



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26/07/2018
EMA/482522/2018

Esmya: nuove misure per ridurre al minimo il rischio di rari, ma gravi, danni epatici

L'EMA conclude la revisione del medicinale utilizzato per il trattamento di fibromi uterini

Il 31 maggio 2018 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato la messa in atto di diverse misure intese a ridurre al minimo il rischio di rari, ma gravi, danni epatici con Esmya (ulipristal acetato). Per talune pazienti sarà possibile iniziare il trattamento con Esmya una volta attuate le nuove misure.

Le misure comprendono: controindicazione nelle pazienti con problemi al fegato noti; analisi della funzionalità epatica prima, durante e dopo l'interruzione del trattamento; una scheda per informare le pazienti riguardo alla necessità di monitorare la funzionalità epatica e di contattare il medico qualora dovessero manifestarsi sintomi di danni al fegato. Inoltre, l'utilizzo del medicinale per più di un ciclo di trattamento è stato limitato alle pazienti che non risultino idonee al trattamento chirurgico.

Esmya è utilizzato per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini (tumori benigni dell'utero). Il medicinale ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il sanguinamento e l'anemia associati alla patologia, nonché le dimensioni dei fibromi.

La revisione di Esmya è stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA a seguito di segnalazioni di gravi danni epatici, compresa insufficienza epatica che ha reso necessario il trapianto. Il PRAC ha concluso che Esmya potrebbe avere contribuito all'insorgenza di alcuni casi di gravi danni epatici¹.

Il PRAC ha pertanto raccomandato di limitare l'utilizzo del medicinale. Ha inoltre raccomandato che vengano condotti studi per stabilire gli effetti di Esmya sul fegato e se le nuove misure siano efficaci nel ridurre al minimo i rischi.

Le raccomandazioni del PRAC sono state approvate dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA e trasmesse alla Commissione europea per una decisione giuridica definitiva. È stata inviata una lettera ai medici per informarli delle nuove condizioni d'uso.

¹ È possibile che Esmya abbia avuto un ruolo in 8 casi di gravi danni epatici. Si stima che fino ad oggi siano state trattate con Esmya circa 765 000 pazienti.



Informazioni per le pazienti

- Il medicinale Esmya, utilizzato per il trattamento dei fibromi uterini, è stato sottoposto a revisione perché si sono verificati casi di gravi problemi epatici in donne che assumono il farmaco, compresi quattro casi che hanno comportato il trapianto di fegato.
- Esmya non le sarà prescritto se ha problemi al fegato.
- Prima di iniziare il trattamento sarà eseguita un'analisi della funzionalità epatica e se i valori non risultano nella norma il trattamento con Esmya non sarà iniziato.
- Saranno eseguite inoltre analisi della funzionalità epatica durante il trattamento e dopo la cessazione del trattamento.
- Se non vengono rilevati problemi al fegato, può essere impiegato un unico ciclo di Esmya nelle pazienti che stanno per essere sottoposte a intervento chirurgico per l'asportazione di fibromi uterini; Esmya può essere utilizzato per più di un ciclo solo nelle pazienti che non possono sottoporsi a intervento chirurgico.
- Nella confezione del medicinale sarà acclusa una scheda contenente informazioni sul rischio di danno epatico e sulla necessità di monitorare la funzionalità del fegato.
- Deve interrompere il trattamento e contattare il medico immediatamente se manifesta sintomi di danno epatico (come stanchezza, ittero, urine di colore scuro, nausea e vomito).
- Se ha domande o dubbi sul trattamento, si rivolga al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- In pazienti trattate con Esmya (ulipristal acetato) sono stati segnalati quattro casi di grave danno epatico che hanno portato al trapianto di fegato e ulteriori casi di danno epatico. Sebbene permangano incertezze circa il nesso di causalità, sono state introdotte le seguenti misure per ridurre al minimo i possibili rischi di danni al fegato.
 - Controindicazione nelle pazienti con disturbi epatici pregressi.
 - Restrizione dell'indicazione nel trattamento intermittente di sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini nelle donne adulte in età riproduttiva: Esmya deve essere usato soltanto nelle pazienti che non risultino idonee al trattamento chirurgico. (Esmya continua ad essere indicato per un ciclo di trattamento pre-operatorio (per una durata massima di 3 mesi) per i sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini nelle donne adulte in età riproduttiva.)
 - L'analisi della funzionalità epatica deve essere eseguita prima di iniziare ogni ciclo di trattamento, una volta al mese durante i primi 2 cicli di trattamento e in seguito come clinicamente indicato. L'analisi della funzionalità epatica deve essere eseguita nuovamente 2-4 settimane dopo la cessazione del trattamento.
 - Il trattamento con Esmya non deve essere iniziato se i livelli dell'alanina aminotransferasi (ALT) o dell'aspartato aminotransferasi (AST) superano di oltre il doppio il limite superiore dei valori normali (ULN).
 - Il trattamento deve essere interrotto nelle pazienti con livelli di ALT o AST che superino di oltre il triplo il limite superiore dei valori normali.
- Gli operatori sanitari devono informare le pazienti in merito ai segni e ai sintomi di danni al fegato e all'azione da intraprendere in caso di loro comparsa. In caso di segni o sintomi indicativi di tali

danni, il trattamento deve essere interrotto. Le pazienti devono essere immediatamente controllate, compresa l'esecuzione dell'analisi della funzionalità epatica.

- Agli operatori sanitari che prescrivono Esmya nell'UE è stata inviata una lettera con ulteriori dettagli.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Esmya è stato autorizzato nell'UE nel 2012 per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini, tumori benigni (non cancerosi) dell'utero, nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa.

Il principio attivo di Esmya, ulipristal acetato, agisce legandosi ai recettori delle cellule a cui si lega normalmente il progesterone, impedendo al progesterone di avere il suo effetto. Poiché il progesterone può favorire la crescita dei fibromi, l'ulipristal acetato, prevenendo gli effetti del progesterone, riduce le dimensioni dei fibromi.

Ulteriori informazioni su Esmya possono essere reperite [qui](#).

L'ulipristal acetato è anche il principio attivo di un medicinale monodose autorizzato per la contraccezione d'emergenza, ellaOne. Con ellaOne non sono stati segnalati casi di grave danno epatico e, al momento, non vi sono preoccupazioni per l'uso di questo medicinale.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione di Esmya è stata avviata su richiesta della Commissione europea il 30 novembre 2017, ai sensi dell'[articolo 20 del regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

La revisione è stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano.

Mentre la revisione era in corso, il PRAC ha emanato [raccomandazioni temporanee](#) secondo le quali nessuna nuova paziente avrebbe dovuto iniziare il trattamento.

Il 17 maggio 2018 il PRAC ha formulato le sue raccomandazioni finali, che sostituiscono le misure temporanee. Le raccomandazioni finali del PRAC sono state trasmesse al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato un parere.

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che il 26/07/2018 ha pubblicato una decisione finale, giuridicamente vincolante, applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.