

Příloha I
Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla (na jednotku)	Léková forma	Cesta podání
Chorvatsko	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristalacetat Alvogen	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Česká republika	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Česká republika	Zentiva, K.S.	Stillupra	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Accord Healthcare France Sas	Ulipristal Acetate Accord	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Ulipristal Acetate Eg	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Helm Ag	Ulipristal Acetate Helm	ulipristal-acetát, 5mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	Zentiva France	Ulipristal Acetate Zentiva	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Accord Healthcare B.V.	Ulipristal Accord	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Aliud Pharma Gmbh	Ulipristal Al	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Cipla Europe Nv	Ulipristal Cipla	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Cyndea Pharma S.L	Ulipristal Cyndea	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Heumann Pharma Gmbh & Co. Generica Kg	Ulipristal Heumann	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Zentiva Pharma Gmbh	Ulipristal Zentiva	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla (na jednotku)	Léková forma	Cesta podání
Řecko	Faran S.A.	Boled	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Maďarsko	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristál-Acetát Alvogen	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Maďarsko	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Island	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristal Asetat Alvogen	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Malta	G.L. Pharma Gmbh	Ulipristal G.L.	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Nizozemsko	Helm Ag	Ulipristal Helm	ulipristal-acetát, 5mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Nizozemsko	Sandoz B.V.	Elyoma	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Polsko	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristal Alvogen	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Polsko	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Ciclum Farma Unipessoal Lda.	Ulipristal Ciclum	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	G.L. Pharma Gmbh	Ulipristal G.L	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Sumar Pharma Ehf	Karevonat	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Sumar Pharma Ehf	Selavona	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Sumar Pharma Ehf	Ulipristal Sumar	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla (na jednotku)	Léková forma	Cesta podání
Portugalsko	Sumar Pharma Ehf	Varinam	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Zentiva Portugal, Lda	Stillupra	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Zentiva Portugal, Lda	Ulipristal Zentiva	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Slovensko	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Slovensko	Zentiva, K.S.	Stillupra	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Španělsko	Adamed Laboratorios, S.L.U.	Missitel	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Španělsko	Cipla Europe Nv	Ulipristal Cipla	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Španělsko	Cyndeia Pharma S.L	Ulipristal Cyndeia	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Španělsko	Helm Ag	Ulipristal Acetate Helm	ulipristal-acetát, 5mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Spojené království	Accord Healthcare Limited	Ulipristal Acetate Accord Healthcare	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Spojené království	Cipla (Eu) Limited	Ulipristal Acetate Cipla	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Spojené království	Creo Pharma Ltd	Ulipristal Acetate Creo Pharma	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání
Spojené království	Helm Ag	Ulipristal Helm	ulipristal-acetát, 5mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Spojené království	Mercury Pharmaceuticals Ltd.	Ulipristal Acetate Mercury Pharmaceuticals	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla (na jednotku)	Léková forma	Cesta podání
Spojené království	Zentiva Pharma Uk Limited	Ulipristal Acetate Zentiva	ulipristal-acetát, 5mg tableta	tableta	perorální podání

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Ulipristal-acetát 5 mg (Esmya) byl poprvé registrován ve všech zemích EU/EHP 23. února 2012 centralizovaným postupem. Od roku 2019 byly generické léčivé přípravky s ulipristal-acetátem 5 mg registrovány v několika zemích EU vnitrostátními postupy pod různými obchodními názvy. Expozice ulipristal-acetátu 5 mg se během období po uvedení přípravku na trh kumulativně až do 29. února 2020 odhaduje na 960 414 pacientek.

Ulipristal-acetátu bylo uděleno původně rozhodnutí o registraci v EU pro předoperační léčbu středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy u dospělých žen v reprodukčním věku s délkou léčby omezenou na 3 měsíce z důvodu absence údajů o dlouhodobé bezpečnosti z období delšího než 3 měsíce. Jakmile byly k dispozici dlouhodobé údaje, byla v roce 2015 schválena druhá indikace umožňující opakované intermitentní léčebné cykly u žen, u nichž není plánován chirurgický zákrok.

V květnu 2018 dokončil výbor PRAC přezkoumání poměru přínosů a rizik přípravku Esmya podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004, které bylo zahájeno z důvodu hlášení tří případů vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater. Během přezkoumání byl hlášen další případ akutního selhání jater spojeného s použitím ulipristal-acetátu 5 mg. Jako výsledek přezkoumání a s přihlédnutím ke všem dostupným údajům doporučil výbor PRAC soubor opatření k minimalizaci rizika vážného poškození jater spojeného s ulipristal-acetátem 5 mg včetně omezení indikací. Doporučení výboru PRAC schválil výbor CHMP v květnu 2018. Ulipristal-acetát je v současné době schválen v EU/EHP v následujících indikacích:

- *Jeden léčebný cyklus v rámci předoperační léčby středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy u dospělých žen v reprodukčním věku.*
- *Intermitentní léčba středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy u dospělých žen v reprodukčním věku, pro které není chirurgický zákrok vhodný.*

V prosinci 2019 byla agentura EMA informována o novém případě vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater po expozici ulipristal-acetátu (kumulativně pátý případ).

