



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

ESMYA[®] (ulipristal-acetat):
Vodič za patologe



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

Promene endometrijuma koje se dovode u vezu sa PRM (PAEC)

Važno obaveštenje za sve patologe koji se bave analizama ginekološkog tkiva

. Ulipristal-acetat je indikovano za intermitentno lečenje umerenih do teških simptoma fibroida uterusa kod odraslih žena koje nisu u menopauzi, kada embolizacija fibroida uterusa i/ili hirurško lečenje nisu prikladni ili nisu bili uspešni. Ulipristal acetat pripada klasi modulatora progesteronskih receptora (*Progesterone Receptor Modulators, PRMs*), poznatih i kao selektivni modulatori progesteronskih receptora (*Selective Progesterone Receptor Modulators, SPRM*). Lečenje sa PRMs rezultira novim promenama u endometrijumu koje su opisane pod nazivom „promene endometrijuma koje se dovode u vezu sa PRM“ (*PRM Associated Endometrial Changes, PAEC*). Ovaj Vodič za patologe ima za cilj da opiše te promene i olakša odgovarajuću histopatološku procenu endometrijuma u praksi patologa. Sažetak karakteristika leka dat je u prilogu ovog Vodiča za patologe.

Ovaj vodič je napravljen u saradnji sa dr Alisterom Vilijamsom (Alistair Williams) sa Univerziteta u Edinburgu, UK i dr Majklom Glantom (Michael Glant), medicinskim direktorom u Orchard Software Corporation, Indijanapolis, SAD.

KONTAKT INFORMACIJE:

Richter Gedeon Nyrt.
Vladimira Popovića 6,
11070 Novi Beograd, Srbija
Tel: 011 66 08 998
E-mail: mir@richter.rs, prijava@richter.rs



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| 1. Uvod | 1 |
| 2. Opis PAEC primećenih u kliničkom programu ulipristal-acetata Faze III | 3 |
| 2.1. Uvod | 3 |
| 2.2. Detalji morfološkog izgleda endometrijuma primećeni kod upotrebe ulipristal-acetata | 5 |
| 2.2.1. Žlezde endometrijuma pokazuju nepravilnu građu i izgled, a često postoji cistično proširenje njihovog lumena | 5 |
| 2.2.2. Žlezdani epitel je inaktivan, jednoredan, kubičan, nestratifikovan sa retkim mitozama | 5 |
| 2.2.3. Postoji nefiziološki sekretorni izgled u kojima su žlezde izuvijene (liče na one u sekretornoj fazi), ali sa slabom razvijenom sekretornom aktivnošću | 5 |
| 2.2.4. Žlezde su nepravilno razbacane u gustoj celularnoj stromi, bez predecidualne transformacije | 6 |
| 3. Reprezentativne slike PAEC | 6 |
| 4. Razlike u histološkim karakteristikama PAEC, efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma | 9 |
| 5. Zaključak | 11 |
| 6. Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije | 11 |



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

1. Uvod

Lek Esmya® 5mg tablete (ulipristal-acetat) je indikovana za intermitentno lečenje umerenih do teških simptoma fibroida uterusa kod odraslih žena koje nisu u menopauzi, kada embolizacija fibroida uterusa i/ili hirurško lečenje nisu prikladni ili nisu bili uspešni. Ulipristal-acetat pripada klasi modulatora progesteronskih receptora (PRMs), poznatih i kao selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRMs).¹ Ovi ligandi progesteronskih receptora ispoljavaju specifična dejstva na tkiva koja reaguju na progesteron, koja mogu biti u potpunosti ili delimično agonistička ili antagonistička.²

Lečenje sa PRMs rezultira promenama koje su specifična za tu klasu, koje predstavljaju novu vrstu klasno-specifičnih histoloških promena endometrijuma opisanih pod imenom promene endometrijuma povezane sa primenom modulatora progesteronskih receptora (PAEC)". Lečenje se sprovodi uzimanjem jedne tablete od 5 mg, oralno, jednom dnevno, u terapijskim ciklusima u trajanju do 3 meseca. Lečenje treba uvek započinjati sa početkom menstruacije: Prvi ciklus lečenja treba započeti tokom prve nedelje menstruacije; Ponovljene cikluse lečenja treba započeti najranije za vreme prve nedelje druge menstruacije nakon završetka prethodnog ciklusa. Promene su reverzibilne nakon završetka terapije lekom Esmya®. Kod nekih pacijenata, lek Esmya® takođe izaziva i zadebljanje endometrijuma koje se može otkriti ultrazvučnim pregledom karlice i to zadebljanje nestaje nakon prestanka lečenja i pojave menstruacije.

