

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Οι περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν από τη στιγμή χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας του Esmya (οξεϊκή ουλιπριστάλη) έως τον Νοέμβριο του 2017 και οι οποίες οδήγησαν σε μεταμόσχευση ήπατος ήταν τρεις. Επιπροσθέτως, μετά την κυκλοφορία του Esmya αναφέρθηκαν και άλλες περιπτώσεις ηπατικής βλάβης. Δεδομένου ότι στο Esmya εκτιμάται ότι εκτέθηκαν περίπου 200.000-275.000 ανθρωποέτη ασθενών, ο αριθμός των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδηγούν σε μεταμόσχευση ήπατος με το Esmya εμφανίζεται υψηλότερος από τον αναμενόμενο, παρότι το ιστορικό συχνότητας εμφάνισης ηπατικής βλάβης επαγόμενης από το φάρμακο παραμένει αδιευκρίνιστο. Εκείνο το χρονικό διάστημα δεν συμπεριλήφθηκε καμία πληροφορία σχετικά με τα ηπατικά συμβάντα στις πληροφορίες προϊόντος του Esmya. Αναγνωρίζοντας την αβεβαιότητα αναφορικά με το ιστορικό συχνότητας εμφάνισης και τα δεδομένα από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η σοβαρότητα των εν λόγω περιπτώσεων εμπνέει ανησυχία. Καθώς η πιθανή αιτιώδης σχέση μεταξύ του Esmya και της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας δεν μπορεί να αποκλειστεί, οι εν λόγω περιπτώσεις προέτρεψαν σε εις βάθος διερεύνηση αυτού του κινδύνου και των επιπτώσεών του στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Esmya.

Ως εκ τούτου, στις 30 Νοεμβρίου 2017, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει την επίπτωση των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Esmya, καθώς επίσης και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

Το Esmya (οξεϊκή ουλιπριστάλη, 5 mg) είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που εγκρίθηκε μέσω κεντρικής διαδικασίας, το οποίο ενδείκνυται για την προεγχειρητική αγωγή, καθώς και για τη διαλείπουσα θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Η PRAC έλαβε υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, καθώς και τα δεδομένα που υπέβαλαν οι εθνικές αρμόδιες αρχές, περιλαμβανομένων των πληροφοριών παρακολούθησης από περιστατικά μεταμόσχευσης ήπατος. Επίσης, λήφθηκαν υπόψη οι απόψεις της *ad-hoc* ομάδας εμπειρογνομόνων, η συνδρομή της οποίας ζητήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Τα ινομύωματα της μήτρας αποτελούν τη συχνότερη μορφή καρκίνου της πυέλου στις γυναίκες. Παρότι τα ινομύωματα της μήτρας είναι καλοήθη, οι μέτριες έως σοβαρές μορφές τους συνδέονται συχνά με σημαντική νοσηρότητα, όπως έντονη αιμορραγία, αναιμία, άλγος, δυσφορία και μειωμένη ποιότητα ζωής. Όπως αξιολογήθηκε στην αρχική άδεια κυκλοφορίας του Esmya, η κλινική αποτελεσματικότητα της οξεϊκής ουλιπριστάλης στην προεγχειρητική θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας βασίστηκε σε βραχυχρόνιες μελέτες που καταδεικνύουν την ικανότητα της δραστικής ουσίας να περιορίζει την οφειλόμενη στα ινομύωματα αιμορραγία, την αναιμία και το μέγεθος των ινομυωμάτων, όταν χορηγείται σε ημερήσια δόση των 5 mg, για χρονικό διάστημα έως τριών μηνών. Η άδεια κυκλοφορίας του Esmya επεκτάθηκε ώστε να συμπεριληφθεί η θεραπευτική ένδειξη για τη διαλείπουσα θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η τελευταία αυτή ένδειξη εγκρίθηκε με βάση τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης, η οποία παρουσίασε δεδομένα για έως 4 διαλείποντες κύκλους θεραπείας διάρκειας 3 μηνών έκαστος με οξεϊκή ουλιπριστάλη, καθώς και δεδομένα για επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας από τις προηγούμενες μελέτες. Το Esmya με

τη σημαντική μείωση της αιμορραγίας, τον περιορισμό της αναιμίας και των συναφών συμπτωμάτων, αποδείχθηκε ότι συμβάλλει τάχιστα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που δεν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εμμηνόπαυση αποτελεί τη φυσική παύση της ανάγκης για χορήγηση θεραπείας.