Závažnost hlášeného případu, příčinná souvislost mezi ulipristal-acetátem 5 mg a akutním selháním jater a jeho výskyt navzdory dodržování zavedených opatření k minimalizaci rizik byly považovány za hlavní problematické body vyžadující důkladné prozkoumání dopadu na poměr přínosů a rizik ulipristal-acetátu a další zvážení účinnosti zavedených opatření k minimalizaci rizik.

Proto dne 5. března 2020 Evropská komise zahájila postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala agenturu o hodnocení výše uvedených problematických bodů a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ulipristal-acetát 5 mg a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena. Evropská komise rovněž požádala agenturu, aby se vyjádřila k nezbytnosti prozatímních opatření.

Dne 12. března 2020 po přezkoumání dostupných údajů a zejména pátého kumulativního případu vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater doporučil výbor PRAC dočasně pozastavit rozhodnutí o registraci léčivých přípravků s ulipristal-acetátem 5 mg do doby, než bude dosaženo definitivního rozhodnutí.

Výbor PRAC dne 3. září 2020 přijal doporučení zrušit rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků, které následně posoudil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Účinnost ulipristal-acetátu 5 mg při léčbě příznaků onemocnění děložními myomy byla v době výchozího rozhodnutí o registraci přípravku Esmya prokázána. Klinické přínosy předoperační léčby lze považovat za omezené, protože jsou limitovány na jeden léčebný cyklus před operací a existují i jiné alternativy krátkodobé léčby. Přínos ulipristal-acetátu je považován za největší v indikaci intermitentní léčby, tj. u pacientek, pro které není chirurgický výkon vhodný, protože u těchto pacientek jsou alternativy léčby omezené. Mezi pacientky, pro které není chirurgický zákrok vhodný, patří ženy, u nichž se z různých důvodů zvyšuje riziko operačního zákroku, např. obézní pacientky, pacientky trpící souběžným onemocněním, pacientky léčené určitými léky či pacientky, které si přejí zachovat fertilitu. Ulipristal-acetát 5 mg tedy může poskytnout klinicky významné výhody ženám, pro které není chirurgický výkon vhodný a jejichž zdraví a kvalita života jsou negativně ovlivněny příznaky onemocnění děložními myomy, zejména silným krvácením.

Riziko poškození jater vyvolaného léčivem (DILI) v souvislosti s užíváním ulipristal-acetátu 5 mg bylo důkladně přezkoumáno v článku 20 předchozího přezkoumání přípravku Esmya. Na základě tohoto přezkoumání bylo „jaterní selhání“ posouzeno jako nežádoucí účinek léčivého přípravku a DILI jako významné zjištěné riziko ulipristal-acetátu. Proto byly obě schválené indikace omezeny a bylo přijato několik opatření k minimalizaci rizik. Držitel rozhodnutí o registraci přípravku Esmya byl navíc požádán, aby provedl několik studií, včetně studie mechanismu poškození jater souvisejícího s ulipristal-acetátem, aby bylo možné toto riziko dále charakterizovat. Tyto studie však nepřispěly k dalšímu objasnění mechanismu poškození jater ve spojení s ulipristal-acetátem 5 mg a na základě dostupných důkazů je hepatotoxicita spojená s ulipristal-acetátem považována za idiosynkratický stav, což ztěžuje identifikaci vnímavých pacientek, které by byly vystaveny zvýšenému riziku.

Od předchozího přezkoumání společnost Gedeon Richter konstatovala, že expozice pacientek přípravku Esmya významně poklesla (o více než 50 %). V období od 1. března 2018 do 29. února 2020 bylo v rámci SMQ Jaterní poruchy (závažné a nezávažné příhody) přijato 476 nových případů; z toho bylo 97 případů závažných, z nichž 7 obsahovalo dostatečné / částečně dostatečné informace pro posouzení příčinné souvislosti, včetně jednoho případu vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater (pátý kumulativní případ). V tomto případě nebyly identifikovány žádné zavádějící faktory a byly vyloučeny jiné možné etiologické příčiny; následně byla příčinná souvislost mezi ulipristal-acetátem a akutní hepatitidou vedoucí k akutnímu selhání jater a transplantaci jater vyhodnocena jako pravděpodobná / vysoce pravděpodobná, tj. se značně vyšším stupněm jistoty.

Rovněž bylo konstatováno, že progresi vývoje selhání jater vedoucího k transplantaci jater nelze předejít. Tento případ proto potvrzuje, že další doporučení pro monitorování jater uvedená v informacích o přípravku po předchozím doporučení nedokázala zabránit vážnému poškození jater vedoucímu k transplantaci jater u všech pacientek.

