

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Zabilježena su četiri slučaja ozbiljne ozljede jetre koja je dovela do transplantacije jetre nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka Esmya u promet. Nadalje, zabilježeno je još nekoliko slučajeva oštećenja jetre povezanih s primjenom lijeka. Uzimajući u obzir procijenjenu izloženost lijeku Esmya od približno 175.000 bolesnika u odnosu na godine liječenja, broj slučajeva subakutnog ozbiljnog oštećenja jetre koje dovodi do transplantacije jetre nakon primjene lijeka Esmya čini se višim od očekivanoga, iako prethodna učestalost ozljede jetre nakon primjene lijekova nije sigurna. U informacijama o lijeku Esmya trenutno nema informacija o oštećenjima jetre. Uzimajući u obzir nesigurnost u pogledu prethodne učestalosti i informacija u zabilježenim slučajevima, ozbiljnost zabilježenih slučajeva razlog je za zabrinutost. Tri od četiri slučaja ozbiljne ozljede jetre prijavljena su nadležnim tijelima prije studenoga 2017. Moguća uzročna veza između lijeka Esmya i akutnog zatajenja jetre u ta tri slučaja dovela je do dubinske istrage tog rizika i njegova utjecaja na omjer koristi i rizika lijeka Esmya.

Dana 30. studenoga 2017. Europska komisija pokrenula je postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka gore navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijek Esmya i izdavanje preporuke o tome trebaju li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet biti zadržana, izmijenjena, obustavljena ili uskraćena.

Četvrti slučaj zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije zabilježen je 30. siječnja 2018. Uzimajući u obzir taj novi slučaj i ukupan broj prijavljenih slučajeva, PRAC je izvršio preliminarnu procjenu i pregled svih dostupnih podataka kako bi se razmotrilo jesu li potrebne privremene mjere tijekom dodatne procjene problema. Preliminarni pregled zaključen je 8. veljače 2018. Sadašnje se preporuka odnosi samo na privremenu mjeru koju preporučuje PRAC za lijek Esmya na temelju trenutno dostupnih preliminarnih podataka. Te privremene mjere ne dovode u pitanje ishod procjene u tijeku na temelju postupka iz članka 20.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Esmya (ulipristal acetat, 5 mg) lijek je odobren centraliziranim postupkom koji je indiciran za preoperativno liječenje, kao i liječenje s prekidima umjerenih do ozbiljnih simptoma mioma maternice kod odraslih žena reproduktivne dobi.

Klinička djelotvornost ulipristal acetata pri preoperativnom liječenju umjerenih do ozbiljnih simptoma mioma maternice u odraslih žena reproduktivne dobi temelji se na kratkoročnim ispitivanjima u kojima se pokazuje sposobnost djelatne tvari da smanji krvarenja povezana s miomom, anemiju i veličinu mioma ako se primjenjuje u dozi od 5 mg dnevno do tri mjeseca. Terapijska indikacija za isprekidano liječenje umjerenih do ozbiljnih simptoma mioma maternice u odraslih žena reproduktivne dobi temelji se na rezultatima drugog ispitivanja s podacima o 4 isprekidane terapije ulipristal acetatom, od kojih svaka traje 3 mjeseca, kao i s podacima o ponovljenoj terapiji iz prethodnih ispitivanja. U bolesnica koje pate od teškog menstrualnog krvarenja povezanog s miomima maternice, ponovljena mjesečna terapija svaka tri mjeseca lijekom ulipristal acetat služi kao medicinska alternativa operaciji te može smanjiti potrebu za kirurškim zahvatom.

PRAC je pregledao sve podatke koji su trenutno dostupni iz izvješća nakon odobrenja lijeka i kliničkih ispitivanja, kao i odgovore koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet u pogledu slučajeva ozbiljnog oštećenja jetre prijavljenih nakon primjene lijeka Esmya. Osim toga, provedena je preliminarna procjena nedavno zabilježenog slučaja transplantacije jetre sa smrtnim ishodom. PRAC je

pregledao i popratne informacije o tom slučaju, kao i dodatne informacije koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet tijekom pregleda.

