



esmya®

# KAKO LIJEČITI ESMYOM® ?

Dinka Pavičić Baldani  
Klinika za ženske bolesti i porode  
KBC-a i MF Sveučilišta u Zagrebu

Šibenik, 2014





# ŠTO JE ESMYA®?

lijek za oralnu uporabu

aktivna tvar  
ulipristal acetat (UPA)



UPA pripada klasi  
Selektivnih modulatora  
progesteronskih receptora  
(SPRM)

tablete od 5 mg UPA  
minimalna učinkovita doza  
lijeka



esmya®



# ZA ŠTO SE ESMYA® KORISTI ?

indicirana za pre-operativno liječenje umjerenih do izraženih simptoma povezanih s mioma maternice kod žena reproduktivne dobi.



brzo smanjuje krvarenje iz maternice (unutar 7 dana)



smanjuje volumen mioma, učinak traje najmanje 6 mjeseci



smanjuje bolnosti i poboljšava kvalitetu života



izostanak značajnijih nus-pojava

esmya®



# KAKO SE ESMYA® KORISTI ?



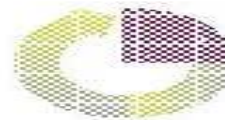
Oralna tableta

Jednom dnevno,  
svaki dan kroz 3 mjeseca



Uzima se s vodom, neovisno  
o hrani

Početak uzimanja unutar prvog tjedna  
menstruacijskog ciklusa

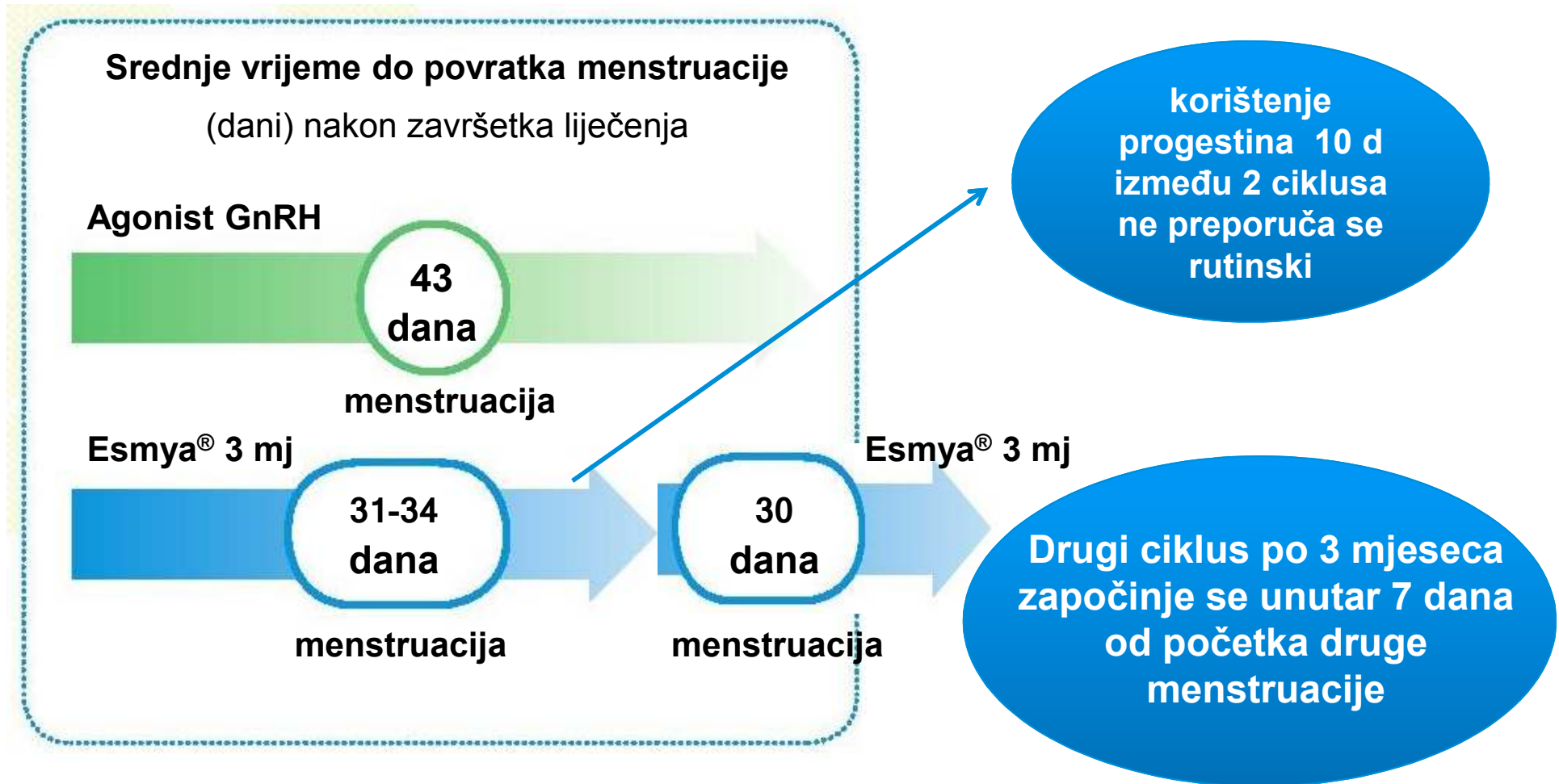