U budućoj praksi patolozi mogu dobiti operativni materijal, nakon histerektomije pacijentkinja koje su prethodno lečene lekom Esmya®, kao i biopsije endometrijuma (uzete pre ili nakon operacije) koje se uzimaju da bi se ispitali mogući uzorci zadebljanja endometrijuma. Važno je opisati histološke karakteristike PAEC i kako se one razlikuju od ostalih promena endometrijuma, uključujući nepravilnu proliferativnu fazu endometrijuma usled neometane izloženosti estrogenu i tipove hiperplazije endometrijuma.

Namena ovog vodiča je da:

- pruži informacije o PAEC promenama i da da njihov detaljan opis;
- uporedi specifični histološki izgled PAEC sa onim koji se primećuje kod efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma da bi se olakšala odgovarajuća histopatološka procena promena u endometrijumu u Vašoj kliničkoj praksi.

Glavno ciljano tkivo za SPRM je endometrijum u kome ispoljavaju specifično dejstvo koje nije primećeno kod drugih agenasa. Ova dejstva mogu obuhvatati i zadebljanje endometrijuma i cistične promene na žlezdama koje lične na cističnu hiperplaziju, ali ipak bez proliferacije žlezda karakteristične za hiperplaziju endometrijuma.^{3,4}



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

Prema Vilijamsu i saradnicima, osnovne karakteristike koje razlikuju PAEC od proliferativne faze endometrijuma ili hiperplazije su: (a) niska mitotička aktivnost; (b) subnuklearne vakuole; (c) apoptoza; i (d) odsustvo razgradnje strome i nagomilavanja žlezda. Prema izveštajima, ove promene nestaju nakon prestanka lečenja ulipristal-acetatom i nakon pojave menstruacije.⁵

PAEC je prethodno ispitan na radionici Modulatori progesteronskih receptora i endometrijuma (*Progesterone Receptor Modulators and the Endometrium*) američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (*US National Institute for Health, NIH*), održanoj u aprilu 2006. godine.^{6,3} Od tada se nastavilo sa sticanjem iskustava o prirodi morfoloških promena endometrijuma. Nedavni završetak dve velike, kontrolisane kliničke studije sa primenom ulipristal acetata i sistematičnom procenom promena u endometrijumu (vidi u daljem tekstu) značajno je proširio znanje o karakterističnim morfološkim promena endometrijuma izazvanih SPRM.

Ovaj vodič opisuje:

- specifične promene u morfologiji endometrijuma (PAECs) koji su objavljeni u dve velike randomizovane, dvostruko-slepe, kontrolisane kliničke studije Faza III (PGL07-021/PEARL I i PGL07-022/PEARL II) u kojima su pacijentkinje sa fibroidima (miomima) materice uz izražene simptome, lečene sa ulipristal-acetatom od 5 mg ili 10 mg, koga su primale jednom na dan tokom perioda od 3 meseca;
- sumirani prikaz razlika u histološkim karakteristikama PAEC, efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma;
- reprezentativne slike PAEC, efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma (takođe je kao pomoć dat CD-ROM ili USB-ključ na kome se čuvaju reprezentativne slike visoke rezolucije).

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 Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. (2005) Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocrine Reviews* 26; 423-438.

³ Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21:591-8.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ Horne FM and Blithe DL, (2007) Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences *Human Rep Update* 13; 1-14.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

2. Opis PAEC primećenih u kliničkom programu ulipristal-acetata Faze III

2.1. UVOD

PGL07-021 (nazvana PEARL I) i PGL07-022 (nazvana PEARL II) su dve kliničke studije Faza III kojom se procenjivala efikasnost i bezbednost ulipristal-acetata u lečenju fibroida materice. Obe su bile randomizovane, dvostruko-slepe, kontrolisane kliničke studije, sa paralelnom grupom u odnosu na placebo (PEARL I) ili GnRH agonist, leuprorelin-acetat (PEARL II). Obe kliničke studije su obuhvatile žene koje nisu ušle u menopauzu, a koje su imale obilno krvarenje iz materice zajedno sa uvećanim miomima materice.

