

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Od vydania povolenia na uvedenie lieku Esmya na trh boli hlásené štyri prípady závažného poškodenia pečene vedúce k transplantácii pečene. Okrem toho bolo hlásených niekoľko ďalších prípadov poškodenia pečene súvisiacich s použitím tohto lieku. Vzhľadom na odhadnuté vystavenie lieku Esmya približne 175 000 pacientov-rokov sa zdá, že počet prípadov subakútneho závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene pri použití lieku Esmya je vyšší než sa očakávalo, hoci základný výskyt poškodenia pečene v dôsledku lieku neistý. V informáciách o lieku Esmya nie sú v súčasnosti uvedené žiadne informácie o hepatických udalostiach. Hoci sa uznáva neistota v súvislosti so základným výskytom a informáciami o hlásených prípadoch, závažnosť hlásených prípadov vyvoláva obavy. Tri z týchto štyroch prípadov závažného poškodenia pečene boli nahlásené príslušným orgánom pred novembrom 2017. Možný príčinný vzťah medzi liekom Esmya a akútnym zlyhaním pečene v týchto troch prípadoch viedol k dôkladnému preskúmaniu tohto rizika a jeho vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Esmya je zaručený.

Európska komisia 30. novembra 2017 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Esmya a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Štvrtý prípad zlyhania pečene vedúci k transplantácii pečene bol nahlásený 30. januára 2018. Vzhľadom na tento nový prípad a všetky hlásené prípady výbor PRAC uskutočnil predbežné preskúmanie a posúdenie všetkých dostupných údajov, aby sa zistilo, či je potrebné prijať predbežné opatrenia, pričom táto otázka sa bude ďalej skúmať. Predbežné preskúmanie sa skončilo 8. februára 2018. Súčasné odporúčanie sa týka len predbežných opatrení odporúčaných výborom PRAC pre liek Esmya na základe predbežných údajov dostupných v súčasnosti. Tieto predbežné opatrenia nemajú vplyv na výsledok prebiehajúceho preskúmania v rámci postupu podľa článku 20.

## Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Esmya (ulipristal acetát, 5 mg) je centrálné povolený liek indikovaný na predoperačnú liečbu, ako aj na intermitentnú liečbu stredne závažných až závažných príznakov uterinných fibroidov u dospelých žien v reprodukčnom veku.

Klinická účinnosť ulipristal acetátu pri predoperačnej liečbe stredne závažných až závažných príznakov uterinných fibroidov u dospelých žien v reprodukčnom veku bola založená na krátkodobých štúdiách, v ktorých sa preukázala schopnosť účinnej látky znížiť krvácanie súvisiace s fibroidmi, anémiu a veľkosť fibroidov, ak sa liek podával v dennej dávke 5 mg maximálne počas troch mesiacov. Terapeutická indikácia na intermitentnú liečbu stredne závažných až závažných príznakov uterinných fibroidov u dospelých žien v reprodukčnom veku vychádzala z výsledkov ďalšej štúdie, ktorá poskytovala údaje o maximálne štyroch intermitentných cykloch liečby ulipristal acetátom, pričom každý cyklus trval tri mesiace, spolu s údajmi o opakovaných liečebných cykloch z predchádzajúcich štúdií. U pacientok trpiacich silným menštruačným krvácaním súvisiacim s uterinnými fibroidmi opakované trojmesačné liečebné cykly ulipristal acetátom poskytli liečebnú alternatívu operácie, pričom môžu znížiť potrebu chirurgického zákroku.

Výbor PRAC preskúmal všetky údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii zo skúseností po uvedení lieku na trh a z klinických skúšaní, ako aj odpovede, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh ohľadne prípadov závažného poškodenia pečene hláseného pri použití lieku Esmya. Okrem toho sa uskutočnilo predbežné posúdenie nedávno hláseného prípadu transplantácie pečene s fatálnym

následkom. Výbor PRAC preskúmal aj informácie zo sledovania tohto prípadu, ako aj ďalšie informácie, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh počas tohto preskúmania.