2012 1 ciklus od 3 mjeseca  
12/2013 maksimalno 2 ciklusa od 3 mjeseca

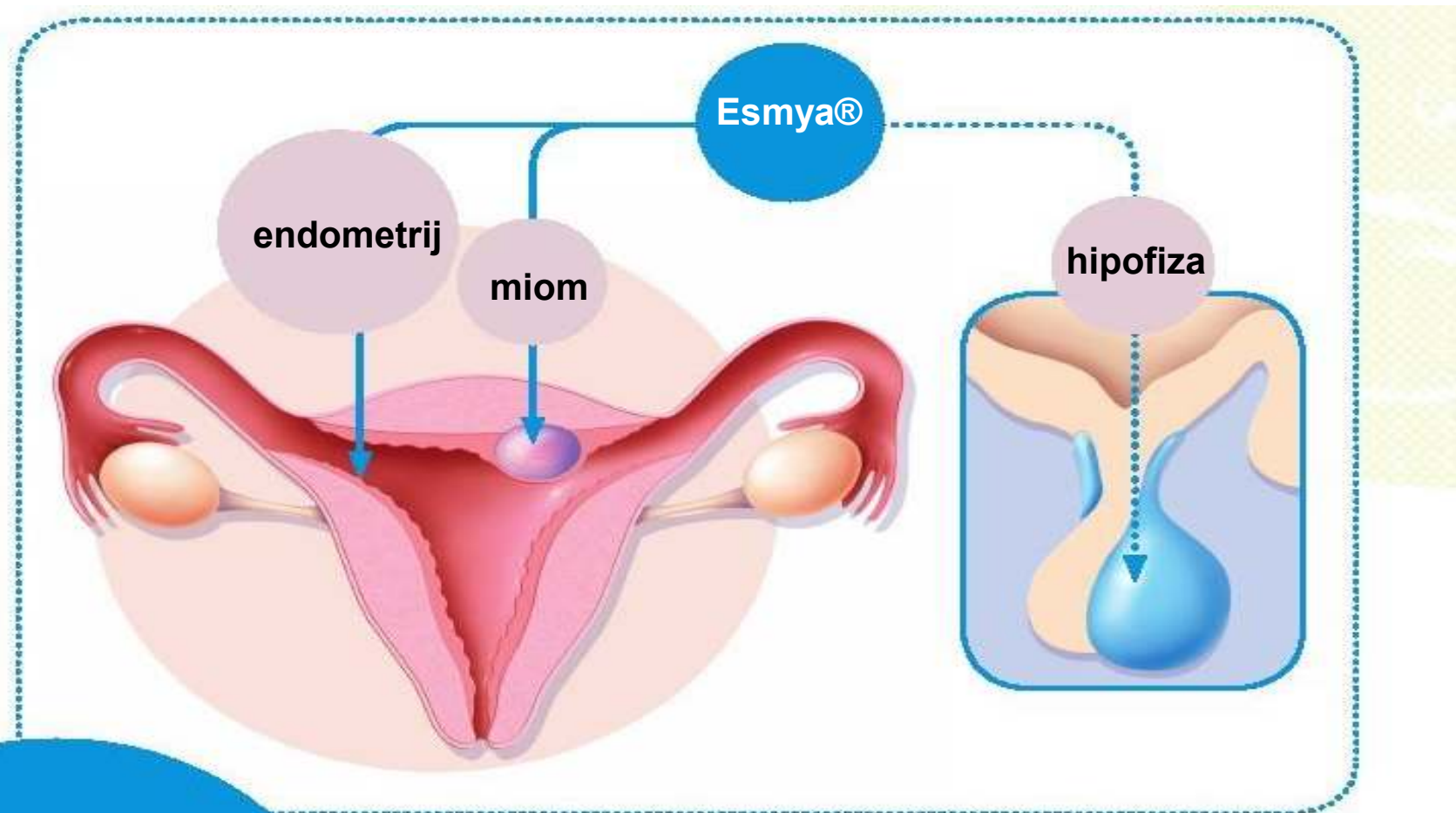
Od 12/2013 odobrenje za  
korištenje dva ciklusa  
od po tri mjeseca Esmya®  
vrijedi u svim  
zemljama EU



# KAKO SE ESMYA® KORISTI ?



esmya®



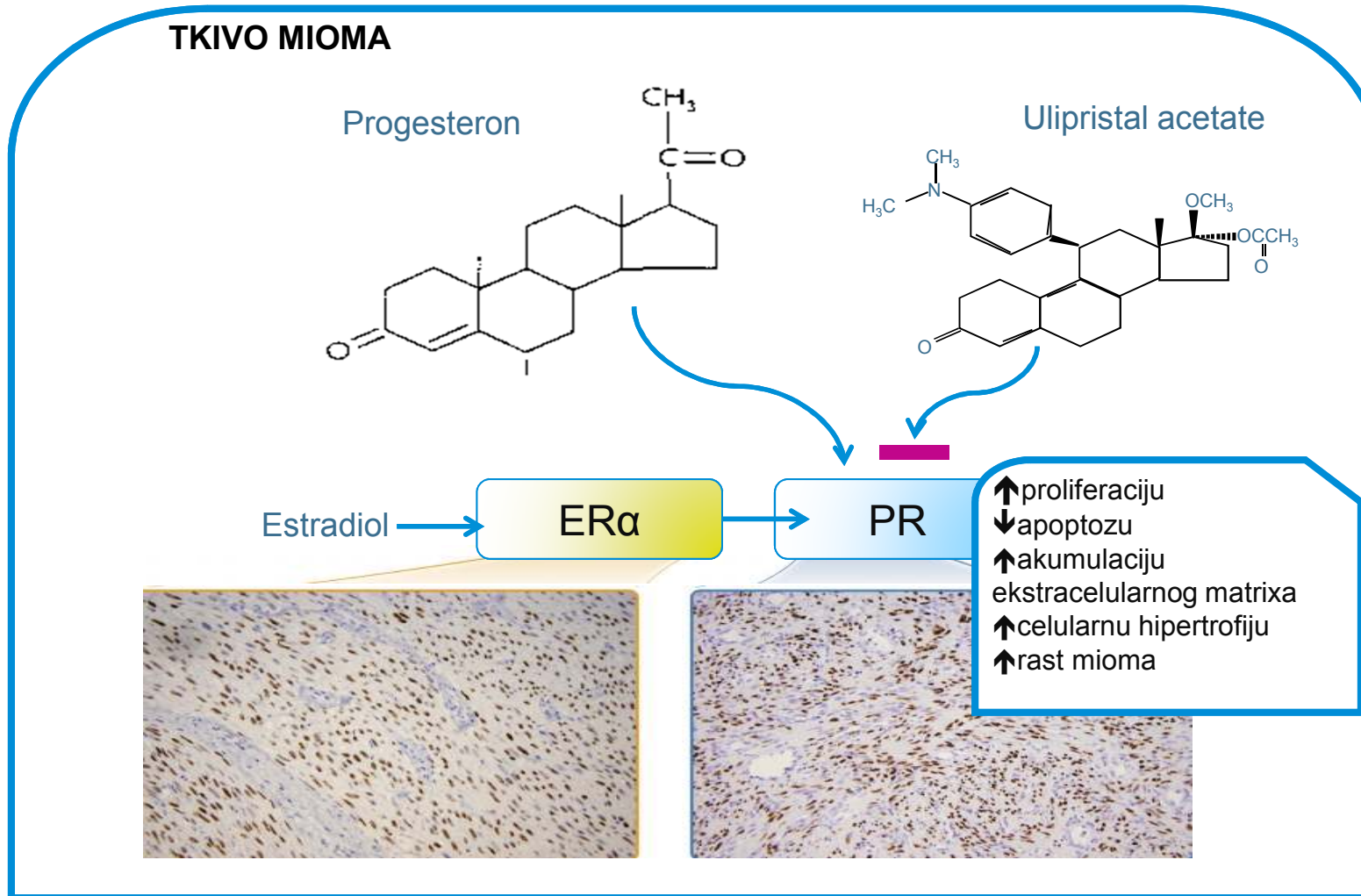
**Esmya®**

**blokira  
progesteronske receptore  
prisutne u tkivu  
mioma, endometrija  
i hipofize**

**ESMYA® - UPA  
MEHANIZAM DJELOVANJA**



# ESMYA® - UPA MEHANIZAM DJELOVANJA



BULUN SE. N ENGL J MED 2013;369:1344-1355.

esmya®



# UPA – VIŠESTRUKI UČINAK NA STANICE MIOMA, BEZ UČINKA NA NORMALAN MIOMETRIJ

↓ angiogenetskih čimbenika rasta (VGF)

supresija neovaskularizacije, proliferacije stanica i preživljenja

↑ caspase 3 i ↑ Bcl-2

inhibira proliferaciju stanica i  
uzrokuje  
apoptozu



modulira odnos PR-A i PR-B  
smanjuje viabilnost stanica

↑ ekspresiju MMPs i ↓ ekspresiju TIMPs i kolagena

smanjuje ulaganje kolagena u ekstracelularne prostore što dovodi  
remećenja integriteta tkiva