V rámci tohoto přezkumu byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni, aby prodiskutovali potřebu a proveditelnost dalších opatření k minimalizaci rizik, která by dále zmírnila riziko závažné jaterní toxicity, včetně změn v informacích o přípravku, jakož i návrhů na sledování jejich účinnosti.

Aby se dále minimalizovalo riziko, držitel rozhodnutí o registraci původního přípravku Esmya navrhl stáhnout indikaci pro předoperační léčbu, přičemž naznačil, že předoperační léčba by mohla být nahrazena nasazením agonisty GnRH pro krátkodobé použití. Jak zdůraznili někteří odborníci konzultovaní v rámci tohoto přezkoumání, snížení objemu myomů ulipristal-acetátem 5 mg se nepovažuje za příliš velké, a proto použití tohoto přípravku v předoperačním období nemá zásadní dopad na úspěch operace. Většina odborníků také poznamenala, že pro tuto indikaci v předoperační fázi existují alternativy. S ohledem na výše uvedené skutečnosti a s ohledem na riziko vážného poškození jater vedoucí k transplantaci jater ulipristal-acetátem 5 mg je poměr přínosů a rizik

ulipristal-acetátu 5 mg v předoperační léčbě středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy považován za nepříznivý pro tuto indikaci, a tato indikace by proto měla být odstraněna.

Pro další minimalizaci rizika držitel rozhodnutí o registraci přípravku Esmya rovněž navrhl omezení cílové populace v rámci intermitentní indikace na pacientky, pro které *není hysterektomie vhodná*. Objevily se nicméně obavy ohledně definice této podskupiny pacientek. Z diskuzí ve skupině expertů svolaných v rámci tohoto přezkoumání vyšlo najevo, že navrhovaný popis či definice této podskupiny pacientek se zdají velmi široké (např. ženy se zjevnými lékařskými kontraindikacemi chirurgického zákroku, ženy, u kterých jiné možnosti léčby selhaly, ženy, které si přejí zachovat fertilitu, a ženy, které nejsou ochotné podstoupit operaci). V závislosti na klinické interpretaci „pacientek, které nejsou ochotny podstoupit operaci“ nebo „pacientek, pro které nejsou chirurgický výkon / hysterektomie vhodné“ se tato indikace může vztahovat na mnoho pacientek, což způsobuje, že indikace „*pro které nejsou chirurgický výkon / hysterektomie vhodné*“ je pouze slabé opatření k minimalizaci rizik. Odborníci také konstatovali, že v současné době chybí údaje o výhodách ulipristal-acetátu 5 mg nad rámec úlevy od příznaků, tj. dlouhodobého oddálení chirurgického zákroku / hysterektomie.

Odborníci konzultovaní během přezkoumání doporučili, aby pacientky byly dostatečně informovány o přínosech a rizicích ulipristal-acetátu – zejména o riziku poškození jater – a zdůraznili důležitost zařazení těchto přínosů a rizik do kontextu přínosů a rizik všech ostatních dostupných možností. Výbor PRAC vzal v úvahu názory odborníků, že alternativní chirurgická léčba středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy není bez rizika. Výbor PRAC je nicméně toho názoru, že spravedlivé srovnání chirurgické a farmakologické léčby je náročné, protože by muselo zahrnovat různé druhy krátkodobých a dlouhodobých zdravotních výstupů u obou způsobů léčby, nejlépe na základě srovnávacích studií. Chirurgická léčba může vést k okamžitému vyléčení, ale ve vzácných případech může znamenat riziko krátkodobých nebo dlouhodobých následků, zatímco farmakologická léčba vede hlavně ke zmírnění příznaků, ale ve vzácných případech může vést k závažným nežádoucím příhodám. Společnost Gedeon Richter, držitel rozhodnutí o registraci přípravku Esmya, také konstatovala, že je problematické zajistit, aby všechny pacientky měly stejnou příležitost učinit adekvátně informované rozhodnutí, včetně vhodného sdílení informací ošetřujícím lékařem o rizicích možností léčby a jejich příslušných důsledcích, a že na základě dostupných nástrojů a komunikačních kanálů lze identifikovat významná omezení.