Počas preskúmania neklinických alebo klinických skúšaní lieku Esmya, pokiaľ ide o vyvolanie hepatickej toxicity, sa nezistil žiadny signál hepatálnej toxicity. Neexistencia zistení v klinických skúšaní sa musí interpretovať obozretne, keďže abnormálne hodnoty ALT/AST boli podľa protokolov vylučovacím kritériom.

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov vystavených lieku Esmya celkovo hlásené štyri prípady akútneho zlyhania pečene vedúce k transplantácii pečene vrátane jedného prípadu s fatálnym následkom. U pacientov užívajúcich liek Esmya bolo tiež hlásených niekoľko prípadov poškodenia pečene. Vplyv týchto nových bezpečnostných zistení v indikáciách, ktoré sú v súčasnosti schválené pre liek Esmya, nemožno teraz s istotou vyhodnotiť vzhľadom na to, že dostupné údaje sú obmedzené. Aby sa mohli s určitosťou stanoviť faktory, ktoré mohli spôsobiť hlásené závažné poškodenie pečene, je potrebné uskutočniť hĺbkové posúdenie. Preto je príliš skoro na vyvodenie záveru, že riziko hepatotoxicity súvisí s používaním lieku Esmya vo všetkých prípadoch. Vyskytlo sa však niekoľko prípadov závažného poškodenia pečene, pri ktorých nie je k dispozícii žiadne iné zrejmé vysvetlenie, ani napriek neistote v súvislosti s možnými mäťúcimi faktormi. Tieto prípady zahŕňajú aj prípady pozitívneho vysadenia lieku. Podľa výboru PRAC je prinajmenšom pravdepodobné, že liek Esmya zohral úlohu aspoň v dvoch zo štyroch hlásených prípadov transplantácie a v dvoch ďalších menej závažných prípadoch. Preskúmanie kumulatívne hlásených prípadov po uvedení lieku na trh však v tejto fáze neumožňuje vyvodit' jednoznačný záver. Hoci v tejto fáze nie je jasné, či by sledovanie hladiny transamináz s určitosťou zabránilo ďalším závažným prípadom, predpokladá sa, že sledovanie funkcie pečene je dôležitým opatrením na zistenie poškodenia pečene počas liečby a pravdepodobne zníži výskyt závažných prípadov.

Vzhľadom na odhadnuté vystavenie lieku Esmya približne 175 000 pacientov-rokov je počet prípadov subakútneho závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene v súvislosti s liekom Esmya vyšší ako sa očakávalo (4 prípady transplantácie pri 175 000 pacientoch-rokoch – čo je celkovo sedem prípadov závažného poškodenia pečene pri 175 000 pacientoch-rokoch, hoci príčina nie je v niektorých z týchto prípadov istá).

Hoci nemožno vyvodit' jednoznačný záver, že tieto prípady boli spôsobené liekom Esmya, dostupné údaje vyvolávajú závažné obavy. Zatiaľ čo sa dôkladne skúma rozsah a povaha (napr. vzorec hepatotoxicity a možný mechanizmus účinku) rizika, výbor PRAC vzhľadom na závažnosť rizika usúdil, že uvedené skutočnosti vyvolávajú odôvodnenú pochybnosť, ktorá odôvodňuje prijatie predbežných opatrení.

Výbor PRAC vzal na vedomie potenciálne riziko hepatotoxicity lieku, ako aj skutočnosť, že liek Esmya je určený na symptomatickú, a nie na kuratívnu liečbu, čo môže znížiť potrebu chirurgického zákroku. Výbor PRAC vzal na vedomie trvanie liečby liekom Esmya, časové harmonogramy pre súčasné vedecké hodnotenie a pacientov, ktorí sa v súčasnosti liečia. Vzhľadom na všetky tieto faktory a s cieľom odporučiť opatrenie, ktoré by bolo najvhodnejšie, výbor PRAC dospel k záveru, že použitie lieku sa má predbežne obmedziť na pacientov, ktorí v súčasnosti podstupujú terapeutickú liečbu. Pokiaľ ide o pacientov, ktorí sa liečia intermitentne, použitie lieku sa nemá opakovať u pacientov, ktorí dokončili predchádzajúci liečebný cyklus. Okrem toho, pokiaľ ide o pacientov, ktorí sa liečia v súčasnosti, sérová hladina transamináz sa má skontrolovať aspoň jedenkrát za mesiac a okamžite v prípade výskytu prejavov a príznakov poškodenia pečene. Pacienti s príznakmi a symptómami naznačujúcimi poškodenie pečene by mali urýchlene vyhľadať zdravotníckeho pracovníka. Kontrola pečene sa má takisto vykonať do štyroch týždňov po ukončení liečby. Zdravotníckych pracovníkov je potrebné informovať o prípadoch poškodenia pečene a zlyhania pečene hlásených v súvislosti s používaním lieku Esmya v rámci skúseností po uvedení na trh. Prahová hodnota zvýšenia hladiny transamináz

