



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26/07/2018
EMA/482522/2018

Esmya: nieuwe maatregelen om risico op zeldzame maar ernstige leverschade tot minimum te beperken

EMA rondt beoordeling van geneesmiddel voor uteriene fibromen af

Op 31 mei 2018 deed het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een aanbeveling voor verschillende maatregelen om het risico op zeldzame maar ernstige leverschade bij gebruik van Esmya (ulipristalacetaat) tot een minimum te beperken. Bepaalde vrouwen mogen met de behandeling met Esmya starten zodra de nieuwe maatregelen ten uitvoer zijn gelegd.

De maatregelen omvatten: contra-indicatie bij vrouwen met bekende leverproblemen; leverfunctietests vóór, tijdens en na beëindiging van de behandeling; een kaart om patiënten te informeren over de noodzaak van levercontrole en hen erop te wijzen dat ze contact moeten opnemen met hun arts als ze symptomen van leverschade krijgen. Daarnaast werd het gebruik van het geneesmiddel voor meer dan één behandelingskuur beperkt tot vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling.

Esmya wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen (goedaardige tumoren van de baarmoeder). Het geneesmiddel bleek werkzaam voor het verminderen van bloeding en anemie in verband met de aandoening alsook voor het verkleinen van de fibromen.

De beoordeling van Esmya werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA na meldingen van ernstige leverschade, waaronder leverfalen dat leidde tot transplantatie. Het PRAC concludeerde dat Esmya mogelijk heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van enkele gevallen van ernstige leverschade.¹

Het PRAC heeft daarom geadviseerd het gebruik van het geneesmiddel te beperken. Ook werd geadviseerd studies uit te voeren om vast te stellen wat de effecten van Esmya op de lever zijn en of de nieuwe maatregelen effectief zijn voor het beperken van de risico's.

De aanbevelingen van het PRAC werden bekrachtigd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA en werden toegezonden aan de Europese Commissie zodat zij hierover een definitief juridisch bindend besluit kon nemen. Artsen zijn per brief in kennis gesteld van de nieuwe voorwaarden voor gebruik.

¹ In acht gevallen van ernstige leverschade heeft Esmya mogelijk een rol gespeeld. Tot op heden zijn naar schatting ongeveer 765 000 patiënten met Esmya behandeld.



Informatie voor patiënten

- Het geneesmiddel Esmya, dat wordt gebruikt voor de behandeling van uteriene fibromen, werd beoordeeld omdat zich gevallen van ernstige leverschade hebben voorgedaan bij vrouwen die het geneesmiddel gebruiken, waaronder vier gevallen die uitmondten in levertransplantatie.
- Esmya wordt niet voorgeschreven als u leverproblemen hebt.
- Voordat u met de behandeling begint, zal een leverfunctietest worden uitgevoerd, en als de testresultaten afwijkend zijn, zal de behandeling met Esmya niet worden gestart.
- Ook tijdens de behandeling en na beëindiging van de behandeling zult u leverfunctietests ondergaan.
- Als er geen leverproblemen worden vastgesteld, kan bij vrouwen die binnenkort een chirurgische behandeling voor hun fibromen ondergaan één behandelingskuur met Esmya worden toegediend. Alleen bij vrouwen bij wie een chirurgische behandeling niet mogelijk is, mag Esmya voor meer dan één kuur worden gebruikt.
- In de verpakking van het geneesmiddel zal een kaart worden toegevoegd met informatie over het risico op leverschade en de noodzaak van levercontrole.
- U dient de behandeling onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met uw arts als u symptomen van leverschade krijgt (zoals vermoeidheid, gele verkleuring van de huid, donkere verkleuring van de urine, misselijkheid en braken).
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt of zich ongerust maakt over uw behandeling.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Bij patiënten die met Esmya (ulipristalacetaat) werden behandeld, is melding gemaakt van gevallen van leverschade, waaronder vier gevallen van ernstige leverschade die uitmondten in levertransplantatie. Hoewel er onzekerheid over de causaliteit blijft bestaan, zijn de volgende maatregelen genomen om een mogelijk risico op leverschade tot een minimum te beperken:
 - Contra-indicatie bij patiënten met onderliggende leveraandoeningen.
 - Beperkte indicatie voor intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vruchtbare vrouwen: Esmya mag uitsluitend worden gebruikt bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling. (Esmya blijft geïndiceerd voor één behandelingskuur (van maximaal drie maanden) voor preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vruchtbare vrouwen.)
 - Vóór aanvang van iedere behandelingskuur, eenmaal per maand tijdens de eerste twee behandelingskuren en daarna op klinische indicatie dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. Twee tot vier weken na beëindiging van de behandeling dient ook een leverfunctietest te worden uitgevoerd.
 - De behandeling met Esmya mag niet worden gestart als de concentraties alaninetransaminase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) meer dan tweemaal zo hoog zijn als de bovengrens van normaal (ULN).
 - De behandeling dient te worden stopgezet bij patiënten met een ALT- of AST-spiegel die meer dan driemaal zo hoog is als de ULN.

- Professionele zorgverleners dienen hun patiënten te informeren over de tekenen en symptomen van leverschade en de te nemen maatregelen, mochten deze optreden. In geval van tekenen of symptomen die wijzen op leverschade, dient de behandeling te worden stopgezet. Patiënten dienen onmiddellijk te worden onderzocht, onder andere door middel van een leverfunctietest.
- Professionele zorgverleners in de EU die Esmya voorschrijven, hebben een brief met meer informatie ontvangen.

Meer over het geneesmiddel

Esmya werd in 2012 in de EU goedgekeurd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen (goedaardige (niet-cancereuze) tumoren van de baarmoeder) bij vrouwen die de menopauze nog niet hebben bereikt.

De werkzame stof in Esmya, ulipristalacetaat, werkt door zich te hechten aan de doelwitten op cellen (receptoren) waaraan het hormoon progesteron zich normaal gesproken hecht, waardoor het progesteron geen effect heeft. Aangezien progesteron de groei van fibromen kan bevorderen, vermindert ulipristalacetaat de grootte van de fibromen doordat het verhindert dat het progesteron effect heeft.

Meer informatie over Esmya is [hier](#) te vinden.

Ulipristalacetaat is ook de werkzame stof van ellaOne, een geneesmiddel met enkelvoudige dosis dat is goedgekeurd voor noodanticonceptie. Er zijn geen gevallen van ernstige leverschade gemeld bij gebruik van ellaOne en over dit geneesmiddel bestaat momenteel geen bezorgdheid.

Meer over de procedure

De beoordeling van Esmya werd op 30 november 2017 op verzoek van de Europese Commissie in gang gezet krachtens [artikel 20 van Verordening \(EG\) nr. 726/2004](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Terwijl de beoordeling gaande was, deed het PRAC [tijdelijke aanbevelingen](#) om nieuwe patiënten niet met de behandeling te laten beginnen.

Het PRAC deed op 17 mei 2018 zijn definitieve aanbevelingen, ter vervanging van de tijdelijke maatregelen. De definitieve aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP stelde een advies vast.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 26/07/2018 een definitief juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.