MAURO T, STEROIDS 2000, SPITZ IM, CURR OPIN OBSTET GYNECOL 2009; TALAULIKAR VC, EUR J OBSTET GYNECOL REPROD BIOL 2012

esmya®

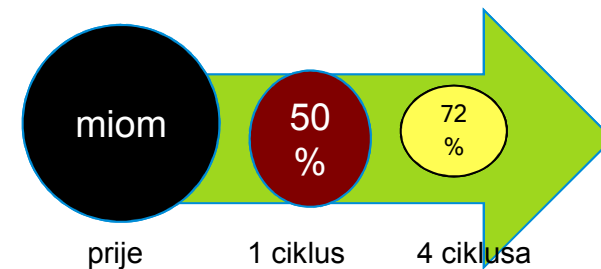


# ESMYA® - KLINIČKI DOKAZAN UČINAK NA MIOME



85% pacijenata ima klinički značajnu redukciju volumena mioma

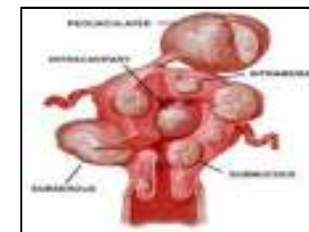
volumen mioma smanjen za 50% nakon prvog ciklusa, odnosno 72% nakon 4 ciklusa korištenja



6 mjeseci

održana smanjena veličina mioma do 6 mj nakon završetka liječenja

učinak na smanjenje mioma neovisan o tipu i lokalizaciji



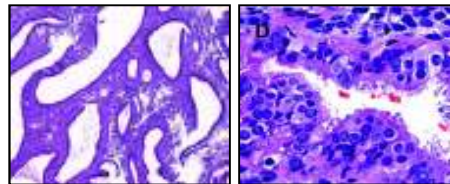
esmya®

# UPA – UČINAK NA ENDOMETRIJ



UPA antiproliferativan učinak na endometriju  
objašnjen specifičnim benignim histološkim promjenama – PAEC

PAEC:  
cistična  
glandularna  
dilatacija



PAEC:  
niska  
mitotska  
aktivnost

- 1) niska mitotska aktivnost u žlijezdama i stromi
- 2) abortivne subnuklearne vakuole
- 3) apoptoza
- 4) izostanak raspadanja strome i žljezdanog bujanja
- 4) cistična dilatacija žlijezda s tankim epitelom bez nuklearne pseudostratif.

PAEC – vidljiv u 60% pacijentica tijekom 1. i 4. ciklusa liječenja Esmya®  
TRAJANJE PRIMJENE I KUMULATIVNA DOZA NE UTJEČE NA POJAVU PAEC  
TIJEKOM PROLONGIRANOG DAVANJA

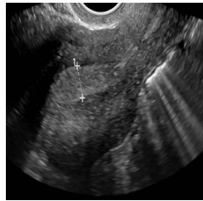
PAEC – REVERZIBILAN I NESTAJE NAKON PREKIDA LIJEČENJA I POJAVE MENSTRUACIJE  
≈ 25% pacijenata nakon prve menstruacije ima PAEC  
≈ 6% pacijenata nakon 6 mj ima PAEC – isto kao u placebo skupini



esmya®



## UPA – UČINAK NA ENDOMETRIJ



8-10% pacijenata endometrij >16 mm  
Promjene benigne, nestaju s prestankom liječenja i pojavom menstruacije



udio pacijenata s endometrijem >16 mm opada sa trajanjem primjene UPA  
3,3% nakon 2 ciklusa, 0,9% nakon 3 ciklusa, 1,1% nakon 4 ciklusa

Ukoliko zadebljan endometrij perzistira više od 3 mjeseca od prestanka liječenja i povrata menstruacije (≈ 3% pacijentica)  
**ISTRAŽITI PREMA UOBIČAJENOJ KLINIČKOJ PRAKSI**



Nakon korištenja Esmya® nije nađena hiperplazija ili karcinom endometrija



esmya®



# UPA – UČINAK NA ENDOMETRIJ-PRESTANAK KRVARENJA



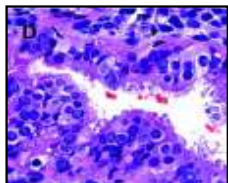
Mehanizam kojim UPA uzrokuje brzi prestanak krvarenja i perzistentnu amenoreju (80-90%) - nepoznat



Vjerojatno uključuje utjecaj na endometralnu vaskulaturu, posebice perivaskularne stanice koje imaju PR



