

**IV pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Kopš *Esmya* reģistrācijas apliecības izsniegšanas ir ziņots par četriem nopietnu aknu bojājumu gadījumiem, kuru dēļ bija jāveic aknu transplantācija. Saistībā ar šo zāļu lietošanu ir ziņots arī par vairākiem citiem aknu darbības traucējumu gadījumiem. Tā kā aplēstais *Esmya* lietošanas apmērs ir ap 175 000 pacientgadiem, tādu subakūtu ar *Esmya* saistītu aknu darbības traucējumu gadījumu skaits, kuru dēļ ir nepieciešama aknu transplantācija, šķiet augstāks nekā paredzēts, lai gan zāļu ierosināto aknu bojājumu fona sastopamība ir neskaidra. *Esmya* zāļu informācijā pašlaik nav iekļauta nekāda informācija par blakusparādībām, kas ietekmē aknas. Atzīstot, ka pastāv neskaidrības attiecībā uz fona sastopamību un informāciju par ziņotajiem gadījumiem, ziņoto gadījumu nopietnība rada bažas. Līdz 2017. gada novembrim kompetentajām iestādēm bija paziņots par trim no šiem četriem nopietnu aknu bojājumu gadījumiem. Iespējamā cēloņsakarība starp *Esmya* un akūtu aknu mazspēju šajos trijos gadījumos pamato vajadzību padziļināti izmeklēt šo risku un tā ietekmi uz *Esmya* ieguvumu un riska attiecību.

2017. gada 30. novembrī Eiropas Komisija saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru saistībā ar farmakovigilances datiem un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) novērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz *Esmya* ieguvumu un riska attiecību un izdot ieteikumu par to, vai zāļu reģistrācijas apliecību vajadzētu saglabāt, grozīt, apturēt vai atsaukt.

Par ceturto aknu mazspējas gadījumu, kura dēļ bija nepieciešama aknu transplantācija, tika ziņots 2018. gada 30. janvārī. Ņemot vērā šo jauno gadījumu un ziņoto gadījumu kopumu, *PRAC* veica visu pieejamo datu provizorisko pārskatīšanu un novērtēšanu, lai apsvērtu, vai ir nepieciešami kādi pagaidu pasākumi, kamēr tiek veikta šī jautājuma turpmāka pārskatīšana. Provizoriskā pārskatīšana tika pabeigta 2018. gada 8. februārī. Pašreizējais ieteikums attiecas tikai uz pagaidu pasākumiem, ko *PRAC* ir ieteikusi attiecībā uz *Esmya*, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem provizoriskajiem datiem. Šie pagaidu pasākumi neietekmē pašlaik saskaņā ar 20. pantu notiekošās pārskatīšanas procedūras iznākumu.

### ***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

*Esmya* (ulipristāla acetāts, 5 mg) ir centralizēti reģistrētas zāles, kas indicētas vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai pirms ķirurģiskas operācijas vai intermitējošai to ārstēšanai pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā.

Ulipstrāla acetāta klīniskā efektivitāte vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanā pirms ķirurģiskas operācijas pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā ir pamatota īstermiņa pētījumos, kuros tika pierādīta aktīvās vielas spēja mazināt ar fibroīdiem saistītu asiņošanu, anēmiju un fibroīdu lielumu, ja zāles lieto līdz trim mēnešiem ar dienas devu 5 mg. Terapeitiskā indikācija — vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējoša ārstēšana pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā — ir pamatota ar rezultātiem no cita pētījuma, kurā tika iegūti dati par līdz četriem 3 mēnešus ilgiem intermitējošas ārstēšanas kursiem ar ulipstrāla acetātu, kā arī ar iepriekšējos pētījumos iegūtiem datiem par atkārtotiem ārstēšanas kursiem. Pacientēm, kam ir smaga menstruālā asiņošana saistībā ar dzemdes fibroīdiem, atkārtoti 3 mēnešus ilgi ārstēšanas kursi ar ulipstrāla acetātu sniedz medicīnisku alternatīvu ķirurģiskai operācijai un var potenciāli mazināt ķirurģiskas iejaukšanās nepieciešamību.

*PRAC* izvērtēja visus pašlaik pieejamos datus no pēcreģistrācijas perioda un no klīniskajiem pētījumiem, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtās atbildes par ziņotajiem nopietnu aknu bojājumu gadījumiem saistībā ar *Esmya*. Turklāt tika provizoriski izvērtēts nesen ziņotais aknu transplantācijas gadījums ar letālu iznākumu. *PRAC* izvērtēja arī turpmāko informāciju par šo

gadījumu, kā arī papildinformāciju, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza pārskatīšanas procedūras laikā.