Nisu utvrđeni znakovi toksičnog hepatitisa tijekom pregleda nekliničkih ili kliničkih ispitivanja lijeka Esmya u pogledu induciranja toksičnog hepatitisa. Nedostatak otkrića u kliničkim ispitivanjima treba oprezno tumačiti jer su abnormalne vrijednosti ALT-a/AST-a bile kriterij za isključenje prema planu ispitivanja

Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zabilježena su ukupno četiri slučaja akutnog zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije jetre, uključujući jedan sa smrtnim ishodom u bolesnika koji su primali lijek Esmya. Nadalje, zabilježeno je nekoliko slučajeva ozljede jetre u bolesnika koji su primali lijek Esmya. Utjecaj novih sigurnosnih dokaza u trenutačno odobrenim indikacijama lijeka Esmya trenutačno se ne mogu sigurno procijeniti jer su dostupni podatci ograničeni. Potrebna je dubinska procjena kako bi se utvrdili čimbenici koji su mogli uzrokovati zabilježene ozbiljne ozljede jetre. Stoga je prerano za donošenje zaključaka o tome da su u svim slučajevima rizici za hepatotoksičnost jetre povezani s uporabom lijeka Esmya. Međutim, postoji nekoliko slučajeva ozbiljnih ozljeda jetre za koje nije pronađeno očito objašnjenje, unatoč nesigurnosti u pogledu mogućih zbunjujućih čimbenika. Među tim slučajevima postoje i slučajevi pozitivnog prekida primjene. Osim toga, PRAC smatra da je uključenost lijeka Esmya u najmanje dva od četiri zabilježena slučaja transplantacije i u dva dodatna manje ozbiljna slučaja barem vjerojatna. Bez obzira na to, procjena ukupno zabilježenih slučajeva nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet trenutačno ne omogućuje donošenje konkretnog zaključka. Iako u ovoj fazi nije jasno bi li praćenje transaminaze spriječilo buduće teške slučajeve, smatra se da praćenje funkcije jetre treba biti važna mjera za otkrivanje ozljeda jetre tijekom liječenja i očekuje se da će vjerojatno smanjiti učestalost ozbiljnih slučajeva.

Uzimajući u obzir procijenjenu izloženost lijeku Esmya od približno 175.000 bolesnika u odnosu na godine liječenja, broj slučajeva subakutnog ozbiljnog oštećenja jetre koje dovodi do transplantacije jetre nakon primjene lijeka Esmya čini se višim od očekivanoga (4 slučaja transplantacije od 175.000 bolesnika u odnosu na godine liječenja – ukupno 7 slučajeva s teškim oštećenjem jetre od 175.000 bolesnika u odnosu na godine liječenja, iako učestalost nije poznata za neke od tih slučajeva).

Iako se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o tome da su ti slučajevi uzrokovani lijekom Esmya, dostupni podatci izazivaju ozbiljnu zabrinutost. Iako se priroda i opseg (npr. uzorak hepatoksičnosti i mogući mehanizam djelovanja) rizika dubinski analiziraju, PRAC smatra da prethodno navedena razumna sumnja, uzimajući u obzir ozbiljnost rizika, opravdava usvajanje privremenih mjera u međuvremenu.