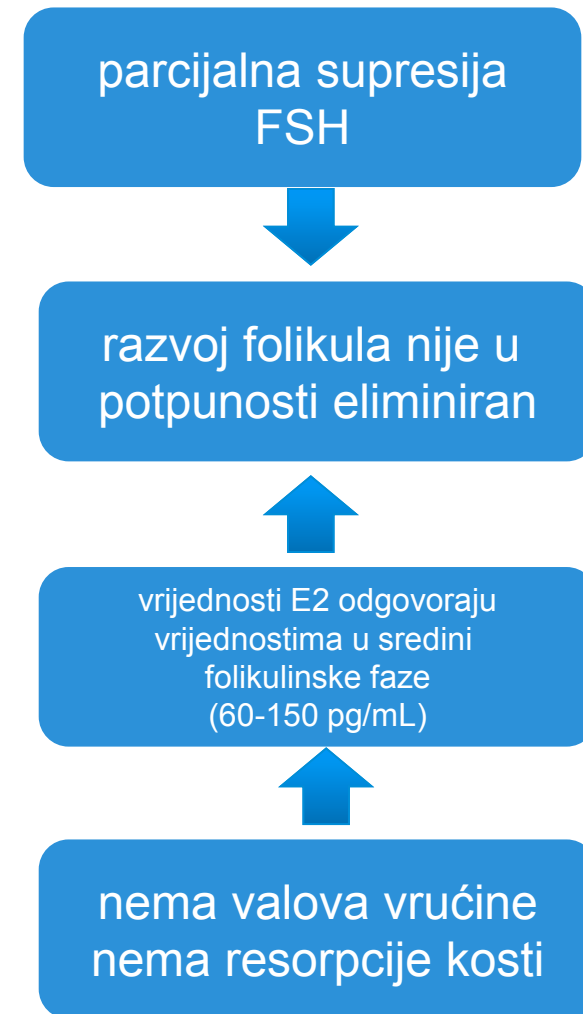
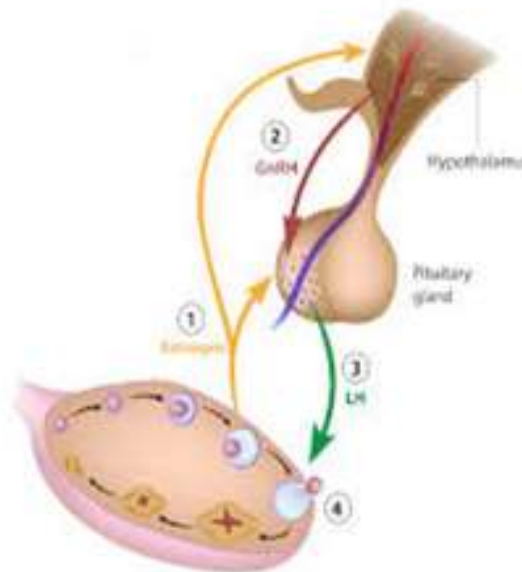
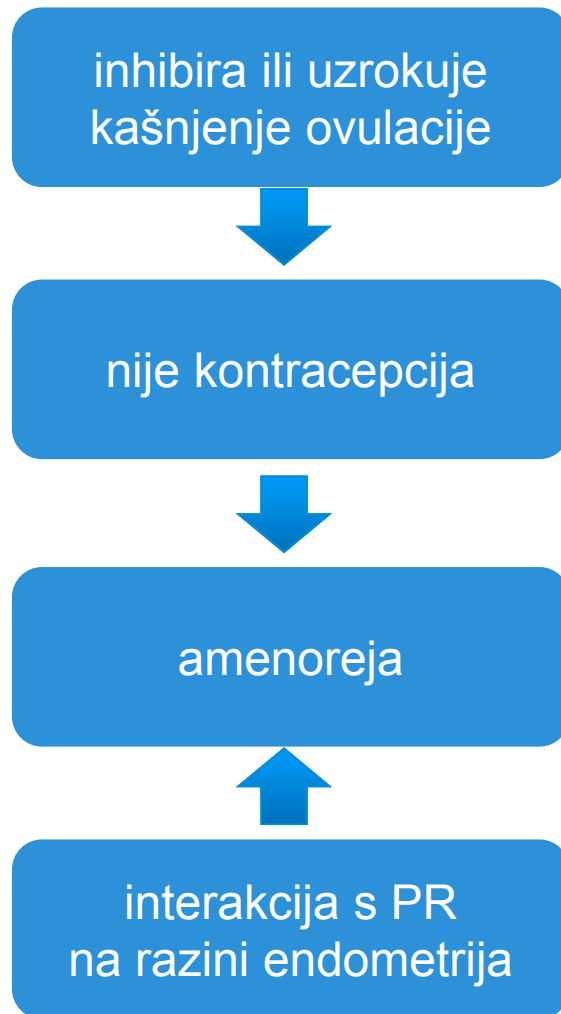
Na pojavu amenoreje ne utječe veličina mioma  
Uz submukozne miome češća nepravilna krvarenja (25% žena)



Prisustvo PAEC ne utječe na sposobnost UPA da kontrolira krvarenje



# ESMYA<sup>®</sup> UČINAK NA HIPOFIZU



CHABBERT-BUFFET N. HUM REPROD UPDATE 2005; SPITZ IM. CURR OPIN OBSTET GYNECOL 2009



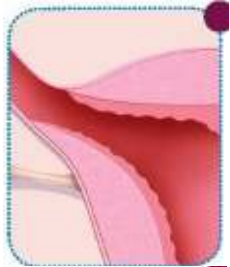
# ESMYA® - MEHANIZAM DJELOVANJA



UPA primarno modulira PR na miomima, endometriju i hipofizi



Esmya® blokira PR na stanicama mioma što dovodi do inhibicije proliferacije stanice i indukcije apoptoze s posljedičnim smanjenjem volumena mioma<sup>1,2,3</sup>



Esmya® ima izravan učinak na endometrij i brzo zaustavlja krvarenje, potičući benigne i reverzibilne promjene u tkivu endometrija nazvane „promjene endometrija povezane s modulatorom progesteronskog receptora“  
(eng. *Progesterone-Receptor Modulator- Associated Endometrial Changes – PAEC*)<sup>1,2,3</sup>



Esmya® djeluje na razini hipotalamus-hipofiza tako da inhibira ovulaciju, uzrokuje amenoreju, dok održava razinu estradiola unutar raspona srednje folikulinske faze<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Donnez J. i sur. N Engl J Med 2012; 366(5): 409-420; <sup>2</sup>Donnez J. i sur. N Engl J Med 2012; 366(5): 421-432; <sup>3</sup>Donnez J. i sur. Fertil Steril 2014; <sup>4</sup>Chabbert-Buffet N. i sur. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3582-3589



## UČINCI SPRM I UPA NA DOJKE

- Trenutno znanje o SPRM ne ukazuje na nikakav negativan učinak na dojke
  - SPRM su pretežno antagonisti receptora progesterona, a aktualni podaci na životinjama i ljudima za sada su ohrabrujući u pogledu učinka na dojke
- 
- U završenim kliničkim ispitivanjima provedenim s ulipristal acetatom, 419 bolesnika 3 mjeseca je bilo izloženo 5 mg ili više UPA , a za većinu njih je uslijedilo razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Podaci ne ukazuju na negativan učinak na dojke.

- Poole i sur. Science. 2006; Wiehle i sur. Cancer Prevention Research 2011; Engman M. i sur. Human Reprod 2008.