Όπως επισημάνθηκε, καμία ένδειξη ηπατικής τοξικότητας δεν προσδιορίστηκε από μη κλινικές ή κλινικές μελέτες για το Esmya. Ωστόσο, λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού που αφορούσαν ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών ή με άλλες ενδείξεις ηπατικής νόσου, καθώς και του περιορισμένου μεγέθους της βάσης δεδομένων ασφαλείας στις εν λόγω μελέτες, η έλλειψη ευρημάτων στις κλινικές δοκιμές πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή. Επίσης, λόγω των ορμονικών διαφορών μεταξύ τρωκτικών και ανθρώπων, τα τοξικολογικά ευρήματα για την ηπατική ασφάλεια που προέρχονται από τρωκτικά αξιολογήθηκαν ως λιγότερο συναφή για τους ανθρώπους. Κατά το μετεγκριτικό στάδιο, όλες οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν παρουσιάζουν ελλείψεις σε ό,τι αφορά τις πληροφορίες για την αξιολόγηση της αιτιώδους σχέσης και, ως εκ τούτου, η αιτιώδης σχέση του Esmya με τις σοβαρές ηπατικές βλάβες δεν μπορεί να προσδιορισθεί με σαφήνεια. Ωστόσο, οι πληροφορίες από τις συγκεκριμένες περιπτώσεις επαρκούν ώστε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι υπάρχει τουλάχιστον μία εύλογη πιθανότητα το Esmya να συμβάλλει, έστω και σπάνια, στην πρόκληση ηπατικών βλαβών.

Σύμφωνα με τα ευρήματα που αφορούν την ασφάλεια και τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης, τα μέλη της ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων εξέφρασαν την άποψη ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ του Esmya και της σοβαρής ηπατικής βλάβης είναι ευλογοφανής. Ειδικότερα, οι ηπατολόγοι συμφώνησαν ότι σε τουλάχιστον 2 περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, παρατηρήθηκε σχέση με τη χρήση του Esmya.

Παρότι τα γενικά χαρακτηριστικά του Esmya δεν υποστηρίζουν τον χαρακτηρισμό του ως τυπικού παράγοντα πρόκλησης φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (drug induced liver injury (DILI)), βάσει της παρούσας επισκόπησης και λαμβανομένων υπόψη των απόψεων των εμπειρογνομόνων, η PRAC απεφάνθη ότι το Esmya (οξεϊκή ουλιπριστάλη) μπορεί να ενέχει κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης. Τα διαθέσιμα δεδομένα εγείρουν σοβαρές ανησυχίες και συνηγορούν υπέρ της λήψης μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Τα ινομυώματα της μήτρας αποτελούν την πιο κοινή ένδειξη υστερεκτομής¹. Η υστερεκτομή αποτελεί μια πολύ συχνή γυναικολογική θεραπευτική χειρουργική επέμβαση η οποία σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας (τα ποσοστά θνησιμότητας που αναφέρθηκαν κυμαίνονται από 0,02% έως 0,17%) και χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια ή μετά τη χειρουργική επέμβαση (τα ποσοστά που αναφέρθηκαν κυμαίνονται από 5% έως 8%). Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η ινομυωματεκτομή και ο εμβολισμός μητριάων αρτηριών αποτελούν επίσης έγκυρες εναλλακτικές θεραπείες της υστερεκτομής, χωρίς ωστόσο να θεωρούνται κατάλληλες για όλες τις περιπτώσεις, ενώ σχετίζονται και με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από ό,τι η υστερεκτομή. Ωστόσο, είναι αποδεκτό ότι η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί κατάλληλη επιλογή για όλες τις γυναίκες, λόγω του ιατρικού ιστορικού τους, των συννοσηροτήτων ή της επιθυμίας τους για διατήρηση της γονιμότητας.

Ενόψει των υφιστάμενων ανησυχιών οι οποίες προκύπτουν από τα περιστατικά σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν πρόσφατα και αναγνωρίζοντας ότι το μέγεθος του οφέλους διαφέρει ανάλογα με την κλινική κατάσταση, η PRAC έκρινε ότι η χρήση του Esmya πρέπει να περιοριστεί. Λαμβανομένης υπόψη της κλινικής χρησιμότητας του Esmya στην ένδειξη της διαλείπουσας θεραπείας, για την οποία δεν υπάρχει καμία άλλη εγκεκριμένη μακροχρόνια φαρμακολογική θεραπεία, η συγκεκριμένη ένδειξη πρέπει να περιορίζεται σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν είναι επιλέξιμες για χειρουργική επέμβαση.

Η προεγχειρητική θεραπεία δεν θεωρείται ιδιαίτερα επωφελής καθώς αποτελεί ένα προστάδιο της προγραμματιζόμενης χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, η μείωση του μεγέθους των μυωμάτων, ο

¹ Stewards EA, Uterine Fibroids. Lancet, 27 Ιανουαρίου 2001, 357(9252):293-8.