Biopsije endometrijuma su izvođene pre lečenja, na kraju lečenja (3 meseca) i nakon 6 meseci praćenja bez farmakološkog lečenja (kod pacijentkinja kojima nije urađena histerektomija ili ablacija endometrijuma). Biopsije su takođe procenjene od strane 3 nezavisna stručnjaka – patologa u skladu sa skalom rangiranja, koja se zasniva na konvencionalnim opisima histologije endometrijuma, kao i kriterijumima za opis nefizioloških promena koje se dovode u vezu sa PAEC. Skala rangiranja prikazana je u Tabeli 1.

Zabeležene su reverzibilne promene u histologiji endometrijuma koje nisu fiziološke, pošto je PAEC primećen kod pacijentkinja lečenih ulipristal-acetatom. U studijama Faze III, takve histološke promene su primećene kod oko 60% pacijentkinja lečenih lekom Esmya® tokom 3 meseca. Ove promene su bile reverzibilne nakon prestanka lečenja. Endometrijum pacijentkinja lečenih ulipristalacetatom je pokazao niz različitih promena na žlezdama, stromi i krvnim sudovima.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

Tabela 1 – Skala rangiranja koja se koristi za procenu promena u endometrijumu u glavnim kliničkim studijama Faza III (PEARL I i PEARL II)

| Kategorija | Glavne klase | Pod-klase | Dodatni opis | |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| Adekvatnost | Adekvatnost | Ne | Nema tkiva; samo tkivo endocerviksa; tehnički problem | |
| | | Da | | |
| Primarna dijagnoza | Benigna | Benigni endometrijum | Atrofija; inaktivan; proliferativan; sekretorni; menstrualni; nefiziološki; ostali (opisati) | |
| | | Hiperplazija | EH, jednostavna, bez atipije | |
| | EH, kompleksna, bez atipije | | | |
| | EH, jednostavna, atipična | | | |
| | EH, kompleksna, atipična | | | |
| | EH, kompleksna atipična | | | |
| | Maligna neoplazma | Adenokarcinom endometrijuma | Vrsta, stepen | |
| Ostala maligna neoplazma | | Vrsta | | |
| Zapažanja | Polipi | Nema ih | | |
| | | Postoje | Benigni | Atrofično Funkcionalno |
| | | | Hiperplazijski | |
| | | | Karcinomatozni | |
| Ostala zapažanja | | | Nefiziološke promene epitelijuma: <ul style="list-style-type: none"> • Sekrecija; mitoze; apoptotične promene | |
| | | | Prisutna velika količina cista | |
| | | | Prisutne neobične vaskularne promene: <ul style="list-style-type: none"> • Kapilari u obliku pletene žice sa sitnim okcima; krvni sudovi zadebljanih zidova; prošireni krvni sudovi; | |

Unutar svake kategorije samo jedna dijagnoza pod-klase treba da se primeni na svaku pacijentkinju. U slučaju neslaganja patologa, primenjivaće se pravila konsenzusa (u skladu sa smernicom FDA „Estrogen i estrogen/progestin lekovi za lečenje vazomotornih simptoma i simptoma atrofije vulve i vagine – Preporuke za kliničku evaluaciju“ (Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation), osim za adekvatnost uzorka: Dodatni opisi se beleže bez potrebe postizanja konsenzusa.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

2.2. DETALJI MORFOLOŠKOG IZGLEDA ENDOMETRIJUMA PRIMEĆENI KOD UPOTREBE ULIPRISTAL-ACETATA

2.2.1. Žlezde endometrijuma pokazuju nepravilnu građu i izgled, a često postoji cistično proširenje njihovog lumena

Arhitektura žlezda varira u uzorku endometrijuma jedne pacijentkinje. Često su prisutne rasute cistično proširene žlezde između kojih se nalaze male tubularne ili više dilatirane, kompleksno ili nepravilno izuvijane žlezde. U malom broju slučajeva žlezde su bile difuzno cistično izmenjene. Takođe retko, primećivane su pojedine cistično proširene žlezde koje su periferno okružene hipercelularnom stromom, u svakom od slučajeva obložene sekretornim ili cilijarno (trepljasto) metaplastičnim epitelom. Nagomilavanje (grupisanje) žlezda je bilo prisutno samo u sitnim poljima na mikroskopskom nivou, tipično u područjima promenjene žlezdane građe.

Uzorci su uglavnom uzimani kateter biopsijom, tako da se obično vidi artefakt intususcepcije žlezde. Kidanje biopsije je često davalo fragmente strome obložene s obe strane epitelom koji je indikativan za fragmente između dve velike cistične žlezde ili jedne žlezde i površine endometrijuma (stromalne trake).