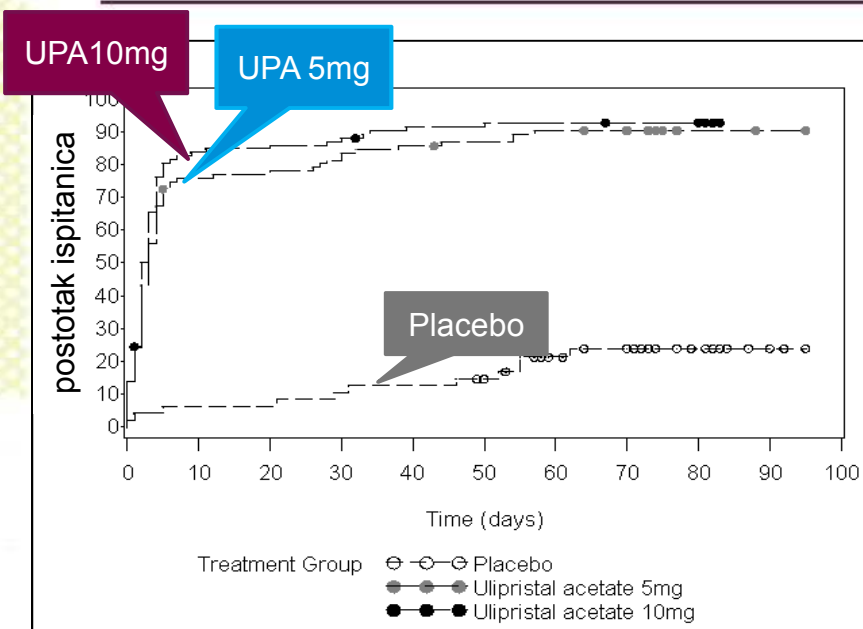
**KOME PREPORUČITI  
ESMYA® ?**



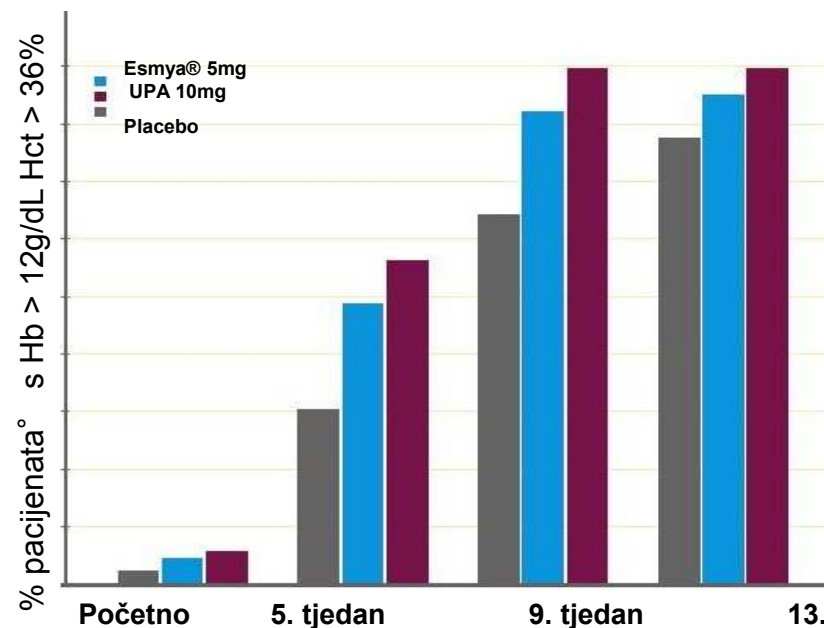
## 1) ESMYA® U PRIJEOPERACIJSKOJ PRIPREMI

Dob 42 godine, P 2, HMB, Hb 7,1 g/dL intramuralni miom 12 cm, bolnost

- CILJ:
- 1) **brzo zaustaviti krvarenje**
  - 2) **povećati razinu Hb**
  - 3) smanjiti bol
  - 4) smanjiti veličinu mioma i time učiniti zahvat manje invazivnim
  - 5) stvoriti optimalne uvjete za operativni zahvat



UPA kontrolira krvarenje u roku od 7 dana od početka primjene  
 Nakon prve menstruacije – većina amenoreja



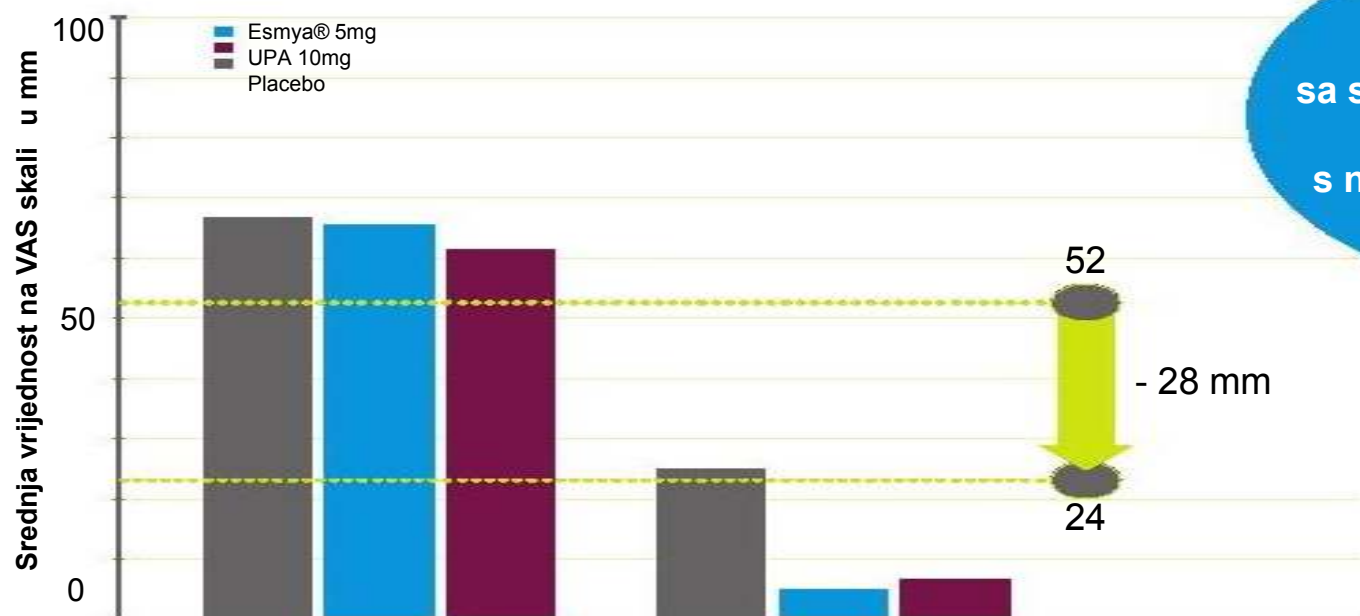
Esmya® u više od 80% pacijentica korigira anemiju nakon prvog ciklusa korištenja



## 1) ESMYA® U PREOPERATIVNOJ PRIPREMI

Dob 42 godine, P 2, HMB, Hb 7,1 g/dL intramuralni miom 12 cm, bolnost

- CILJ:
- 1) brzo zaustaviti krvarenje
  - 2) povećati razinu Hb
  - 3)  **smanjiti bol**
  - 4) smanjiti veličinu mioma i time učiniti zahvat manje invazivnim
  - 5) stvoriti optimalne uvjete za operativni zahvat



Stupanj smanjenja boli od 28 mm usporediv je sa smanjenjem post-operativne boli s narkotičkim ili nenarkotičkim analgeticima



## 1) ESMYA® U PREOPERATIVNOJ PRIPREMI

Dob 42 godine, P 2, HMB, Hb 7,1 g/dL intramuralni miom 12 cm, bolnost

- CILJ:
- 1) brzo zaustaviti krvarenje
  - 2) povećati razinu Hb
  - 3) smanjiti bol
  - 4) **smanjiti veličinu mioma i time učiniti zahvat manje invazivnim**
  - 5) **stvoriti optimalne uvjete za operativni zahvat**