Výbor PRAC byl toho názoru, že navrhované změny indikací (tj. odstranění předoperační indikace a omezení intermitentní indikace na *nezpůsobilost k operaci / hysterektomii*) mohou dále snížit počet pacientek vystavených ulipristal-acetátu 5 mg. Jak však uznal držitel rozhodnutí o registraci přípravku Esmya, skupinu pacientek, pro které je léčba vhodná, nelze vědecky dobře definovat, což činí rozhodnutí o léčbě ulipristal-acetátem 5 mg poněkud subjektivní. Kromě toho byl výbor PRAC dále toho názoru, že vzhledem k idiosynkratické povaze rizika a obtížné predikci jeho výskytu (např. určením příslušných rizikových faktorů) nebude riziko vážného poškození jater u pacientek, které budou dále exponovány, významně sníženo. Konzultovaní odborníci také nebyli schopni identifikovat populaci, u níž lze riziko předvídat, a proto mu zabránit. Výbor PRAC rovněž upozornil na omezení proveditelnosti při zajištění toho, aby měly všechny pacientky k dispozici dostatečné informace pro informované rozhodnutí, a byl toho názoru, že nelze přijmout žádná další opatření k minimalizaci rizik, která by zabránila riziku vážného poškození jater. Vzhledem k výše uvedenému dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik ulipristal-acetátu 5 mg je v rámci intermitentní léčby středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy nepříznivý.

Vzhledem k závažnosti a idiosynkratické povaze rizika vážného poškození jater, výskytu jaterního selhání navzdory zavedeným opatřením k minimalizaci rizik, vzhledem k tomu, že nebyla identifikována žádná další opatření k prevenci a snížení rizika ani subpopulace, kde je poměr přínosů a rizik ulipristal-acetátu 5 mg pozitivní, dospěl výbor PRAC k závěru, že toto riziko převažuje nad

výhodami ulipristal-acetátu 5 mg ve všech jeho indikacích. Jelikož žádná podmínka, pokud by byla v budoucnu splněna, nepovede u těchto přípravků k příznivému poměru přínosů a rizik, doporučil výbor PRAC zrušit rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících ulipristal-acetát 5 mg.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vyplývající z vyhodnocení údajů z farmakovigilančních aktivit pro léčivé přípravky obsahující ulipristal-acetát 5 mg,
- výbor PRAC přezkoumal informace, které měl pro ulipristal-acetát 5 mg a riziko vážného poškození jater k dispozici, včetně údajů poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci ulipristal-acetátu 5 mg písemně a během ústních vysvětlení a výsledku konzultace s ad hoc svolanou skupinou odborníků v kontextu tohoto přezkoumání,
- výbor PRAC přezkoumal všechny případy závažného poškození jater hlášené u žen léčených ulipristal-acetátem 5 mg v rámci léčby příznaků onemocnění děložními myomy, včetně nového případu závažného poškození jater vedoucího k transplantaci jater (pátý kumulativní případ), který byl nahlášen, i když byla dodržena opatření pro minimalizaci rizik dohodnutá jako výsledek předchozího doporučení podle článku 20, výbor PRAC dospěl k závěru, že příčinná souvislost ulipristal-acetátu 5 mg s vážným poškozením jater byla pravděpodobná / vysoce pravděpodobná, a konstatoval, že nelze zabránit progresi vývoje selhání jater vedoucího k transplantaci jater,
- výbor PRAC projednal další návrhy na minimalizaci rizik a nebyl schopen identifikovat žádná další opatření, která by zajistila účinnou minimalizaci rizika na přijatelnou úroveň. S ohledem na závažnost a idiosynkratickou povahu rizika dospěl výbor PRAC k závěru, že toto riziko převažuje nad přínosy ulipristal-acetátu 5 mg při léčbě příznaků onemocnění děložními myomy. Nelze identifikovat žádnou podskupinu pacientek, u nichž by přínosy ulipristal-acetátu 5 mg převažovaly nad riziky,
- výbor PRAC navíc nebyl schopen identifikovat žádné podmínky, jejichž splnění by vedlo k příznivému poměru přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující ulipristal-acetát 5 mg.

V důsledku toho se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků ulipristal-acetátu 5 mg k léčbě příznaků onemocnění děložními myomy není příznivý, a doporučuje podle článku 116 směrnice 2001/83/ES zrušení registrace všech léčivých přípravků s ulipristal-acetátem 5 mg.

Podrobné vysvětlení vědeckých zdůvodnění rozdílů stanoviska CHMP oproti doporučení výboru PRAC

Výbor CHMP zvážil doporučení výboru PRAC a další informace poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci, jakož i výsledek konzultace s odbornou skupinou ad hoc svolanou v rámci tohoto postupu. Po přezkoumání těchto údajů výbor CHMP nesouhlasil s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení výboru PRAC.

Rozdíly v doporučeních výboru PRAC a vědecké zdůvodnění postoje výboru CHMP

Bezpečnostní aspekty

Riziko vážného poškození jater ulipristal-acetátem v dávce 5 mg bylo posouzeno v rámci přezkumu přípravku Esmya podle článku 20 v roce 2018 a výbor PRAC a výbor CHMP dospěli k závěru, že přípravek může nést riziko vážného poškození jater. Zatímco nejistota ohledně příčinné souvislosti přetrvávala, konstatoval výbor PRAC a výbor CHMP velmi závažný výstup u hlášených případech poškození jater a pro přípravek Esmya byl zaveden soubor opatření k minimalizaci rizik, včetně omezení indikace a uvedení kontraindikace u pacientek se základními poruchami jater, doporučení k provedení testů jaterních funkcí před léčbou a během ní a implementace edukačních materiálů, včetně karty pacientky v každém balení ulipristal-acetátu 5 mg, aby byly pacientky přiměřeně informovány o možných rizicích poškození jater. Vzhledem k tomu, že bylo riziko pacientkám a zdravotnickým pracovníkům jasně sděleno, očekávalo se, že pokud by došlo k více případům vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater, byly by ohlášeny.