*Esmya* preklīnisko vai klīnisko pētījumu izvērtēšanā netika identificēti nekādi signāli, kas liecinātu, ka šīs zāles izraisa aknu toksicitāti. Šādu konstatējumu neesamība klīniskajos pētījumos ir jāinterpretē piesardzīgi, jo normai neatbilstošas ALAT/ASAT vērtības pētījumu protokolos bija noteiktas kā izslēgšanas kritērijs.

Pēc reģistrācijas periodā tika ziņots par kopumā četriem ar *Esmya* lietošanu saistītiem gadījumiem, kad pacientēm radās akūta aknu mazspēja, kuras dēļ bija nepieciešama aknu transplantācija, tostarp par vienu gadījumu ar letālu iznākumu. Turklāt ir ziņots arī par vairākiem aknu bojājumu gadījumiem pacientēm, kuras lieto *Esmya*. Jaunās drošuma informācijas ietekmi uz pašlaik apstiprinātajām *Esmya* indikācijām šobrīd nevar pārlicinoši izvērtēt, jo pieejamo datu apjoms ir ierobežots. Ir nepieciešama padziļināta novērtēšana, lai skaidri noteiktu, kādi faktori varētu būt izraisījuši ziņotos nopietnos aknu bojājumus. Tāpēc ir pārāgri secināt, ka aknu toksicitātes risks visos gadījumos ir bijis saistīts ar *Esmya* lietošanu. Tomēr dažos nopietnu aknu bojājumu gadījumos nav identificēts neviens cits acīmredzams izskaidrojums, kaut gan pastāv neskaidrības par iespējamu blakusfaktoru ietekmi. Starp tiem ir pozitīvi lietošanas pārtraukšanas gadījumi. Turklāt PRAC uzskata, ka vismaz divos no četriem ziņotajiem aknu transplantācijas gadījumiem un vēl divos mazāk nopietnos gadījumos *Esmya* ietekme ir vismaz ticama. Tomēr ziņoto pēcreģistrācijas gadījumu kopuma pārskatīšanas rezultāti šajā posmā vēl neļauj izdarīt pārlicinošus secinājumus. Lai gan pašlaik nav skaidrs, vai transamināžu līmeņa uzraudzība tiešām novērstu turpmāku nopietnu gadījumu rašanos, paredzams, ka aknu darbības novērošana būs būtisks pasākums aknu bojājumu konstatēšanai ārstēšanas laikā, un tas varētu mazināt nopietnu gadījumu biežumu.

Tā kā aplēstais *Esmya* lietošanas apmērs ir ap 175 000 pacientgadiem, tādu ar *Esmya* saistītu subakūtu aknu darbības traucējumu skaits, kuru dēļ ir nepieciešama aknu transplantācija, ir augstāks nekā paredzēts (4 transplantācijas gadījumi no 175 000 pacientu gadiem — kopumā 7 nopietnu aknu bojājumu gadījumi no 175 000 pacientu gadiem; tomēr dažos gadījumos cēloņsakarība ir neskaidra).

Pat ja nevar izdarīt pārlicinošus secinājumus, ka šos gadījumus ir izraisījušas *Esmya*, pieejamie dati rada nopietnas bažas. Riska apmērs un būtība (piemēram, aknu toksicitātes shēma un iespējamais darbības mehānisms) pašlaik vēl tiek padziļināti izvērtēti, tomēr, ņemot vērā riska nopietnību, PRAC uzskatīja, ka iepriekš aprakstītie apstākļi rada samērīgas šaubas, kas pamato pagaidu pasākumu noteikšanu.