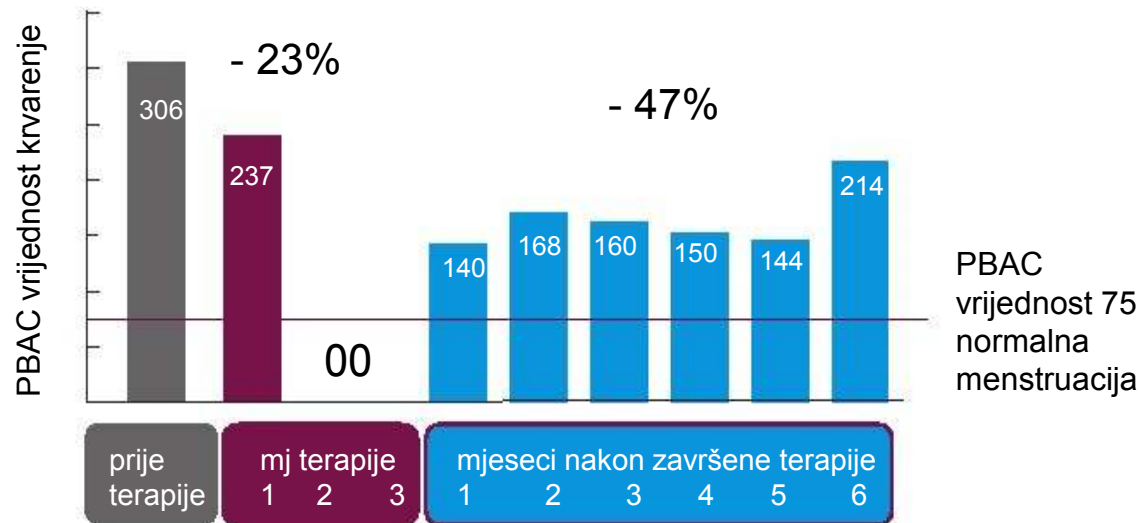




## 2) ESMYA® U BOLESNICA S NEPOVOLJNOM LOKALIZACIJOM MIOMA, OBILNIM KRVARENJIMA I DRUGIM SIMPTOMIMA

Dob 38 godine, P 1, umjereno do jako krvarenje, blaga anemija, cerviko-istmični miom 5 cm, jaka bol u donjem dijelu trbuha, pritisak, umor, spolna disfunkcija, planira još rađati

- CILJ:
- 1) **brzo zaustaviti krvarenje i staviti krvarenje pod kontrolu**
  - 2) ublažiti simptome
  - 3) poboljšati kvalitetu života
  - 4) omogućiti optimalne uvjete za trudnoću ili operacijski zahvat



Amenoreja ili oskudno krvarenje već nakon prvog ciklusa

Povrat na normalan menstruacijski ciklus nakon 4 tjedna od prestanka th

**Nakon provedenog liječenja ESMYA® krvarenja ostaju manja za gotovo 50% idućih 6 mj u odnosu prije liječenja**

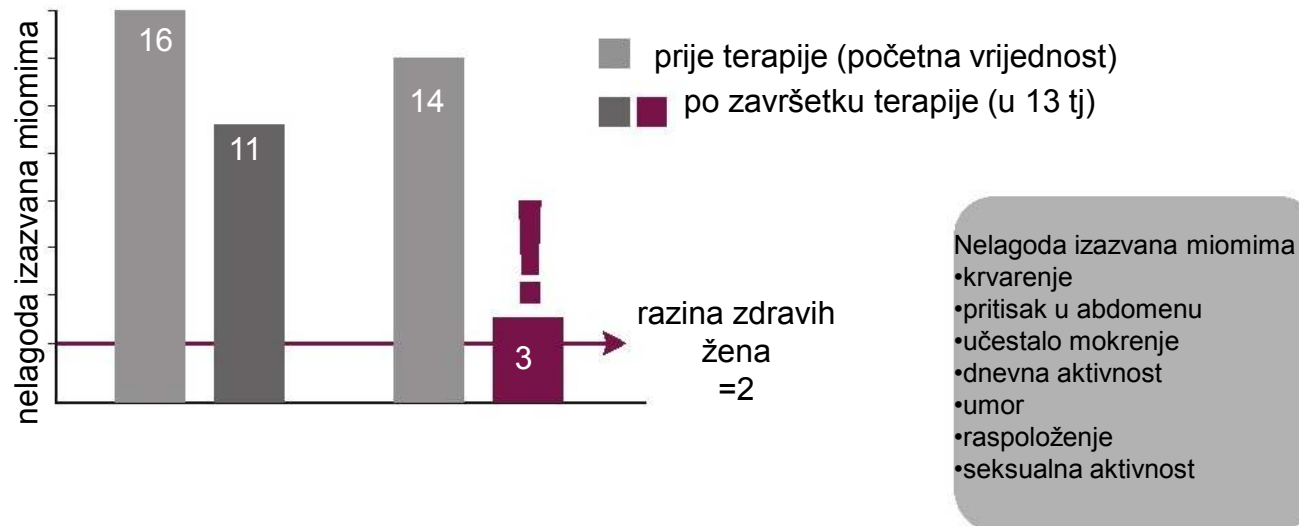
Donnez J, NEJM, 2012



## 2) ESMYA® U BOLESNICA S NEPOVOLJNOM LOKALIZACIJOM MIOMA, OBILNIM KRVARENJIMA I DRUGIM SIMPTOMIMA

Dob 38 godine, P 1, umjereno do jako krvarenje, blaga anemija, cerviko-istmični miom 5 cm, jaka bol u donjem dijelu trbuha, pritisak, umor, spolna disfunkcija, planira još rađati

- CILJ:
- 1) brzo zaustaviti krvarenje i staviti krvarenje pod kontrolu
  - 2) ublažiti simptome**
  - 3) poboljšati kvalitetu života**
  - 4) omogućiti optimalne uvjete za trudnoću ili operacijski zahvat

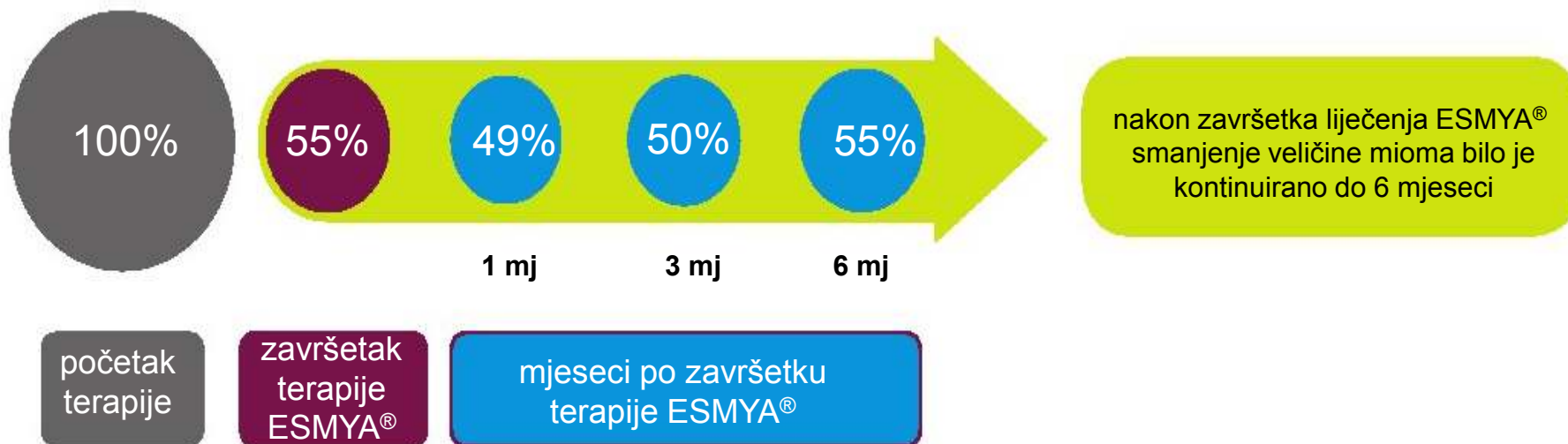


## 2) ESMYA® U BOLESNICA S NEPOVOLJNOM LOKALIZACIJOM MIOMA, OBILNIM KRVARENJIMA I DRUGIM SIMPTOMIMA



Dob 38 godine, P 1, umjereno do jako krvarenje, blaga anemija, cerviko-istmični miom 5 cm, jaka bol u donjem dijelu trbuha, pritisak, umor, spolna disfunkcija, planira još rađati