Vyhodnocení účinnosti opatření k minimalizaci rizik přijatých v roce 2018 naznačilo, že snížení populace omezením dvou indikací vedlo k velkému poklesu počtu léčených pacientek na přibližně 25–30 % podílu pacientek před doporučením dle článku 20 v roce 2018. Výbor CHMP konstatoval, že míra hlášení závažného poškození jater vedoucího k transplantaci jater 0,52/100 000 na základě 4/765 000 pacientek vystavených ulipristal-acetátu 5 mg před předchozím postupem podle článku 20 a 0,51/100 000 na základě 1/194 614 pacientek vystavených ulipristal-acetátu 5 mg od předchozího postupu podle článku 20 zůstává stejná. Výbor dále konstatoval, že tato míra případů odpovídá konzervativní očekávané incidenci úmrtí / transplantace jater, která činí 0,55 případů na 100 000 obyvatel, jak popsal Ibañez v roce 2002¹.

Výbor CHMP rovněž konstatoval, že výsledky u omezeného počtu pacientek se zvýšenými výsledky testů jaterních funkcí během užívání ulipristal-acetátu 5 mg ukázaly zlepšení nebo normalizaci zvýšených hodnot jaterních testů (LFT) po ukončení léčby ulipristalem. I když jsou tyto údaje omezené, naznačují, že provádění testů jaterních funkcí je v rámci prevence progresu poškození jater užitečné. Výbor CHMP však konstatoval, že pátý případ vážného poškození jater hlášený v prosinci 2019 měl pravděpodobnou / vysoce pravděpodobnou kauzální souvislost s ulipristal-acetátem 5 mg a že k tomuto případu došlo navzdory zavedeným opatřením pro minimalizaci rizik a že progresi rozvoje selhání jater vedoucího k transplantaci jater nebylo možné předejít.

Aspekty účinnosti

- Předoperační léčba středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy

Na konci jednoho léčebného cyklu (3 měsíce) hlásilo 73,4 %, respektive 75,3 % pacientek ve dvou různých studiích fáze III amenoreu a medián objemu myomů byl snížen ve srovnání s výchozí hodnotou o 21,2 %, respektive 35,6 %.

¹ Ibañez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol.* 2002 Nov;37(5):592-600.

Snížení velikosti myomů, které může usnadnit operaci, jakož i omezení krevní ztráty a anémie, což zlepšuje celkový zdravotní stav pacientky, je považováno za klinicky relevantní. Klinické přínosy předoperační léčby jsou však považovány za omezené a existují další alternativy krátkodobé předoperační léčby, tj. agonisté GnRH.

- Intermitentní léčba středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy

V jedné studii fáze III uvedlo na konci čtvrtého léčebného cyklu, což odpovídá přibližně dvouleté léčbě (4 cykly po 3 měsících s opakovanými léčebnými cykly začínajícími v prvním týdnu druhé menstruace po ukončení předchozího léčebného cyklu), 69,6 % pacientek amenoreu a medián snížení objemu myomů od výchozí hodnoty byl 71,8 %.

Přínosy ulipristal-acetátu 5 mg jsou považovány za největší v indikaci intermitentní léčby, tj. u pacientek, jejichž zdraví a kvalita života jsou negativně ovlivněny příznaky onemocnění děložními myomy, zejména silným krvácením, u kterých ale není operace vhodná, protože u těchto pacientek v případě nutnosti delší léčby neexistují žádné další jasné alternativy farmakologické léčby. Mezi pacientky, u nichž není chirurgický zákrok vhodný, patří ženy, které mají z různých důvodů vyšší chirurgické riziko, např. obézní ženy, ženy se zvýšeným rizikem žilní trombózy, ženy se souběžným onemocněním nebo ženy užívající souběžně určité léky. Chirurgický zákrok také nemusí být vhodný pro ženy, které si přejí zachovat možnost otěhotnět.

Poměr přínosů a rizik

Výbor CHMP nicméně uznal, že pátý případ vážného poškození jater hlášený v prosinci 2019 měl pravděpodobnou / vysoce pravděpodobnou příčinnou souvislost s ulipristal-acetátem 5 mg a že k tomuto případu došlo navzdory zavedeným opatřením pro minimalizaci rizik a že progresi rozvoje jaterního selhání vedoucího k transplantaci jater nebylo možné zabránit. Výbor CHMP však poznamenal, že výskyt vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater ulipristal-acetátem 5 mg je v souladu s konzervativním odhadem incidence úmrtí / transplantace jater.

