



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26/07/2018
EMA/482522/2018

Esmya: neue Maßnahmen zur Minimierung des Risikos seltener, aber schwerer Leberschäden

EMA schließt Überprüfung eines Arzneimittels zur Behandlung von Uterusmyomen ab

Am 31. Mai 2018 empfahl die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) das Ergreifen mehrerer Maßnahmen, um das Risiko seltener, aber schwerer Leberschäden bei der Gabe von Esmya (Ulipristalacetat) zu minimieren. Bestimmte Frauen können eine Behandlung mit Esmya beginnen, sobald die neuen Maßnahmen umgesetzt werden.

Die Maßnahmen umfassen: Gegenanzeige bei Frauen mit bekannten Leberproblemen; Lebertests vor, während und nach Beendigung der Behandlung; eine Informationskarte für Patienten über die Notwendigkeit einer Leberüberwachung und des Aufsuchens des behandelnden Arztes, wenn Symptome von Leberschäden auftreten. Darüber hinaus ist die Anwendung des Arzneimittels für mehr als einen Behandlungszyklus auf Frauen beschränkt, die nicht operiert werden können.

Esmya wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Symptome von Uterusmyomen (benigne Tumoren der Gebärmutter) zu behandeln. Es zeigte sich, dass das Arzneimittel die Blutung und Anämie, die mit der Erkrankung verbunden sind, sowie die Größe der Myome wirksam reduziert.

Die Überprüfung von Esmya wurde vom EMA-Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) vorgenommen nachdem schwere Leberschäden, einschließlich Leberversagen, die zu einer Transplantation führten, gemeldet worden waren. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass Esmya möglicherweise zur Entwicklung einiger schwerer Leberschäden beigetragen hat.¹

Der PRAC empfahl daher, die Anwendung des Arzneimittels einzuschränken. Er empfahl auch die Durchführung von Studien, um zu bestimmen, welche Auswirkungen Esmya auf die Leber hat, und festzustellen, ob die Risiken durch die neuen Maßnahmen wirksam minimiert werden.

Die Empfehlungen des PRAC wurden vom EMA-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) befürwortet und an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine endgültige EU-weite rechtsverbindliche Entscheidung fällte. Ärzte wurden in einem Schreiben über die neuen Nutzungsbedingungen informiert.

¹ In 8 Fällen schwerer Leberschäden hat Esmya möglicherweise dazu beigetragen. Nach Schätzungen wurden bis heute etwa 765 000 Patienten mit Esmya behandelt.



Informationen für Patienten

- Das Medikament Esmya, das zur Behandlung von Uterusmyomen angewendet wird, wurde überprüft, da bei Frauen, die das Arzneimittel einnahmen, schwere Leberprobleme aufgetreten waren, darunter vier Fälle, die zu einer Lebertransplantation führten.
- Bei Leberproblemen wird Esmya nicht verschrieben.
- Vor Behandlungsbeginn wird ein Lebertest durchgeführt. Sollte das Ergebnis des Tests anormal sein, wird die Behandlung mit Esmya nicht begonnen.
- Auch während und nach der Behandlung werden Lebertests durchgeführt.
- Sind keine Leberprobleme festzustellen, kann ein einzelner Zyklus von Esmya bei Frauen angewendet werden, die wegen ihrer Myome kurzfristig operiert werden sollen. Bei Frauen, die nicht operiert werden können, kann Esmya für mehr als einen Zyklus angewendet werden.
- Der Packungsbeilage des Arzneimittels wird eine Informationskarte über das Risiko von Leberschäden und die Notwendigkeit einer Leberüberwachung beigelegt.
- Wenn Symptome von Leberschäden (wie Müdigkeit, Gelbfärbung der Haut, Verdunkelung des Urins, Übelkeit und Erbrechen) auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und sofort der behandelnde Arzt aufgesucht werden.
- Bei Fragen oder Bedenken in Bezug auf die Behandlung, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Bei mit Esmya (Ulipristalacetat) behandelten Patienten wurden vier schwere Fälle von Leberschäden mit Lebertransplantation und weitere Fälle von Leberschäden gemeldet. Obwohl die Kausalität weiterhin unsicher ist, wurden folgende Maßnahmen zur Minimierung eines möglichen Risikos für Leberschäden eingeführt:
 - Gegenanzeige bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.
 - Eingeschränkte Indikation bei der intermittierenden Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter: Esmya sollte nur bei Frauen angewendet werden, die nicht chirurgisch behandelt werden können. (Esmya wird weiterhin für einen Zyklus (bis zu 3 Monate) bei der präoperativen Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter indiziert.)
 - Leberfunktionstests sollten vor Beginn jedes Behandlungszyklus, während der ersten beiden Behandlungszyklen monatlich und anschließend wie klinisch indiziert durchgeführt werden. Auch 2-4 Wochen nach Beendigung der Behandlung sollten erneut Lebertests durchgeführt werden.
 - Mit der Gabe von Esmya sollte nicht begonnen werden, wenn die Alanin-Transaminase (ALT) oder die Aspartat-Aminotransferase (AST) mehr als das 2-fache der oberen Normgrenze (ULN) beträgt.
 - Bei Patienten mit ALT- oder AST-Werten, die mehr als dreimal so hoch wie die ULN sind, sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Angehörige der Heilberufe sollten ihre Patienten über die Anzeichen und Symptome von Leberschäden und die in dem Fall zu ergreifenden Maßnahmen informieren. Bei Anzeichen oder

Symptomen, die auf Leberschäden hinweisen, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Patienten sollten sofort untersucht werden, einschließlich der Durchführung von Leberfunktionstests.

- Angehörige der Heilberufe, die Esmya in der EU verschreiben, wurde ein Schreiben mit weiteren Einzelheiten zugesandt.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Esmya wurde im Jahr 2012 in der EU für die Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Uterusmyomen, d.h. gutartigen Tumoren in der Gebärmutter, bei Frauen, die die Menopause noch nicht erreicht haben, zugelassen.

Der Wirkstoff in Esmya, Ulipristalacetat, erreicht seine Wirkung, indem er sich an die Zellrezeptoren anbindet, die normalerweise von dem Hormon Progesteron besetzt werden. Das bedeutet, dass sich Progesteron nicht binden kann und seine Wirkung verliert. Progesteron kann das Wachstum der Myome fördern. Daher wird mit der Verhinderung der Progesteronwirkung durch Ulipristalacetat die Größe der Myome verringert.

Weitere Informationen über Esmya finden Sie [hier](#).

Ulipristalacetat ist auch der Wirkstoff einer Einzeldosis der *Pille danach* zur Notfallkontrazeption, ellaOne. Mit ellaOne wurden keine Leberschäden gemeldet und gegenwärtig gibt es keine Bedenken in Bezug auf dieses Arzneimittel.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Esmya wurde am 30. November 2017 auf Ersuchen der Europäischen Kommission gemäß [Artikel 20 der Verordnung \(EG\) Nr. 726/2004](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist.

Während der Überprüfung hatte der PRAC die [befristeten Empfehlungen](#) veröffentlicht, dass keine neuen Patienten mit der Behandlung beginnen sollten.

Am 17. Mai 2018 veröffentlichte der PRAC seine endgültigen Empfehlungen und ersetzte damit die befristeten Maßnahmen. Die endgültigen Empfehlungen des PRAC wurden an den für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet und dieser nahm ein Gutachten an.

Das Gutachten des CHMP wurde der Europäischen Kommission übermittelt, die am 26/07/2018 eine endgültige und für alle EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche Entscheidung fällte.