- CILJ:
- 1) brzo zaustaviti krvarenje i staviti krvarenje pod kontrolu
  - 2) ublažiti simptome
  - 3) poboljšati kvalitetu života
  - 4) omogućiti optimalne uvjete za trudnoću ili operacijski zahvat

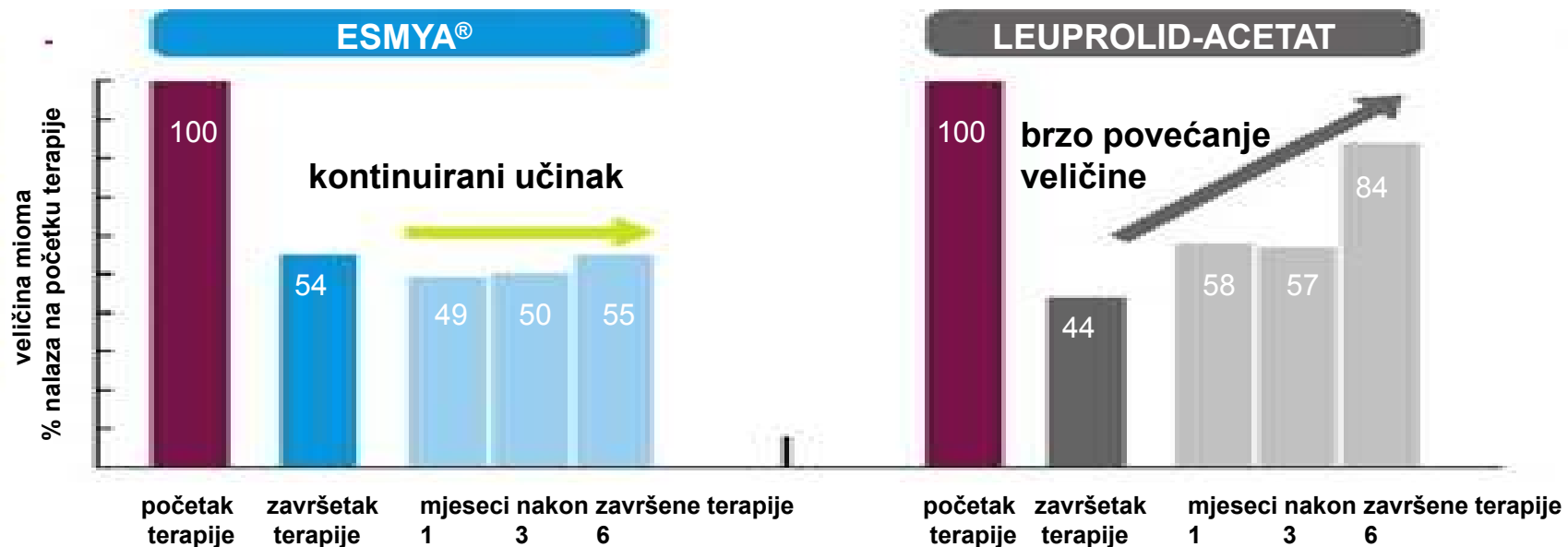




### 3) ESMYA® U BOLESNICA S VIŠE MIOMA KOJE ŽELE OČUVATI PLODNOST

Dob 29 godine, P 0, više intramuralnih i submukoznih mioma do 12 cm, obilna krvarenja, niska kvaliteta života, želi zadržati plodnost, nezadovoljna prethodnim liječenjem gestagenima i GnRH analogima

- CILJ:**
- 1) ublažiti simptome
  - 2) smanjiti veličinu mioma
  - 3) stvoriti optimalne uvjete za operacijski zahvat
  - 4) očuvati plodnosti



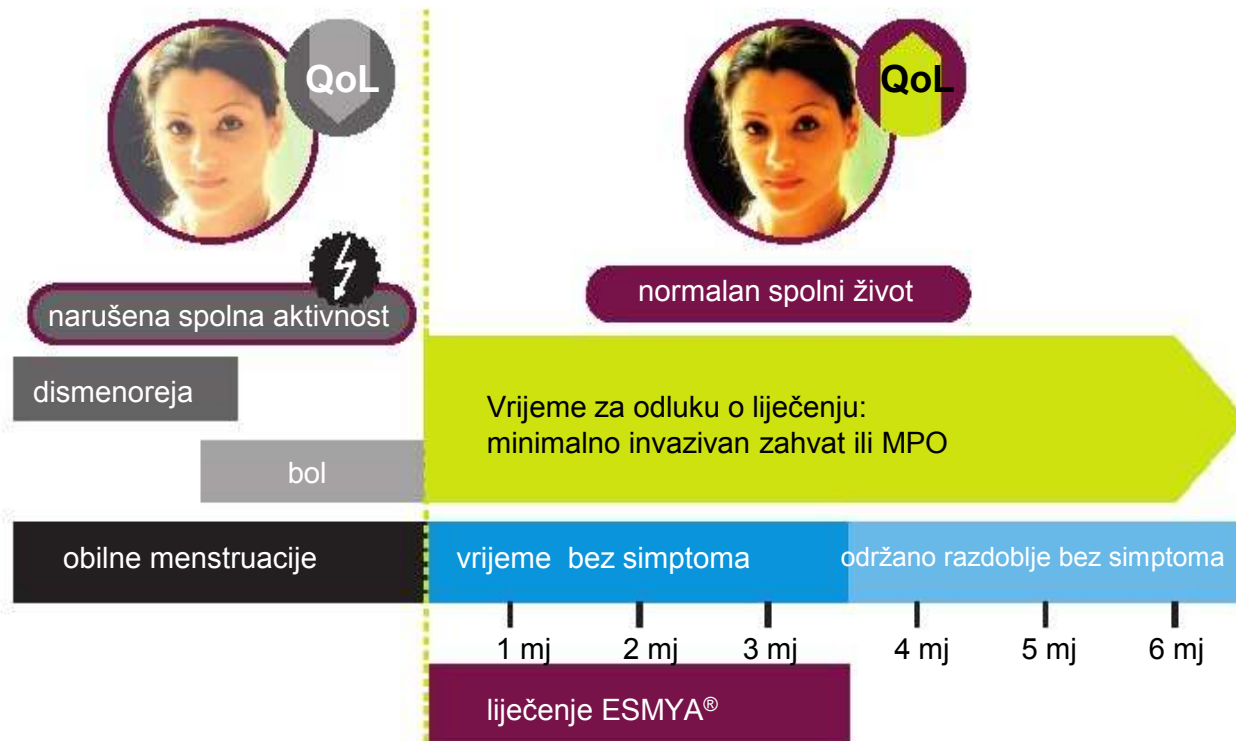
**ESMYA® pokazuje značajan i kontinuiran učinak u smanjenju veličine mioma (dokumentirano do 6 mj po završetku studije)**



