DE VERDIKKING VAN HET ENDOMETRIUM

Als er een echoscopie wordt uitgevoerd tijdens of na de behandeling met ulipristalacetaat (bijv. voor de evaluatie van vleesboomvolume), dan wordt de volgende behandeling van de patiënt aanbevolen:

4.1 Als het endometrium > 16 mm dik is tijdens de behandeling met ulipristalacetaat:

Wanneer wordt waargenomen dat het endometrium > 16 mm dik is tijdens de behandeling met ulipristalacetaat, is er geen reden om te stoppen en kan de behandeling worden voortgezet gedurende maximaal 3 maanden. Er is geen onmiddellijke actie vereist omdat deze verdikking meestal verdwijnt nadat de behandeling wordt stopgezet en de menstruatie optreedt.

4.2 Als het endometrium > 16 mm dik is na het stoppen van de behandeling met ulipristalacetaat:

Als het endometrium nog steeds dikker is dan 16 mm na terugkeer van de menstruatie in periodes buiten de behandeling of meer dan 3 maanden nadat de behandeling met ulipristalacetaat is stopgezet en na terugkeer van de menstruatie, dient onderzoek te worden gedaan, met inbegrip van een endometrische biopsie, teneinde andere onderliggende aandoeningen, inclusief endometrische maligniteit uit te sluiten.

5 DIFFERENTIATIE TUSSEN PAEC, HYPERPLASIE EN ADENOCARCINOOM

De prevalentie van werkelijke simpele hyperplasie in de populatie die in aanmerking komt voor behandeling met ulipristalacetaat is laag, maar niet te verwaarlozen. Bij vrouwen tussen 17 en 50 jaar die abnormale bloedingen uit de baarmoeder vertonen, wordt hyperplasie van het endometrium geschat op 4,3% tot 6,7%³. In deze publicaties werd simpele hyperplasie waargenomen bij 2,0% tot 2,3%, complexe hyperplasie bij 2,3% tot 2,9% en atypische hyperplasie bij 0,03% tot 1,3%.

Er bestaan gevestigde criteria voor differentiatie tussen PAEC, hyperplasie en adenocarcinoom:

³ 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.

- Bij hyperplasie vertonen de gedilateerde klieren aan de binnenkant epitheel in lagen en dikker dan normaal, vaak met mitotische patronen, die er net zo uitzien als de midden- tot late proliferatiefase.
- Bij PAEC zijn de klieren ook opgezet, maar hebben aan de binnenkant inactief epitheel dat dunner is dan in de normale proliferatiefase, en dat er vaak afgevlakt en atrofisch uitziet.
- Bij adenocarcinoom van het endometrium is de histologie heel anders dan bij PAEC. De maligne klieren zijn verdicht en kunnen in elkaar overlopen zonder hinderende stroma. De klierarchitectuur is complex, vaak met een zeefvormig patroon, maar dilatatie van de klier komt niet vaak voor. De vergrote epitheelcellen vertonen frequente atypische mitotische patronen en afgeronde nucleï met samengeklonterd chromatine en opvallende nucleoli.

De pathologen worden in de Gids voor Pathologen, die met deze gids overeenkomt, op de hoogte gebracht van de histologische verschillen tussen PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium, om de juiste histopathologische beoordeling van het endometrium te vergemakkelijken.

6 HET OPTREDEN VAN LEVERBESCHADIGING

Tijdens de post-marketingervaring zijn er gevallen gemeld van leverschade en leverfalen, waarbij in sommige gevallen een levertransplantatie nodig was.

Om de veiligheid van de patiënten verder te waarborgen, is een onderliggende leveraandoening nu een contra-indicatie voor het ontvangen van ulipristalacetaat. Tests van de leverfunctie moeten nu worden uitgevoerd, voordat de behandeling begint. Er mag niet worden begonnen met de behandeling als transaminasen (alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT) 2 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) overschrijdt (geïsoleerd of in combinatie met bilirubine $>2 \times$ ULN).

Gedurende de behandeling moeten er maandelijks leverfunctietests worden uitgevoerd gedurende de eerste 2 behandelingsfasen. Voor verdere behandelingsfasen moet de leverfunctie eenmaal worden getest voorafgaand aan iedere nieuwe behandelingsfase en wanneer het klinisch geïndiceerd is.

Als een patiënt ten tijde van een behandeling tekenen of symptomen vertoont die passen bij leverschade (vermoeidheid, asthenie, misselijkheid, braken, pijn in het rechter hypochondrium, anorexia, geelzucht), dient de behandeling te worden stopgezet, moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht en moeten er levertests worden uitgevoerd.

Patiënten bij wie transaminasewaarden (ALAT of AST) optreden van > 3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde, dient de behandeling te worden stopgezet of nauwgezet te worden gevolgd.

Daarnaast dienen er 2-4 weken nadat iedere behandelingsfase is beëindigd, levertests te worden uitgevoerd.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

Extra Materiaal

U kunt extra materiaal opvragen via medinfo.nl@gedeonrichter.eu. Aanvullende informatie betreffende ulipristalacetaat is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op <https://www.gedeonrichterbenelux.com/healthcare-professionals/>.