

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Od registrace přípravku Esmya byly hlášeny čtyři případy závažného poškození jater, jehož výsledkem byla transplantace jater. Kromě toho bylo v souvislosti s používáním přípravku hlášeno několik dalších případů poruchy funkce jater. Vzhledem k odhadované expozici přibližně 175 000 paciento-roků vůči přípravku Esmya se počet případů subakutní závažné poruchy funkce jater, která vlivem přípravku Esmya vede k transplantaci jater, jeví vyšší, než se předpokládalo, přestože není jisté, jaká část z nich byla vyvolána přípravkem. V informacích o přípravku Esmya nejsou v současnosti uvedeny žádné údaje o výskytu jaterních příhod. I s ohledem na nejistotu podílu výskytu a údajů v hlášených případech vyvolává závažnost hlášených případů obavy. Tři z uvedených čtyř případů poškození jater byly příslušným orgánům ohlášeny před listopadem 2017. Případný kauzální vztah mezi přípravkem Esmya a akutním selháním jater v těchto třech případech podnítl důkladné šetření tohoto rizika a vliv tohoto šetření na poměr přínosů a rizik přípravku Esmya je zaručen.

Dne 30. listopadu 2017 zahájila Evropská komise na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) o hodnocení vlivu výše uvedených skutečností na poměr přínosů a rizik přípravku Esmya a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Poslední případ selhání jater, který vedl k transplantaci, byl hlášen 30. ledna 2018. S ohledem na tento nový případ a celkový počet hlášených případů provedl výbor PRAC předběžný přezkum a zhodnocení všech dostupných údajů, aby posoudil, zda jsou po dobu dalšího přezkumu potřebná prozatímní opatření. Předběžný přezkum byl uzavřen 8. února 2018. Aktuální doporučení se týká pouze prozatímních opatření doporučených výborem PRAC pro přípravek Esmya na základě předběžných údajů, které jsou v současné době k dispozici. Tato dočasná opatření nejsou dotčena výsledky probíhajícího přezkumu podle článku 20.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Esmya (ulipristal-acetát, 5 mg) je centrálně registrovaný léčivý přípravek indikovaný pro předoperační a intermitentní léčbu mírných až závažných příznaků děložních fibroidů u dospělých žen v reprodukčním věku.

Klinická účinnost ulipristal-acetátu při předoperační léčbě mírných až závažných příznaků děložních fibroidů u dospělých žen v reprodukčním věku byla založena na krátkodobých studiích prokazujících schopnost účinné látky snížit krvácení způsobené fibroidy, anémii a velikost fibroidů v případě podávání denní dávky 5 mg po dobu až tří měsíců. Léčebná indikace při intermitentní léčbě mírných až závažných příznaků děložních fibroidů u dospělých žen v reprodukčním věku byla založena na výsledcích jiné studie, která poskytla údaje až ze 4 tříměsíčních intermitentních léčebných cyklů, při nichž byl podáván ulipristal-acetát, a údaje z opakovaných léčebných cyklů z předchozích studií. U pacientek, které trpí silným menstruačním krvácením souvisejícím s děložními fibroidy, znamenají tříměsíční léčebné cykly, v nichž je podáván ulipristal-acetát, léčebnou alternativu k operaci a vykazují potenciál snížit nutnost chirurgického zásahu.

Výbor PRAC přezkoumal veškeré údaje, které jsou o případech závažného poškození jater hlášeného v souvislosti s přípravkem Esmya v současnosti k dispozici ze sledování po uvedení přípravku na trh, z klinických studií a z reakcí poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci. Kromě toho provedl předběžné posouzení nedávno hlášených případů transplantace jater se smrtelnými následky. Výbor PRAC také přezkoumal doplňující údaje o tomto případu a další údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci v průběhu přezkumu.

Během přezkumu neklinických i klinických studií o vyvolání otravy jater přípravkem Esmya nebyl žádný příznak otravy jater zjištěn. K neexistenci takových zjištění v klinických studiích je třeba přistupovat s obezřetností, protože kritériem pro vyřazení *podle* protokolů byly abnormální hodnoty ALT/AST.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících přípravek Esmya hlášeny celkem čtyři případy akutního selhání jater, jehož výsledkem byla transplantace jater, z nichž jedna měla smrtelné následky. Dále bylo u pacientů užívajících přípravek Esmya hlášeno několik případů poškození jater. Vliv nových zjištění s ohledem na bezpečnost týkajících se v současnosti schválených indikací přípravku Esmya nelze v současné době s jistotou vyhodnotit vzhledem k omezeným údajům, které jsou k dispozici. Faktory, které mohly hlášená závažná poškození jater způsobit, mohou být jasně stanoveny až po důkladném posouzení. Je proto předčasné činit závěry, že je riziko hepatotoxicity ve všech případech spojeno s užíváním přípravku Esmya. Existuje však několik případů závažného poškození jater, u nichž nebylo i přes nejistotu související s možnými nejasnostmi zjištěno žádné jiné zjevné vysvětlení. Mezi ně patří pozitivní případy po vysazení přípravku. Výbor PRAC považuje také vliv přípravku Esmya v nejméně dvou ze čtyřech hlášených případů transplantace a dvou dalších méně závažných případech přinejmenším za pravděpodobný. Přezkum kumulativně hlášených případů po uvedení přípravku na trh však v této fázi neumožňuje učinit jednoznačný závěr. Přestože je v této fázi nejasné, zda by se sledováním transamináz s určitostí předešlo dalším závažným případům, předpokládá se, že sledování funkce jater je pro detekci poškození jater během léčby důležitým opatřením a že pravděpodobně sníží incidenci závažných případů.