## 4) ESMYA® U BOLESNICA S MIOMIMA KOJE PLANIRAJU TRUDNOĆU

Dob 35 godine, P 0, pokušava zanijeti 1,5 godinu, 5 mioma 2,7-4,5 cm, obilna krvarenja, dismenoreja, narušena spolna aktivnost

- CILJ:
- 1) ublažiti simptome
  - 2) omogućiti optimalne uvjete za trudnoću ili minimalno invazivan zahvat



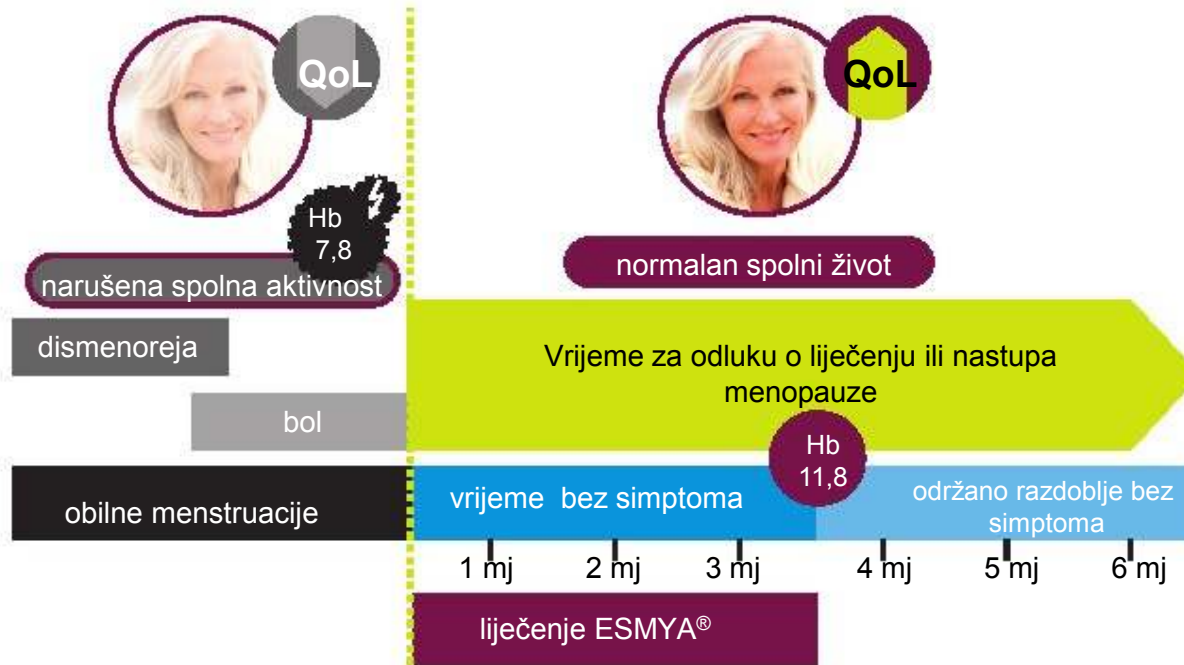
liječenje ESMYA® dovodi do ublažavanja simptoma i poboljšanja kvaliteta života



## 5) ESMYA® U BOLESNICA S MIOMIMA MATERNICE KOJE SE BLIŽE MENOPAUIZI

Dob 49 godine, P 2, miom poznat 4 godine, zadnjih 1 godinu obilno i dugotrajno krvari, Hb 7,8 g/dL, bol u donjem abdomenu, onemogućena spolna aktivnost

- CILJ:
- 1) kontrolirati krvarenje
  - 2) ublažiti simptome i poboljšati kvalitetu života
  - 3) produžiti vrijeme bez simptoma do menopauze

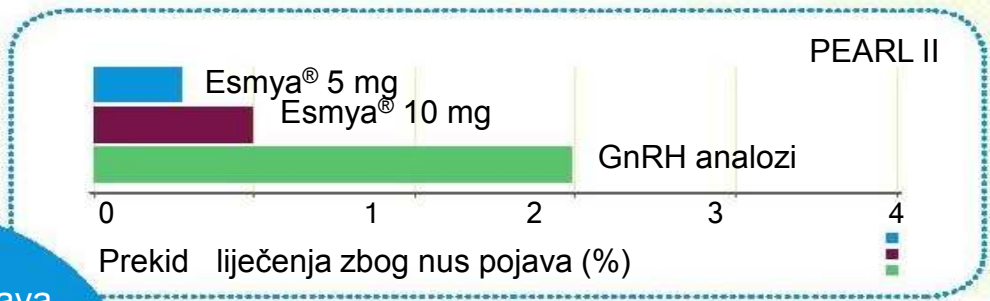
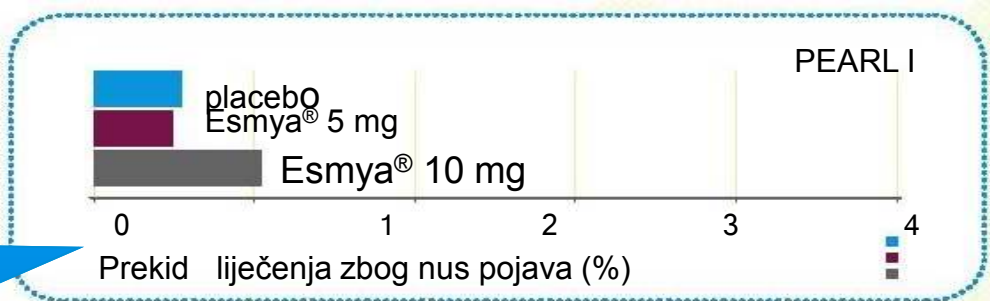


liječenje ESMYA® dovodi do ublažavanja simptoma i poboljšanja kvaliteta života



# SIGURNOST - ŠTETNI DOGAĐAJI VEZANI UZ LIJEČENJE

valovi vrućine  
≈ 10%  
glavobolja ≈  
6%



Većina nuspojava blage ili umjerene (94,9%), nisu dovodile do prekid a liječenja (99,3%)

metabolički neutralan lipidi?





## ESMYA® - Kontraindikacije

ozbiljno oštećenje  
bubrežne i jetrene  
funkcije

trudnoća i dojenje



krvarenje iz maternice koje  
nije uzrokovano miomom

karcinom maternice, cerviksa  
ovarija i dojke



esmya®



## ESMYA® - upozorenja



**PARALELNO KORIŠTENJE OHK, POP, IUS NIJE PREPORUČLJIVO  
SAVJETUJE SE KORIŠTENJE NE HORMONSKE KONTRACENCIJE**

**PACIJENTE TREBA INFORMIRATI DA LIJEČENJE UPA  
DOVODI DO ZNAČAJNE REDUKCIJE KRVARENJA ILI AMENOREJE  
– UKOLIKO KRVARENJE PERZISTIRA OBRADA**



**TERATOGENI POTENCIJAL NIJE VIDLJIV NA ŽIVOTINJSKIM I  
DOSADAŠNJIM KLINIČKIM ISTRAŽIVANJIMA U DOZI KOJA SE  
KORISTI U ESMYA®**



**esmya®**



HVALA VAM