2.2.2. Žlezdani epitel je inaktivan, jednoredan, kubičan, nestratifikovan sa retkim mitozama

Epitel je obično izgledao inaktivan, pri čemu su žlezde obložene samo jednim slojem ćelija kuboidnog oblika ili nisko cilindričnog izgleda, bez stratifikacije nukleusa. Ponekad se može primetiti cilijarna metaplazija, naročito utičući na epitelnu oblogu cistično dilatiranih žlezda.

2.2.3. Postoji nefiziološki sekretorni izgled u kojima su žlezde izuvijene (liče na one u sekretornoj fazi), ali sa slabo razvijenom sekretornom aktivnošću

Mitotska aktivnost je često zapažana, ali na niskom nivou. Često je zapažana i apoptoza, ali je retko bila rasprostranjena. Česti su bili dokazi o nefiziološkoj sekretornoj diferencijaciji, sa citoplazmatskom vakuolizacijom žlezdanih epitelnih ćelija. Ove promene su obično žarišnog – fokalnog karaktera, gde većina žlezda ima nevakuoliziran izgled. u njihovoj okolini ne pokazuje sekretornu aktivnost. Površinske sekretorne promene apokrinog tipa su često zapažane. U lumenima žlezda koje su sadržale ciste se često sadržao vodenasti sekret.



RICHTER GEDEON

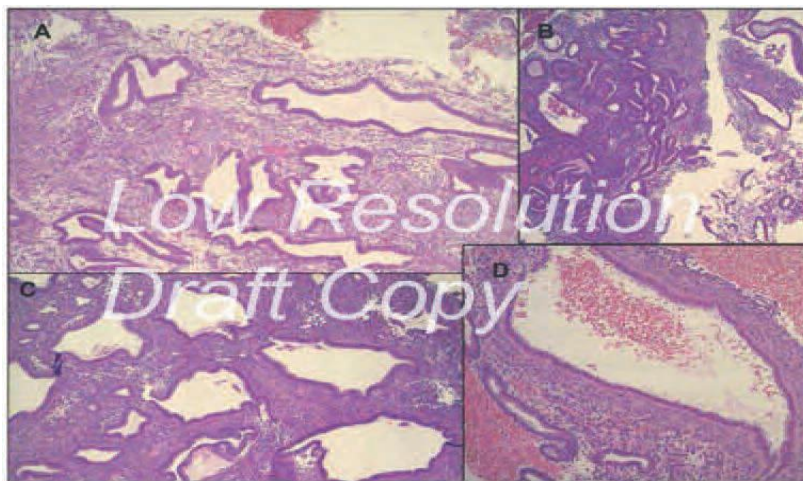
Osnovalo 1901. godine

2.2.4. Žlezde su nepravilno razbacane u gustoj celularnoj stromi, bez predecidualne transformacije

Žlezde su široko nepravilno razbacane u kompaktnoj endometrijalnoj stromi, koja ne pokazuje predecidualnu transformaciju. Abnormalna vaskularizacija je najčešće u formi grupisanih arteriola zadebljanih zidova koji sadrže glatko-mišićne ćelije. Ređe su prisutni prošireni krvni sudovi tankog zida ili kapilari koji daju izgled mreže ("chicken wire" izgled).

3. Reprezentativne slike PAEC

Slike 1-4: Ove mešovite slike pokazuju spektar PAEC. Kod pacijentkinja koje su koristile ulipristalacetat, postojao je različit stepen cistične dilatacije endometrijalnih žlezda (A-D) i koje su obložene cilindričnim ili zaravnjenim inaktivnim ili sekretorno aktivnim epitelom, bez stratifikacije jedara ili mitozama (E-G). Fokalno grupisane žlezde (A-B), od kojih su pojedine bile i cistično proširene, okružene kompaktnom stromom i obložene sekretorno aktivnim epitelom (D i F). Stroma je pokazivala različitu celularnost, bez predecidualne transformacije sa zonama kompleksnog vaskularnog aranžmana uglavnom malih krvnih sudova, koji su mestimično zadebljanih zidova i u klasterima (A, H-K).