Vzhledem k odhadované expozici přibližně 175 000 paciento-roků vůči přípravku Esmya je počet případů subakutní závažné poruchy funkce jater, která vlivem přípravku Esmya vede k transplantaci jater, vyšší, než se předpokládalo (4 případy transplantace ze 175 000 paciento-roků a celkem 7 případů závažných poruch jater ze 175 000 paciento-roků, přičemž kauzalita je u některých z těchto případů nejistá).

Přestože není možné odvodit jednoznačné závěry, že byly tyto případy způsobeny přípravkem Esmya, údaje, které jsou k dispozici, vyvolávají obavy. Výbor PRAC má za to, že výše uvedené vyvolává odůvodněné pochyby dostačující k přijetí prozatímních opatření během důkladného přezkumu rozsahu a povahy (například vzorec hepatotoxicity a možný mechanismus účinku) rizika, a to i s ohledem na jeho závažnost.

Výbor PRAC zohlednil možné riziko hepatotoxicity přípravku Esmya a skutečnost, že přípravek představuje symptomatickou léčbu (nikoliv kurativní), která má potenciál snížit nutnost chirurgického zákroku. Výbor PRAC zohlednil trvání léčby přípravkem Esmya, časový rozsah současného vědeckého vyhodnocení a pacientky, které se přípravkem v současnosti léčí. Po zohlednění těchto faktorů mohl výbor PRAC doporučit nejvhodnější opatření a došel k závěru dočasně omezit užívání léčivého přípravku u pacientek, které v současnosti podstupují terapeutickou léčbu. Co se týče pacientek podstupujících intermitentní léčbu, nebude možné po ukončení předchozího léčebného cyklu léčivý přípravek znovu použít. Dále bude u pacientek, které v současnosti podstupují léčbu, nejméně jednou měsíčně prováděno sledování hodnot sérových transamináz a neprodleně v případě výskytu známek a příznaků poškození jater. Pacientky vykazující známky a příznaky poškození jater by se měly neprodleně obrátit na odborného zdravotnického pracovníka. Čtyři týdny po ukončení léčby bude také prováděno sledování jater. Odborní zdravotničtí pracovníci budou o hlášených případech poškození a selhání jater spojených s užíváním přípravku Esmya po uvedení přípravku na trh informováni. Jako mez, kdy se doporučuje přerušit léčbu, se bude považovat mez zvýšení transamináz u pacientek, které nebyly součástí klinických studií, která je dvakrát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot. Pacientky, které tuto mez překročí, budou po přerušení léčby pečlivě sledovány.

Uvedená prozatímní opatření musí být zahrnuta v rozhodnutí o registraci, včetně informace o přípravku Esmya, a musí být oznámena odborným zdravotnickým pracovníkům zasláním formálního oznámení

zdravotníkům (DHCP). Přiměřenost těchto prozatímních opatření bude přezkoumána v rámci probíhajícího postupu podle článku 20.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 vyplývající z farmakovigilančních údajů o přípravku Esmya (ulipristal-acetát), zejména pokud jde o potřebu prozatímních opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004,
- Během pokračujícího přezkumu údajů o bezpečnosti a účinnosti v souvislosti s celkovým rizikem poškození jater užíváním přípravku Esmya přezkoumal výbor PRAC veškeré údaje, které jsou o případech závažného poškození jater hlášeného v souvislosti s přípravkem Esmya v současnosti k dispozici ze sledování po uvedení přípravku na trh, z klinických studií a z reakcí poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci,
- výbor PRAC uvedl, že byly v souvislosti s přípravkem Esmya hlášeny celkem čtyři případy akutního selhání jater, jehož výsledkem byla transplantace jater, z nichž jedna měla smrtelné následky. Výbor PRAC došel k závěru, že užívání přípravku Esmya může být potenciálně spojeno s rizikem závažného poškození jater. S ohledem na závažnost případů má výbor PRAC za to, že jsou během provádění přezkumu a důkladného posouzení veškerých dostupných údajů souvisejících s poměrem přínosů a rizik přípravku Esmya nutná prozatímní opatření, kterými se riziko minimalizuje a ochrání se pacientky,
- výbor PRAC doporučuje, aby léčbu tímto léčivým přípravkem nepodstupovaly žádné nové pacientky, dokud probíhá přezkum. Mezi prozatímní opatření, která výbor PRAC navrhl, patří také omezení užívání léčivého přípravku u pacientek, které v současnosti podstupují terapeutickou léčbu. Co se týče pacientek podstupujících intermitentní léčbu, musí být po ukončení předchozího léčebného cyklu podávání léčivého přípravku přerušeno,
- výbor PRAC doporučil sledovat funkci jater nejméně jednou měsíčně u pacientek, které podstupují léčbu, a čtyři týdny po ukončení léčby. Tato vyšetření se musí uskutečňovat ihned, pokud pacientka jeví známky nebo příznaky poškození jater. U pacientek, jejichž hladina transamináz je při užívání přípravku Esmya dvakrát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot, musí být léčba ukončena a tyto pacientky musí být pečlivě sledovány,
- výbor PRAC dále doporučil, aby bylo odborným zdravotnickým pracovníkům rozesláno formální oznámení o preventivních opatřeních s tím, že se očekává výsledek důkladného přezkumu přípravku Esmya,

zastává výbor na základě výše uvedeného stanovisko, že poměr přínosů a rizik přípravku Esmya zůstává na základě schválených prozatímních opatření příznivý.

Výbor proto doporučuje změny v registraci přípravku Esmya.

Tímto doporučením není dotčeno konečné rozhodnutí v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.