Výbor CHMP dále zvážil návrh držitele rozhodnutí o registraci přípravku Esmya stáhnout předoperační indikaci, aby se omezila expozice ulipristal-acetátu a tím se dále minimalizovalo riziko. Indikace jednoho léčebného cyklu v rámci předoperační léčby odráží situaci, kdy je naplánován chirurgický výkon; zmenšení velikosti myomů i snížení krevní ztráty a anémie jsou nicméně považovány za klinicky významné. Jak zdůraznili někteří odborníci konzultovaní v rámci tohoto přezkoumání, snížení objemu myomů ulipristal-acetátem 5 mg se nepovažuje za příliš velké, a proto použití tohoto přípravku v předoperačním období nemá zásadní dopad na úspěch operace. Většina odborníků také konstatovala, že pro tuto indikaci v předoperační fázi existují alternativy. S ohledem na výše uvedené skutečnosti a s ohledem na riziko vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater ulipristal-acetátem 5 mg výbor CHMP souhlasil s výborem PRAC, že ulipristal-acetát 5 mg by se již neměl používat jako předoperační léčba středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy, a proto by tato indikace měla být odstraněna.

Výbor CHMP konstatoval, že výbor PRAC dále dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik ulipristal-acetátu 5 mg je v rámci intermitentní léčby středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy považován za negativní. Výbor CHMP byl nicméně toho názoru, že přínosy ulipristal-acetátu 5 mg v indikaci intermitentní léčby zůstávají relevantní pro podskupinu žen se středně závažnými až závažnými příznaky onemocnění děložními myomy, u kterých není embolizace děložního myomu a/nebo chirurgický výkon vhodný nebo dříve tyto možnosti selhaly, protože pro tyto pacientky existují jen velmi omezené alternativy léčby.

Odborníci konzultovaní během zasedání expertní skupiny *ad hoc* (AHEG) se shodli, že při zvažování ulipristal-acetátu 5 mg v rámci intermitentní léčby je velmi důležité brát v úvahu rizika spojená s alternativními možnostmi (hysterektomie a méně invazivní alternativní chirurgická léčba, jako jsou abdominální myomektomie nebo intraoperační konverze na hysterektomii). Důležitým aspektem, který je třeba uvážit, je, že každá chirurgická možnost má své vlastní riziko, např. úmrtnost po hysterektomii se pohybuje od 1 z 500 do 1 z 3 000; zatímco hlavní komplikace, jako je krvácení, střevní perforace, mají frekvenci kolem 1 ze 100. Recidiva myomů po myomektomii je častá a může být zapotřebí další léčba (American College of Obstetricians and Gynaecologists 2008). Abdominální myomektomie také přináší podstatná rizika s ohledem na plodnost, včetně 3 až 4% rizika intraoperační konverze na hysterektomii a častého vývoje pooperačních nitroděložních adhezí. Výskyt závažných komplikací po embolizaci je podobný jako po operaci, ale embolizace je spojena s vyšším rizikem drobných komplikací a nutnosti dalších chirurgických zákroků (obvykle hysterektomie).²

Expertní skupina naznačila, že je také důležité vzít v úvahu populaci pacientek, které chirurgický výkon nechtějí podstoupit, například mladší pacientky, které odmítají hysterektomii ve snaze zachovat si možnost otěhotnět. V této souvislosti většina odborníků konzultovaných v rámci setkání *ad hoc* svolané expertní skupiny zdůraznila, že je nutné mít ulipristal-acetát 5 mg jako alternativu intermitentní léčby středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy.

Dále bylo konstatováno, že odborníci zdůrazňují význam podrobné analýzy rizik a pečlivého přezkoumání konkrétního případu před jakýmkoli rozhodnutím o léčbě a že v centru rozhodovacího procesu by mělo být poradenství pro pacientky. Zástupce pacientek přítomný na schůzce tento názor sdílel a zdůraznil důležitost volby a informovaného rozhodování jednotlivců s přihlédnutím ke všem dostupným možnostem.

Výbor CHMP souhlasil, že rozhodnutí o tom, zda je chirurgický zákrok nejlepší volbou, včetně hysterektomie, by mělo proběhnout na úrovni ošetřujícího lékaře a pacientky v prostředí informovaného rozhodování. Výbor CHMP byl rovněž toho názoru, že za předpokladu, že přínosy a rizika ulipristal-acetátu 5 mg a dalších dostupných možností léčby budou dostatečně vysvětleny jak zdravotnickým pracovníkům, tak pacientkám, měl by ulipristal-acetát 5 mg zůstat k dispozici pro intermitentní léčbu středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy u dospělých žen, které nedosáhly menopauzy, v případech, kdy embolizace děložních myomů a/nebo možnosti chirurgických výkonů nejsou vhodné či dříve selhaly.