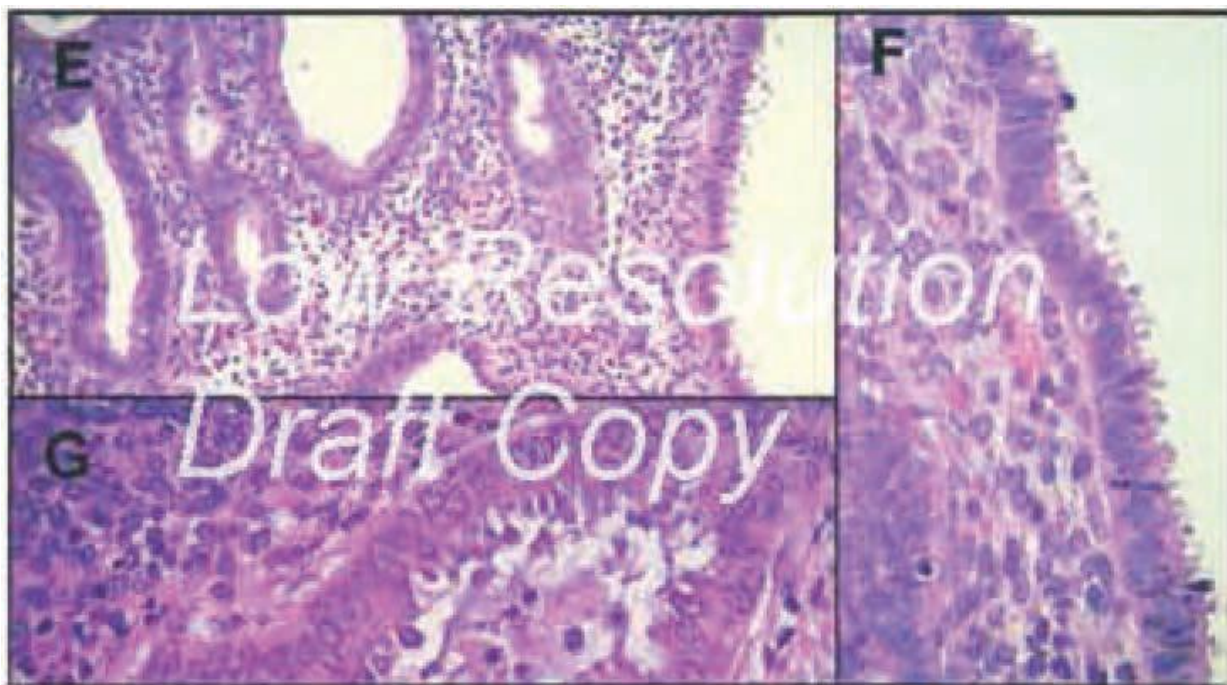


Slika 1 A-D (gore): Cistično uvećanje (A-C), fokalno grupisanje žlezda (A-B), uvećana, cistično proširena žlezda obložena sekretornim epitelom i periferno okružena kompaktnom stromom (D), grupisani kompleksni mali krvni sudovi sa tankim zidovima (A-strelica). Slika je dobijena ljubaznošću dr M. Glanta.

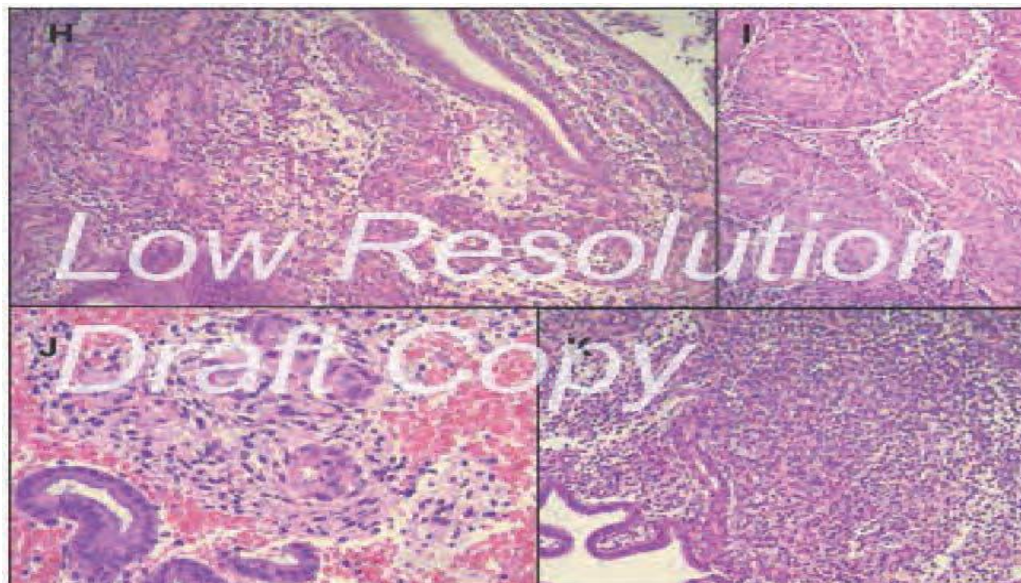


RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine



Mešovita slika 2 E-G (gore): Većina oblasti pokazuje nizak cilindričan, inaktivan do slabo sekretoran epitel. Slika je dobijena ljubaznošću dr M. Glanta.