PRAC je u obzir uzeo potencijalni rizik od hepatoksičnosti proizvoda, kao i činjenicu da Esmya služi za simptomatsko, a ne kurativno liječenje koje može smanjiti potrebu za kirurškim zahvatom. PRAC je razmotrio trajanje liječenja lijekom Esmya, vremenske okvire trenutačne znanstvene procjene i bolesnike koji se trenutačno liječe. Uzimajući u obzir sve navedene čimbenike, kako bi preporučio najprikladniju mjeru, PRAC je odlučio privremeno ograničiti primjenu lijeka na bolesnike koji trenutačno primaju terapiju. U pogledu bolesnika koji primaju isprekidano liječenje, primjena lijeka ne bi se trebala ponavljati u bolesnika koji su dovršili prethodnu terapiju. Nadalje, u bolesnika koji trenutačno primaju terapiju potrebno je uvesti praćenje razine transaminaze u serumu barem jednom mjesečno i odmah nakon pojavljivanja znakova i simptoma ozljede jetre. Bolesnike koji pokazuju znakove i simptome koji upućuju na oštećenje jetre potrebno je odmah uputiti liječniku. Praćenje jetre treba se izvršiti četiri tjedna nakon prekida liječenja. Liječnici trebaju biti obaviješteni o slučajevima ozljede jetre i zatajenja jetre koji su zabilježeni s lijekom Esmya nakon puštanja lijeka u promet. Granica povišene razine transaminaze (dvaput veća od normalne) u bolesnika koji nisu uključeni u klinička ispitivanja treba se smatrati granicom pri kojoj se preporučuje prekid liječenja. Bolesnike koji prelaze tu granicu treba pažljivo pratiti nakon prekida liječenja.

Prethodno navedene privremene mjere trebaju se odražavati u uvjetima za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, uključujući informacije o lijeku Esmya. Liječnici trebaju o njima biti obaviješteni putem DHPC-a. Adekvatnost ovih privremenih mjera ponovno će biti ocijenjena u sklopu provedbe članka 20. koja je u tijeku.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, naročito u odnosu na potrebu donošenja privremenih mjera u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Esmya (ulipristal acetat).
- Tijekom pregleda podataka o sigurnosti i djelotvornosti povezanih s ukupnim rizikom od oštećenja jetre nakon primjene lijeka Esmya, PRAC je pregledao sve podatke koji su trenutačno dostupni iz izvješća nakon odobrenja lijeka i kliničkih ispitivanja, kao i odgovore koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet u pogledu slučajeva ozbiljnog oštećenja jetre prijavljenih nakon primjene lijeka Esmya.
- PRAC je zaključio da su zabilježena četiri slučaja akutnog zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije jetre, uključujući jedan sa smrtnim ishodom nakon primjene lijeka Esmya. PRAC je zaključio da bi primjena lijeka Esmya mogla biti povezana s rizikom od ozbiljne ozljede jetre. Uzimajući u obzir ozbiljnost slučajeva, PRAC smatra da je potrebno uvesti privremene mjere za smanjenje rizika i zaštitu bolesnika, dok je procjena u tijeku i dok se izvršava temeljita procjena svih dostupnih podataka povezanih s omjerom koristi i rizika lijeka Esmya.
- PRAC preporučuje da se novi bolesnici ne liječe ovim lijekom dok je procjena u tijeku. Privremene mjere koje predlaže PRAC uključuju i ograničenu primjenu lijeka na bolesnike koji trenutačno primaju terapiju. U pogledu bolesnika koji primaju isprekidano liječenje, primjena lijeka treba se prekinuti u bolesnika koji su dovršili prethodnu terapiju.
- PRAC preporučuje praćenje funkcije jetre barem jednom mjesečno u bolesnika tijekom primanja terapije, kao i četiri tjedna nakon prekida terapije. Te bi se pretrage trebale odmah izvršiti ako bolesnik pokazuje znakove ili simptome koji ukazuju na ozljedu jetre. U bolesnika s razinom transaminaze koja je 2 puta veća od gornje granice normalne razine, tijekom terapije lijekom Esmya treba odmah prekinuti liječenje i pažljivo ih pratiti.
- Štoviše, PRAC je preporučio proširenje komunikacije sa liječnicima kako bi bili obaviješteni o mjerama opreza dok se čeka rezultat cjelokupne procjene lijeka Esmya.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Esmya ostaje povoljan uz uvjet dogovorenih privremenih mjera.

Shodno tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Esmya.

Ova preporuka ne dovodi u pitanje konačne zaključke postupka koji je u tijeku temeljem članka 20 Uredbe (EZ) br. 726/2014.