περιορισμός της απώλειας αίματος και η μείωση της αναιμίας θεωρούνται κλινικά σημαντικά. Η PRAC έκρινε ότι στη διατύπωση της ένδειξης πρέπει να διευκρινιστεί ότι, σύμφωνα με την εγκεκριμένη δοσολογία, το Esmya πρέπει να χορηγείται για έναν μόνο κύκλο θεραπείας σε προεγχειρητικό περιβάλλον.

Βάσει των απόψεων των εμπειρογνομόνων στο συγκεκριμένο ζήτημα και κατόπιν λεπτομερούς εξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC έκρινε ότι θα πρέπει να εφαρμοστούν τα ακόλουθα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Για τον αποκλεισμό των ασθενών που δυνητικά θα μπορούσαν να είναι πιο επιρρεπείς σε ηπατική προσβολή με τη θεραπεία με Esmya, το προϊόν πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενη ηπατική διαταραχή. Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι πρέπει να προστεθούν προειδοποιήσεις σχετικά με τα κριτήρια παρακολούθησης και διακοπής, ώστε να προσδιορισθεί η ηπατική βλάβη οιασδήποτε προέλευσης πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων στον ασθενή, γεγονός που θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής βλάβης.

Συνεπώς, εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας πρέπει να διενεργούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Esmya, σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων θεραπείας, καθώς και δύο έως τέσσερις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού από τις κλινικές μελέτες του Esmya, οι ασθενείς με ALT ή AST > 2x ULN (μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με χολερυθρίνη > 2 x ULN) δεν πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία. Επιπλέον, οι ασθενείς που εμφανίζουν επίπεδα τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 3 x ULN κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία και να παρακολουθούνται στενά. Συνήθως, τα συμβάντα DILI παρατηρούνται εντός των 6 πρώτων μηνών μετά την έναρξη νέας φαρμακευτικής αγωγής². Σύμφωνα με τα περιστατικά ηπατικής βλάβης με το Esmya που αναφέρθηκαν κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά, και με την παραδοχή ότι όλα αυτά τα περιστατικά οφείλονται στο Esmya, ανεξαρτήτως αιτιώδους σχέσης, ο χρόνος κορύφωσης για την εκδήλωση της ηπατικής βλάβης κυμαίνεται σε 140 ημέρες περίπου και η συντριπτική πλειονότητα των δυνητικών περιστατικών φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν παρατηρήθηκε μεταξύ 1 και 8 μηνών θεραπείας (2 κύκλοι θεραπείας, με διακοπή 2 μηνών). Αυτή είναι η συλλογιστική που αιτιολογεί την υποχρεωτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τους 2 πρώτους κύκλους θεραπείας, ενώ κατά τους υπόλοιπους κύκλους θεραπείας συνιστάται παρακολούθηση ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εμφάνιση φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης είναι εν γένει ένα σταδιακό φαινόμενο, που παρατηρείται σε διάστημα 1-4 εβδομάδων. Η παρακολούθηση συχνότερα από μία φορά τον μήνα δεν θεωρείται πρακτικά εφικτή. Η PRAC θεωρεί επίσης κατάλληλη την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας 2 έως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, καθώς σε ορισμένα από τα περιστατικά που αναφέρθηκαν η ηπατική βλάβη αναφέρθηκε λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Για να διασφαλιστεί ότι οι αποφάσεις όσον αφορά την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας λαμβάνονται από γιατρούς εξοικειωμένους με τη διάγνωση των ινομυωμάτων της μήτρας, η PRAC εισηγήθηκε επίσης η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Esmya να πραγματοποιούνται αποκλειστικά από γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και στη θεραπεία ινομυωμάτων της μήτρας.

Το υφιστάμενο εκπαιδευτικό υλικό (οδηγός για γιατρούς) πρέπει επίσης να επικαιροποιηθεί με τις εν λόγω συστάσεις, η δε έκδοση άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας κρίνεται κατάλληλη για την ενημέρωσή τους σχετικά με τις συστάσεις της παρούσας επισκόπησης. Για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς είναι επαρκώς ενημερωμένοι σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους ηπατικής βλάβης και με τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που λαμβάνονται, πρέπει να εκδοθεί κάρτα ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ και θα

² Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. The American Journal of Gastroenterology. Ιούλιος 2014, 109(7):950-66.

μπορούσαν να προκληθούν από τη χρήση του Esmya, καθώς και για την ανάγκη ενημέρωσης του γιατρού τους σχετικά με οιοδήποτε ηπατικό πρόβλημα που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν τον γιατρό τους σχετικά με οιοδήποτε ηπατικό πρόβλημα που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν και, επίσης, να είναι ενήμεροι σχετικά με τις εξετάσεις παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας στις οποίες πρέπει να υποβάλλονται πριν από τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια αυτής καθώς και μετά τη διακοπή της.