Za účelem další minimalizace rizik a zlepšení komunikace o rizicích spojených s ulipristal-acetátem 5 mg doporučil výbor CHMP aktualizaci informací o přípravku tak, aby tyto informace odrážely, že v některých případech poškození jater je nutná transplantace jater. Výbor CHMP také doporučil aktualizaci edukačních materiálů jak pro předepisující lékaře, tak pro pacientky, aby se zvýšilo povědomí o riziku závažného poškození jater a aby bylo zdůrazněno, že je nutné vysvětlit pacientkám rizika a přínosy dostupných možností léčby s cílem umožnit jim informované rozhodování.

Shrnutí nových doporučených opatření

Změny v informacích o přípravku

Výbor CHMP usoudil, že je nutné provést změny v bodech 4.1, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku, aby se minimalizovalo riziko závažného poškození jater souvisejícího s použitím ulipristal-acetátu 5 mg.

Indikace byla omezena na intermitentní léčbu středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy u dospělých žen, které nedosáhly menopauzy, v případech, kdy embolizace děložních myomů a/nebo možnosti chirurgických výkonů nejsou vhodné či dříve selhaly. Indikace jednoho

² Stewart E. Uterine fibroids. N Engl J Med 2015; 372:1646-1655

léčebného cyklu v rámci předoperační léčby byla odstraněna, protože ulipristal-acetát 5 mg by se v této indikaci již neměl používat.

Kromě toho byly části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ (bod 4.4), stejně jako popis nežádoucích účinků selhání jater v bodě 4.8, pozměněny tak, aby odrážely skutečnost, že u ulipristal-acetátu 5 mg byly hlášeny některé případy poškození jater a selhání jater vyžadujících transplantaci jater.

Příbalová informace byla odpovídajícím způsobem aktualizována.

Další opatření k minimalizaci rizik

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli provozovat systém řízení rizik popsaný v revidovaném plánu řízení rizik s následujícími změnami.

Výbor CHMP je toho názoru, že stávající pokyny pro předepisující lékaře by měly být pozměněny tak, aby odrážely revidovanou indikaci, skutečnost, že některé případy poškození jater a selhání jater hlášené u ulipristal-acetátu 5 mg vyžadovaly transplantaci jater, a aby bylo zdůrazněno, že frekvence selhání jater a rizikové faktory u pacientek nejsou známy. Předepisující lékaři by také měli pacientkám vysvětlit rizika a výhody dostupných možností léčby, aby se pacientky mohly rozhodovat na základě informací.

Výbor je rovněž toho názoru, že stávající pohotovostní karta pacientky by měla být pozměněna s cílem objasnit, že v malém počtu případů je nutná transplantace jater.

Přímé dopisy pro zdravotnické pracovníky a komunikační plán

Výbor přijal znění přímých dopisů pro zdravotnické pracovníky (DHPC), aby informoval zdravotnické pracovníky (HCP) o výsledku tohoto přezkoumání, včetně omezené indikace ulipristal-acetátu, poskytl základní informace o riziku vážného poškození jater a doporučil zdravotníkům informovat pacientky o možných známkách a příznacích poškození jater a také o rizicích a přínosech všech dostupných alternativ, což jim umožní informované rozhodování. Výbor dále odsouhlasil komunikační plán.

Odůvodnění stanoviska výboru CHMP a rozdíly oproti doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP vzal v úvahu doporučení výboru PRAC týkající se ulipristal-acetátu 5 mg a všechny údaje poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci ulipristal-acetátu 5 mg,
- výbor CHMP konstatoval, že příčinná souvislost ulipristal-acetátu 5 mg s pátým případem vážného poškození jater vedoucího k transplantaci jater je považována za pravděpodobnou / vysoce pravděpodobnou, konstatoval, že progresi rozvoje jaterního selhání vedoucího k transplantaci jater nebylo možné zabránit, i když byla dodržena opatření k minimalizaci rizik odsouhlasená jako výsledek předchozího postupu podle článku 20,
- výbor CHMP souhlasil, že riziko vážného poškození jater převažuje nad přínosy ulipristal-acetátu v rámci jednoho léčebného cyklu předoperační léčby středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy u dospělých žen v reprodukčním věku, a tato indikace by proto měla být ve shodě s držiteli rozhodnutí o registraci odstraněna,
- výbor CHMP byl však toho názoru, že poměr přínosů a rizik ulipristal-acetátu v indikaci intermitentní léčby se považuje za příznivý pouze u podskupiny žen se středně závažnými až závažnými příznaky onemocnění děložními myomy, které nedosáhly menopauzy a u nichž embolizace děložního myomu a/nebo možnosti chirurgické léčby nejsou vhodné či dříve selhaly,

a to za předpokladu, že rizika budou pacientkám a předepisujícím lékařům dostatečně sdělena v rámci slovního odůvodnění v informacích o přípravku a v edukačních materiálech, aby byla vedle již zavedených opatření k minimalizaci rizik implementovaných v rámci předchozího přezkoumání zajištěna informovaná rozhodnutí o léčbě.