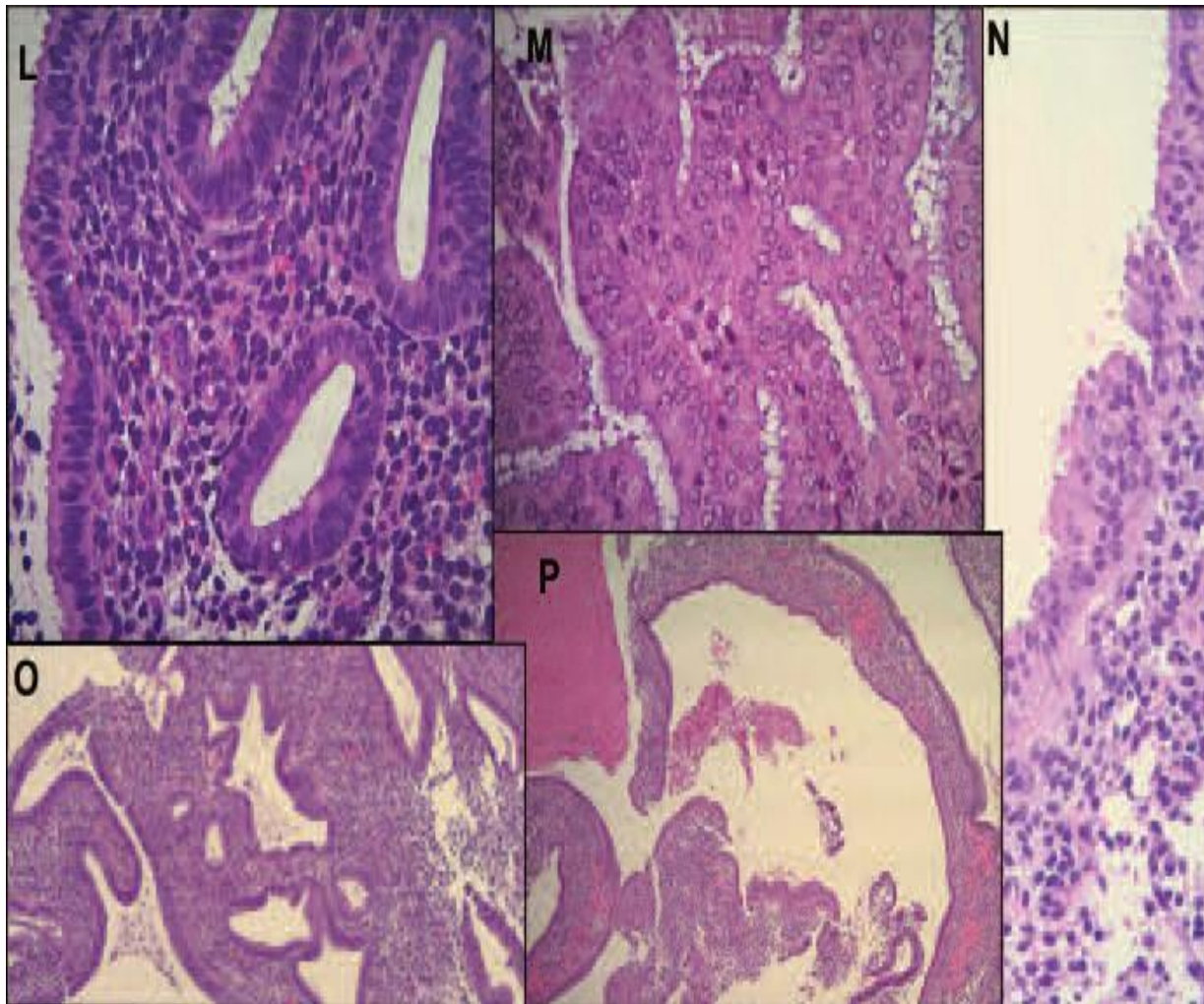


Mešovita slika 3 H-K (gore): Ova mešovita slika pokazuje stromalne vaskularne promene koje se vide u PAEC. Često se mogu videti mali razgranati klasteri kapilara, malih arteriola (H, J, K) ili većih arteriola zadebljanih zidova (I). Slika je dobijena ljubaznošću dr M. Glanta.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine



Mešovita slika 4 L-P (gore): Ova slika - mozaik pokazuje i druge uočene promene koje vide kod PAEC. Epitel je inaktivan do slabo proliferativan (nekoliko mitozu i apoptozu L) i istovremeno može pokazivati cilijarnu (trepljastu) metaplaziju (N) ili neobične sekretorne promene (M). Područja izuvijanih i zvezdastih žlezda, kao i stromalne trake, koje su sa obe strane obložene epitelom, a nastaju kidanjem velikih cističnih žlezda prilikom bopsije (OP). Slika je dobijena ljubaznošću dr M. Glanta.

Molimo pogledajte CD-ROM da biste videli slike uzoraka biopsija endometrijuma PAEC visoke rezolucije, efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma (jednostavne i kompleksne).



RICHTER GEDEON

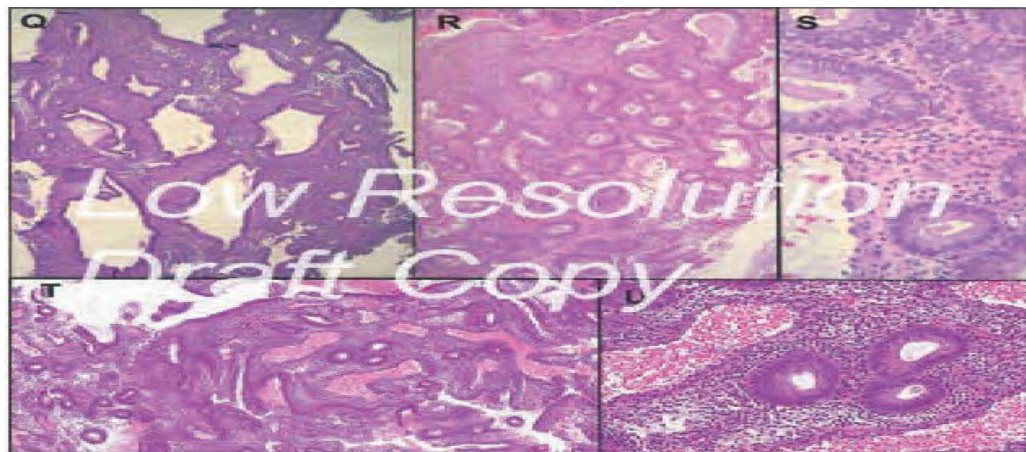
Osnovalo 1901. godine

4. Razlike u histološkim karakteristikama PAEC, efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma

Patolog koji nije upoznat sa PAEC može prvo da razmotri dijagnozu efekata neoponiranih estrogena ili hiperplazije endometrijuma, pošto se u ovom slučajevima mogu videti cistična uvećanja žlezda i neregularnost arhitekture. Cistično proširene žlezde se razlikuju između PAEC i hiperplazije endometrijuma.

- Kod hiperplazije, uvećane, cistično proširene žlezde su obložene epitelom koji je stratifikovan i deblji od normalnog, sa čestim mitotičnim figurama i po izgledu je sličan srednjoj do kasnoj proliferativnoj fazi.
- Kod PAEC, žlezde su takođe uvećane, cistično proširene, ali su obložene inaktivnim epitelom koji je tanji od epitela u normalnoj proliferativnoj fazi i često deluje zaravnjeno i atrofično.

Ključna karakteristika koja se može videti u svim uzorcima PAEC je inaktivni, slabo proliferišući, kuboidni epitel, koji se razlikuje od mitotički aktivnog cilindričnog epitela koji se sreće kod slobodne stimulacije estrogenom i hiperplazije endometrijuma.



Mešovita slika 5 Q-U (gore): Ova mešovita slika poredi promene koje se vide u PAEC sa efektima neoponiranih estrogena i hiperplazijom. Primer PAEC-a (Q) koji je dat ovde ima uglavnom razbacane cistične žlezde sa inaktivnim epitelom i kompleksna hiperplazija ima nagomilane žlezde sa proliferativnim epitelom (R, S). Primer iregularnog proliferativnog šablona (*Disordered Proliferative Pattern, DPP*) (T, U) pokazuje manje grupisanja žlezda, koje su obložene proliferativnim epitelom sa dilatiranim venulama u stromi. U slučajevima DPP sa više cističnih žlezda i manje proliferovanim epitelom, teško se razlikuju od PAEC. U tim slučajevima slabe sekretorne promene i vaskularne promene će pomoći uspostavljanju tačne dijagnoze. Slika je dobijena ljubaznošću dr M. Glanta.



