

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

След издаването на разрешението за употреба на Esmya се съобщава за четири случая на сериозно чернодробно увреждане, водещо до трансплантация на черен дроб. Освен това се съобщава за няколко други случая на чернодробно увреждане, свързани с употребата на продукта. Предвид очакваната експозиция на приблизително 175 000 пациенто-години на Esmya, броят на случаите на субакутно тежко чернодробно увреждане, водещо до трансплантация на черен дроб при употребата на Esmya, изглежда по-голям от очаквания, въпреки че честотата на поява на случаи на индуцирано от лекарството чернодробно увреждане не е определена. В продуктовата информация на Esmya понастоящем не е включена информация за чернодробни събития. Като се има предвид несигурността по отношение на произхода на случаите и информацията в регистрираните казуси, сериозността на последните поражда опасения. Три от тези четири случая на сериозно чернодробно увреждане са съобщени на компетентните органи преди ноември 2017 г. Възможната причинно-следствена връзка между Esmya и острата чернодробна недостатъчност в трите случая предизвика задълбочено изследване на този риск, като неговото влияние върху съотношението полза/риск на Esmya е гарантирано.

На 30 ноември 2017 г. Европейската комисия започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 във връзка с данните за фармакологична бдителност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на Esmya и да излезе с препоръка относно това дали съответните разрешения за търговия трябва да бъдат запазени, променени, временно спрени или отменени.

Четвъртият случай на чернодробна недостатъчност, водеща до трансплантация, е регистриран на 30 януари 2018 г. Вземайки предвид този нов случай и общия брой на съобщените случаи, Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) извърши предварителен преглед и оценка на всички налични данни, за да реши дали са необходими временни мерки, докато проблемът продължава да се разглежда. Предварителният преглед приключи на 8 февруари 2018 г. Сегашният препоръка се отнася само за временни мерки, препоръчани от PRAC относно Esmya, въз основа на предварителните данни, налични към момента. Тези временни мерки не засягат резултата от текущото преразглеждане на процедурата по член 20.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Esmya (улипристалов ацетат, 5 mg) е лекарствен продукт, одобрен по централизирана процедура, предназначен за предоперативно, както и за интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст.

Клиничната ефикасност на улипристалов ацетат при предоперативното лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст се базира на краткосрочни проучвания, които демонстрират способността на активното вещество да намалява свързаните с фиброзни тумори кръвене, анемия и размер на фиброзния тумор, ако се прилага в дневна доза от 5 mg в продължение на до три месеца. Терапевтичното показание за интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст се базира на резултати от друго проучване, което предоставя данни за до 4 курса на интермитентно лечение с улипристалов ацетат, всеки с продължителност 3 месеца, заедно с данни за курсове на повтарящо се лечение от предишните проучвания. При пациентки, страдащи от силно менструално кръвене, свързано с маточни фиброзни тумори, повтарящите се 3-месечни курсове на лечение с улипристалов ацетат

осигуряват медицинска алтернатива на хирургичната интервенция и имат потенциала за намаляване на нуждата от хирургична интервенция.

PRAC прегледа всички налични към момента данни от постмаркетинговия опит и клиничните изпитвания, както и реакциите на повлияване, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, за случаите на сериозно чернодробно увреждане, съобщени за Esmya. Освен това е извършена предварителна оценка на съобщения наскоро случай на чернодробна трансплантация с фатален изход. Информацията за проследяването на този случай също е прегледана от PRAC, както и допълнителната информация, предоставена от притежателя на разрешението за употреба, докато тече преразглеждането.

По време на прегледа на неклиничните или клиничните изпитвания на Esmya за чернодробна токсичност не е идентифициран сигнал за чернодробна токсичност. Липсата на резултати от клиничните изпитвания трябва да се тълкува внимателно, тъй като анормални стойности на ALT/AST са критерий за изключване *според* протоколите.

При постмаркетинговия опит се съобщава за общо четири случая на остра чернодробна недостатъчност, водеща до трансплантация на черен дроб, в това число един с фатален изход, при пациенти, изложени на въздействието на Esmya. Освен това се съобщава за няколко случая на чернодробно увреждане при пациенти, използващи Esmya. Влиянието на новите разкрития за безопасността при одобрените понастоящем показания за Esmya не може да бъде категорично оценено към настоящия момент с оглед на ограничените налични данни. Необходима е задълбочена оценка, за да се установят със сигурност факторите, които може да причиняват съобщените сериозни чернодробни увреждания. Поради това е прекалено рано да се заключи, че рискът от хепатотоксичност е свързан с употребата на Esmya за всички случаи. Все пак има няколко случая на сериозно чернодробно увреждане, за които не е идентифицирано друго очевидно обяснение, въпреки несигурността поради възможно объркване. Сред тях има случаи на положително развитие след спиране на лекарството. Освен това PRAC счита, че влиянието на Esmya в поне два от четирите случая на трансплантация и в двата допълнителни по-малко сериозни случая е най-малкото правдоподобна. Въпреки това прегледът на кумулативните съобщени постмаркетингови случаи на този етап не позволява да се направи сигурно заключение. Макар че на този етап не е ясно дали проследяването на трансминазите ще предотврати появата на по-нататъшни тежки случаи, очаква се проследяването на чернодробната функция да е важна мярка за откриване на чернодробно увреждане по време на лечението, която може да намали появата на тежки случаи.