u pacientov, ktorí nie sú zaradení do klinických skúšaní, ktorá je dvojnásobne vyššia ako horný limit normálnej hodnoty, sa má považovať za prahovú hodnotu, pri ktorej sa odporúča ukončenie liečby. Pacientov, ktorí prekročia túto prahovú hodnotu, je potrebné po ukončení liečby pozorne sledovať.

Uvedené predbežné opatrenia sa majú premietnuť do podmienok na vydanie povolení na uvedenie na trh vrátane informácií o lieku Esmya a majú sa oznámiť zdravotníckym pracovníkom prostredníctvom DHPC. Primeranosť týchto predbežných opatrení sa preskúma v rámci prebiehajúceho postupu podľa článku 20.

## **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Keďže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Esmya (ulipristal acetát), konkrétne v súvislosti s potrebou predbežných opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004,
- počas prebiehajúceho preskúmania údajov o účinnosti a bezpečnosti v súvislosti s celkovým rizikom poškodenia pečene pri použití lieku Esmya výbor PRAC preskúmal všetky údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné zo skúseností po uvedení na trh a z klinických skúšaní, ako aj odpovede, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s prípadmi závažného poškodenia pečene hláseného pri použití lieku Esmya,
- výbor PRAC konštatoval, že v súvislosti s liekom Esmya boli hlásené štyri prípady akútneho zlyhania pečene vedúce k transplantácii pečene vrátane jedného prípadu s fatálnym následkom. Výbor PRAC dospel k záveru, že použitie lieku Esmya môže potenciálne súvisieť s rizikom závažného poškodenia pečene. Vzhľadom na závažnosť týchto prípadov výbor PRAC usúdil, že v súčasnosti sú potrebné predbežné opatrenia na minimalizovanie tohto rizika a na ochranu pacientov, kým bude prebiehať toto preskúmanie a kým sa dôkladne neposúdia všetky dostupné údaje súvisiace s pomerom prínosu a rizika lieku Esmya,
- výbor PRAC odporúča, aby sa týmto liekom neliečili žiadni noví pacienti, kým preskúmanie prebieha. Predbežné opatrenia, ktoré navrhol výbor PRAC, zahŕňajú aj obmedzenie používania lieku u pacientov, ktorí v súčasnosti podstupujú terapeutickú liečbu. Pokiaľ ide o pacientov podstupujúcich intermitentnú liečbu, použitie lieku sa má ukončiť u pacientov, ktorí dokončili predchádzajúci liečebný cyklus,
- výbor PRAC odporučil skontrolovať funkciu pečene aspoň raz za mesiac u pacientov podstupujúcich liečbu, ako maximálne štyri týždne po ukončení liečby. Tieto vyšetrenia sa majú uskutočniť okamžite v prípade, že u pacienta sa vyskytnú prejavy alebo príznaky kompatibilné s poškodením pečene. U pacientov, u ktorých sa počas liečby liekom Esmya objaví dvojnásobne vyššia hladina transamináz ako je horná normálna hladina, sa má liečba zastaviť, pričom je potrebné vykonať dôkladné vyšetrenie,
- výbor PRAC okrem toho odporučil distribuovať oznámenie zdravotníckym pracovníkom, aby boli informovaní o predbežných opatreniach, kým sa čaká na výsledok úplného preskúmania lieku Esmya.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Esmya ostáva priaznivý s podmienkou zavedenia schválených predbežných opatrení.

Výbor preto odporúča zmeny v podmienkach povolenia na uvedenie lieku Esmya na trh.

Toto odporúčanie nemá vplyv na konečné závery prebiehajúceho postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.