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

Tabela 2. Histološke karakteristike PAEC, efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma

| Histološka karakteristika | PAEC | Efekti neoponiranih estrogena | Hiperplazija endometrijuma (kompleksna) |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|---|
| Arhitektura žlezda | | | |
| Cistična dilatacija | Obično prisutna | Prisutna | Može biti odsutna, fokalna ili široko rasprostranjena |
| Poremećena arhitektura (kao kod DPP*) | Fokalno | Fokalno | Difuzno |
| Složena arhitektura | Ne postoji | Fokalno | Difuzno |
| Razvijanje u stromi | Ne postoji | Može biti prisutno | Prisutno |
| Papilacija u lumen | Ne postoji | Može biti prisutna | Prisutna |
| Nagomilavanje žlezda | Ne postoji | Foklano prisutno (DPP*) | Prisutno |
| Odnos žlezda - stroma | Nepromenjen | Nepromenjen ili fokalno povećan (DPP*) | Povećan |
| Epitel žlezda | | | |
| Tip ćelija | Ravne kuboidne | Visoke stubaste | Visoke stubaste |
| Stratifikacija nukleusa | Ne postoji | Prisutna | Prisutna |
| Mitoze | Ne česte | Obično česte | Česte |
| Vakuolizacija citoplazme | Uobičajena | Neuobičajena | Neuobičajena |
| Sekrecija u lumen | Obično ne postoji | Obično ne postoji | Može biti prisutna |
| Veličina nukleusa | Mali, ovoidan | Mala ili srednja | Veliki, zaokružen |
| Oblik nukleusa | Ovoidni | Ovoidni ili zaokružen | Zaokružen |
| Nukleole | Obično ne postoje | Uglavnom prisutne | Prisutne |
| Atipija nukleusa | Ne postoji | Ne postoji | Može postojati ili ne |
| Skvamozna metaplazija („morule“) | Ne postoji | Povremena | Česta |
| Stroma | | | |
| Gustina strome | Kompaktna, umereno ćelijska | Obilne, mogu biti gusto ćelijske ili edematozne | Obično guste ćelijske, mogu biti raštrkane |
| Penaste ćelije | Ne postoje | Ne česte | Prisutne |
| Razgrađivanje strome | Ne postoji | Prisutno | Prisutno |
| Intravaskularni fibrinski trombi | Ne postoje | Prisutni | Prisutni |

*DDP – distorziran proliferativni obrazac koji se dovodi u vezu sa nesmetanom estrogenskom stimulacijom je previše uvećana normalna proliferativna faza u kojoj se mogu videti mesta abnormalne arhitekture žlezda, sa nepravilnim izvijuganim žlezdama i grupisanjem susednih žlezda

Molimo pogledajte CD-ROM da biste videli slike uzoraka biopsija endometrijuma PAEC visoke rezolucije, efekata neoponiranih estrogena i hiperplazije endometrijuma (jednostavne i kompleksne).



RICHTER GEDEON

Osnovano 1901. godine

5. Zaključak

Morfološke promene endometrijuma, koje su direktna posledica primene PRMs nazivaju se „Promene endometrijuma koje se dovode u vezu sa modulatorima progesteronskih receptora” (*Progesterone Receptor Modular Associated Endometrial Changes*) ili PAEC. Tipično, histološki izgled je inaktivan i slabo proliferišući epitel koji se dovodi u vezu sa asimetrijom stromalnog i epitelnog rasta, što rezultira prominentnim cistično uvećanim žlezdama sa pomešanim estrogenim (mitotičnim) i progestinskim (sekretornim) epitelnim dejstvima. Takve promene se javljaju kod otprilike 60% pacijentkinja lečenim lekom Esmya® tokom 3 meseca i reverzibilne su nakon prestanka lečenja. Ovo promene ne treba zameniti sa efektima neoponiranih estrogena ili hiperplazijom endometrijuma.

6. Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Dodatno, sumnju na neželjenu reakciju na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek u Republici Srbiji:

Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt.
Vladimira Popovića 6, 11070 Novi Beograd, Srbija
Telefon: +381 11 660 8998
Fax: +381 11 660 8958
e-mail: prijava@richter.rs

U slučaju potrebe za dodatnim informacijama o leku Esmya, možete se takođe obratiti nosiocu dozvole za lek putem gore navedenih kontakt podataka, ili putem e-mail adrese mir@richter.rs.