Предвид очакваната експозиция на приблизително 175 000 пациентогодини на Esmya, броят на случаите на субакутно тежко чернодробно увреждане, водещо до трансплантация на черен дроб, при Esmya е по-голям от очаквания (4 случая на трансплантация сред 175 000 пациентогодини — общо 7 случая на тежко чернодробно увреждане сред 175 000 пациентогодини; макар че причинно-следствената връзка за някои от тези случаи не е сигурна).

Въпреки че не може да се направи сигурно заключение, че тези случаи са причинени от Esmya, наличните данни пораждаат сериозни опасения. Макар че степента и естеството (напр. шаблон на хепатотоксичност и възможен механизъм на действие) на риска се разглеждат в дълбочина, отчитайки сериозността на риска, PRAC счита, че гореизложеното води до появата на логично съмнение, което оправдава приемането на временни мерки през това време.

PRAC взе предвид потенциалния риск от хепатотоксичност на продукта, както и факта, че Esmya е предназначен за симптоматична, а не лечебна терапия, която има потенциала да намали нуждата от хирургична интервенция. PRAC взе предвид продължителността на лечението с Esmya, навременността на настоящата научна оценка и пациентите, които понастоящем са подложени на лечение. Вземайки предвид всички тези фактори, за да препоръча най-подходящата мярка, PRAC

реши временно да ограничи употребата на лекарствения продукт до пациенти, които понастоящем са подложени на терапевтично лечение. По отношение на пациентите, подложени на интермитентно лечение, употребата на лекарствения продукт не трябва да се повтаря при пациенти, които са приключили предишен курс на лечение. Освен това при пациентите, които понастоящем са подложени на лечение, трябва да се извършва проследяване на серумните трансаминази поне веднъж месечно и незабавно, ако се появят признаци и симптоми на чернодробно увреждане. Пациентите, които проявят признаци и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, трябва своевременно да се обърнат към здравен специалист. Проследяване на чернодробната функция трябва да се извършва и до четири седмици след прекратяването на лечението. Здравните специалисти (ЗС) трябва да бъдат информирани за случаите на чернодробно увреждане и чернодробна недостатъчност, съобщени при употребата на Esmуа при постмаркетинговия опит. Прагът на повишаване на нивата на трансаминази при пациенти, които не са включени в клинични изпитвания, който е два пъти над горната граница на нормата, трябва да се счита за праг, при който се препоръчва прекратяване на лечението. Пациентите, които надвишават този праг, трябва да се наблюдават отблизо след прекратяване на лечението.

Посочените по-горе временни мерки трябва да бъдат отразени в условията на разрешението за употреба, в това число в продуктовата информация на Esmуа, и да бъдат сведени до знанието на ЗС чрез писмо тип „директно съобщение до здравните специалисти“ (DHPC). Адекватността на тези временни мерки ще бъде преразгледана в рамките на текущата процедура по член 20.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 във връзка с данните за фармакологична бдителност за Esmуа, и по-конкретно нуждата от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004 (улипристалов ацетат).
- По време на провежданото в момента преразглеждане на данните за безопасност и ефикасност във връзка с общия риск от чернодробно увреждане при употребата на Esmуа PRAC прегледа всички налични към момента данни от постмаркетинговия опит и клиничните изпитвания, както и реакциите на повлияване, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, за случаи на сериозно чернодробно увреждане, съобщени при употребата на Esmуа.
- PRAC отбеляза, че се съобщава за четири случая на остра чернодробна недостатъчност, водеща до трансплантация на черен дроб, в това число един с фатален изход, при Esmуа. PRAC заключи, че има вероятност употребата на Esmуа да е свързана с риск от сериозно чернодробно увреждане. С оглед сериозността на случаите, PRAC счита, че понастоящем има нужда от временни мерки за свеждане на този риск до минимум и защита на пациентите, докато тече преразглеждането и се извършва задълбочена оценка на всички налични данни, свързани със съотношението полза/риск на Esmуа.
- PRAC препоръчва да не се лекуват нови пациенти с лекарствения продукт, докато тече преразглеждането. Временните мерки, предложени от PRAC, включват също ограничение на употребата на лекарствения продукт до пациенти, които понастоящем са подложени на терапевтично лечение. По отношение на пациентите, подложени на интермитентно лечение, употребата на лекарствения продукт трябва да се прекрати при пациенти, които са приключили предишен курс на лечение.

- PRAC препоръча при пациенти, които са подложени на лечение, чернодробната функция да се проследява поне веднъж месечно, както и в продължение на до четири седмици след прекратяването на лечението. Тези изследвания трябва да се извършат незабавно, в случай че някой пациент показва признаци или симптоми на чернодробно увреждане. Пациентите, които развият нива на трансаминази 2 пъти по-големи от горната граница на нормата по време на лечение с Esmуа, трябва да спрат лечението и да бъдат наблюдавани отблизо.
- Освен това PRAC препоръчва да се разпространи съобщение до здравните специалисти, което да ги информира за предпазните мерки, докато се чака резултата от цялостното преразглеждане на Esmуа.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Esmуа остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните временни мерки.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение в условията на разрешението за употреба на Esmуа.

Настоящата препоръка не засяга окончателните заключения на текущата процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004.