Η PRAC διατύπωσε επίσης την άποψη ότι τα αναφερθέντα περιστατικά ηπατικής βλάβης πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Για τον σκοπό αυτό, στο αναθεωρημένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου συμπεριλήφθηκε ερωτηματολόγιο στοχευμένης παρακολούθησης. Ο ΚΑΚ πρέπει να χρησιμοποιήσει αυτά τα ερωτηματολόγια, τα δε αποτελέσματα από τις απαντήσεις πρέπει να αποτελούν αντικείμενο σχολιασμού στο πλαίσιο των μελλοντικών εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας.

Λαμβάνοντας υπόψη τις εναπομείνουσες αβεβαιότητες, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι πρέπει να συγκεντρωθούν περαιτέρω δεδομένα σχετικά με το Esmya και την ηπατική βλάβη. Η PRAC θεωρεί ότι ο ΚΑΚ πρέπει να διενεργήσει μελέτες in vitro προκειμένου να χαρακτηριστεί καλύτερα η μηχανιστική εικόνα της φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με το Esmya. Επιπλέον, πρέπει να πραγματοποιηθούν μελέτες παρατήρησης για την ανάλυση των δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με το Esmya και την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Συμπερασματικά, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Esmya παρέμεινε θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των όρων των αδειών κυκλοφορίας. Το προσωρινό μέτρο που εισηγήθηκε η PRAC τον Φεβρουάριο του 2018 σχετικά με τη μη χορήγηση θεραπείας σε νέους ασθενείς αντικαθίσταται με τις παρούσες νέες συστάσεις.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Esmya (οξεϊκή ουλιπριστάλη).
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης του Esmya που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και των δεδομένων από περιστατικά ηπατικής βλάβης και μεταμόσχευσης ήπατος που αναφέρθηκαν από τις εθνικές αρμόδιες αρχές μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος. Επίσης, εξετάστηκαν δεδομένα από κλινικές δοκιμές, μη κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένων δοκιμασιών in vitro. Η PRAC εξέτασε επίσης τις απόψεις που διατύπωσαν οι εμπειρογνώμονες στο πλαίσιο μιας συνεδρίασης της ad-hoc ομάδας εμπειρογνομώνων.
- Η PRAC απεφάνθη ότι το Esmya (οξεϊκή ουλιπριστάλη) ενέχει κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης. Παρόλο που οι αβεβαιότητες σχετικά με την αιτιώδη σχέση εξακολουθούν να υφίστανται, η PRAC αναγνώρισε την πολύ σοβαρή έκβαση των περιστατικών ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν. Σταθμίζοντας το γεγονός αυτό με τα οφέλη της θεραπείας Esmya για την αντιμετώπιση μετρίων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας, η PRAC απεφάνθη ότι ο πληθυσμός που καλύπτει η ένδειξη πρέπει να περιοριστεί για λόγους ασφαλείας. Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατικής βλάβης.
- Η PRAC εισηγήθηκε η διαλείπουσα θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομυωμάτων της μήτρας με το Esmya να περιοριστεί σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν είναι επιλέξιμες για χειρουργική επέμβαση. Επίσης, αποσαφηνίστηκε ότι το

Esmya μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έναν κύκλο στο πλαίσιο προεγχειρητικής θεραπείας των μετρίων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η PRAC εισηγήθηκε επίσης η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Esmya να πραγματοποιείται αποκλειστικά από γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ινομυωμάτων της μήτρας.

- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι το Esmya πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενη ηπατική διαταραχή. Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε τη διενέργεια εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας με Esmya, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και δύο έως τέσσερις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Καθοδήγηση σχετικά με την έναρξη και διακοπή της θεραπείας ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών περιλαμβάνεται στις πληροφορίες του προϊόντος. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα που συνάδουν με ηπατική βλάβη και ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται άμεσα σε παρακλινικές εξετάσεις.
- Η PRAC έκρινε επίσης απαραίτητο να προστεθεί μια κάρτα ασθενούς σε κάθε συσκευασία Esmya, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς είναι επαρκώς ενημερωμένοι σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους ηπατικής βλάβης και τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που πρέπει να εφαρμόζονται. Επιπλέον, ο υφιστάμενος οδηγός συνταγογράφησης για γιατρούς πρέπει να επικαιροποιηθεί ανάλογα.
- Η PRAC διατύπωσε επίσης την άποψη ότι πρέπει να διενεργηθούν μηχανιστικές μελέτες για την περαιτέρω διερεύνηση του πιθανού μηχανισμού ηπατικής τοξικότητας. Επιπλέον, πρέπει να πραγματοποιηθούν μελέτες παρατήρησης για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του ηπατικού κινδύνου και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Esmya (οξεική ουλιπριστάλη) παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμπεφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και της λήψης πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Κατά συνέπεια, η Επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας του Esmya (οξεική ουλιπριστάλη).

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.