PRAC ņēma vērā zāļu izraisītas aknu toksicitātes potenciālo risku un to, ka *Esmya* nodrošina simptomu ārstēšanu, nevis izveseļošanu un ka šīm zālēm piemīt potenciāls mazināt ķirurģiskas iejaukšanās nepieciešamību. PRAC izvērtēja *Esmya* terapijas ilgumu, pašreizējās zinātniskās novērtēšanas grafiku un pacientes, kas pašlaik saņem ārstēšanu ar šīm zālēm. Ņemot vērā visus šos faktorus, nolūkā ieteikt vissamērīgāko pasākumu PRAC nolēma noteikt, ka pagaidām šīs zāles drīkst lietot tikai pacientes, kurām pašlaik tiek veikta terapeitiskā ārstēšana ar tām. Pacientēm, kuras saņem intermitējošu ārstēšanu, nevajadzētu sākt atkal lietot šīs zāles pēc tam, kad ir pabeigts iepriekšējais ārstēšanas kurss. Turklāt pacientēm, kas pašlaik saņem ārstēšanu, jāpārbauda transamināžu līmenis serumā vismaz reizi mēnesī vai nekavējoties, ja ir radušās aknu bojājumu pazīmes un simptomi. Pacientēm, kam radušās pazīmes un simptomi, kas varētu liecināt par aknu bojājumiem, nekavējoties jāsazinās ar veselības aprūpes speciālistu. Aknu darbība jāuzrauga arī līdz četrām nedēļām pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Veselības aprūpes speciālisti jāinformē par pēcreģistrācijas periodā ziņotajiem aknu bojājumu un aknu mazspējas gadījumiem saistībā ar *Esmya* lietošanu. Paaugstināta transamināžu līmeņa sliekšnis pacientēm, kas nebija iekļautas klīniskajos pētījumos, ir divreiz augstāks par augšējo normas robežu, un tas būtu jāuzskata par sliekšņa vērtību, kuras gadījumā ieteicams pārtraukt

ārstēšanu. Pacientes, kam šī sliekšņa vērtība ir pārsniegta, pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir rūpīgi jāuzrauga.

Iepriekš minētie pagaidu pasākumi ir jāiekļauj *Esmya* reģistrācijas apliecības noteikumos, kā arī zāļu informācijā, un par tiem ar tiešu paziņojumu ir jāinformē veselības aprūpes speciālisti. Šo pagaidu pasākumu atbilstība tiks pārskatīta notiekošās 20. panta procedūras ietvaros.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* izskatīja Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā paredzēto procedūru, kas izriet no *Esmya* (ulipstrāla acetāta) farmakovigilances datiem, jo īpaši attiecībā uz vajadzību noteikt pagaidu pasākumus saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu.
- Notiekošās drošuma un efektivitātes datu pārskatīšanas procedūras laikā saistībā ar *Esmya* radīto vispārējo aknu bojājumu risku *PRAC* izvērtēja visus pašlaik pieejamos datus no pēcreģistrācijas perioda un no klīniskajiem pētījumiem, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtās atbildes par ziņotajiem nopietnu aknu bojājumu gadījumiem saistībā ar *Esmya*.
- *PRAC* norādīja, ka saistībā ar *Esmya* lietošanu ir ziņots par četriem akūtas aknu mazspējas gadījumiem, kad bija nepieciešama aknu transplantācija, tostarp par vienu gadījumu ar letālu iznākumu. *PRAC* secināja, ka *Esmya* lietošana potenciāli varētu būt saistīta ar nopietnu aknu bojājumu risku. Ņemot vērā šo gadījumu nopietnību, *PRAC* uzskatīja, ka pašlaik ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai mazinātu šo risku un aizsargātu pacientes, kamēr tiek padziļināti vērtēti visi pieejamie dati saistībā ar *Esmya* ieguvumu un riska attiecību.
- *PRAC* iesaka neuzsākt šo zāļu lietošanu nevienai jaunai pacientei, kamēr notiek pārvērtēšana. *PRAC* ierosinātie pagaidu pasākumi ietver arī ieteikumu šīs zāles lietot tikai pacientēm, kuras pašlaik saņem terapeitisko ārstēšanu. Pacientēm, kuras saņem intermitējošu ārstēšanu, vajadzētu pārtraukt šo zāļu lietošanu, kad ir pabeigts iepriekšējais ārstēšanas kurss.
- *PRAC* iesaka pašlaik ārstētajām pacientēm uzraudzīt aknu darbību vismaz reizi mēnesī, kā arī līdz četrām nedēļām pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja pacientei ir aknu bojājumu pazīmes vai simptomi, šādi izmeklējumi jāveic nekavējoties. Ja *Esmya* terapijas laikā pacientes transamināžu līmenis > 2 reizes pārsniedz augšējo normas robežu, ārstēšana ir jāpārtrauc un paciente ir rūpīgi jāuzrauga.
- Turklāt *PRAC* iesaka izplatīt paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem, lai viņus informētu par piesardzības pasākumiem, kas ieviesti, gaidot *Esmya* pilnīgās pārskatīšanas rezultātus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka *Esmya* riska un ieguvumu attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek ieviesti saskaņotie pagaidu pasākumi.

Tāpēc komisija iesaka veikt izmaiņas *Esmya* reģistrācijas apliecības noteikumos.

Šis ieteikums neietekmē saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās procedūras galīgos secinājumus.