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ulipristal-acetát 5 mg za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny změny a budou dodržena další opatření pro minimalizaci rizik, jak je uvedeno výše.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující ulipristal-acetát 5 mg.

Příloha III

Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací

Poznámka:

Odpovídající části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku má být následně aktualizována kompetentními úřady členské země a ve spolupráci s referenčním členským státem pro léčivé přípravky schválené podle Kapitoly 4 nadpisu III směrnice 2001/83/EC.

Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací

Přípravky obsahující ulipristal-acetát 5 mg

Stávající informace o přípravku má být upravena (vlození, náhrada nebo zrušení textu, podle potřeby), aby odpovídala schválenému znění, jak je uvedeno níže (zrušení textu ~~přeškrtnuto~~, vlození textu **tučně podtržené**).

A. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 Terapeutické indikace

[Následující indikace má být zrušena]

Ulipristal-acetát je indikován k jednomu léčebnému cyklu v rámci předoperační léčby středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku.

[Následující indikace má být upravena takto]

Ulipristal-acetát je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen, **kteřé nejsou v menopauze** v reprodukčním věku, u kterých není vhodnější chirurgický zákrok **a u kterých embolizace děložních myomů a/nebo chirurgická léčba nejsou vhodné nebo selhaly.**

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[V části "Poškození jater" má být následující věta upravena takto]

Poškození jater

Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy poškození a selhání jater, **z nichž některé vyžadovaly transplantaci jater** (viz bod 4.3).

[...]

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

[V tomto bodě má být zohledněno následující znění]

Třída orgánových systémů	Frekvence není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Jaterní selhání*

* viz část Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Jaterní selhání

Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy selhání jater. Malý počet z těchto případů si vyžádal transplantaci jater. Četnost výskytu selhání jater a rizikové faktory pacientek nejsou známy.

C. Příbalová informace

Bod 1. Co je přípravek [smyšlený název] a k čemu se používá

[Tento bod má být upraven následovně]

[...]

Tento lék účinkuje na základě změny aktivity progesteronu, což je hormon, který se přirozeně vyskytuje v těle. Užívá se ~~buď před operací myomů, nebo~~ k dlouhodobé léčbě myomů ke zmenšení jejich velikosti, zastavení nebo zmenšení intenzity krvácení a zvýšení počtu červených krvinek.

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

[Tento bod má být upraven následovně]

Přípravek [smyšlený název] přestaňte užívat a neprodleně se obraťte na svého lékaře, pokud pociťujete některý z následujících příznaků:

- [...]
- pocit na zvracení nebo zvracení, slabost, žloutenka (zežloutnutí bělma očí nebo kůže), tmavá moč, svědění nebo bolest v horní části břicha. Toto mohou být známky poškození jater (frekvence není známa), **kteřé v malém počtu případů vedly k transplantaci jater**. Viz také bod 2 „Upozornění a opatření“.

KARTA PACIENTKY

ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK UŽÍVAT?

- Přípravek [smyšlený název] může způsobit nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Jedním z možných nežádoucích účinků je závažné poškození jater. **U žen užívajících přípravek [smyšlený název] byly hlášeny případy jaterního selhání; malý počet těchto případů si vyžádal transplantaci jater.**

V této kartě najdete informace o krevních testech, které budete v průběhu léčby podstupovat, a o tom, jak postupovat, jestliže se u Vás objeví nežádoucí účinky související s játry.

Neužívejte přípravek [smyšlený název], jestliže máte problémy s játry.

Pokud víte, že máte problémy s játry, nebo pokud máte jakékoli pochybnosti o stavu svých jater, informujte svého lékaře.

CO JE PŘED LÉČBOU, BĚHEM LÉČBY A PO LÉČBĚ POTŘEBA?

[...]

Příloha IV
Podmínky rozhodnutí o registraci

Podmínky rozhodnutí o registraci

Podmínky <i>Léčivé přípravky obsahující ulipristal-acetát 5 mg</i>	Datum
<p>Držitelé rozhodnutí o registraci by měli provozovat systém řízení rizik popsany v revidovaném plánu řízení rizik odrážejícím revidovanou indikaci pro ulipristal-acetát 5 mg, který bude předložen příslušným národním orgánům k posouzení.</p> <p>Držitelé rozhodnutí o registraci dále upraví stávající edukační materiály (pokyny pro předepisující lékaře a pohotovostní karta pacientky) tak, aby zahrnovaly následující další klíčové body (nový text podtržen tučně, odstraněný text přeškrtnut):</p> <p><u>Pokyny pro předepisující lékaře</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Ošetřující lékaři by měli společně s pacientkou zhodnotit rizika a přínosy všech dostupných způsobů léčby, aby pacientka mohla učinit informované rozhodnutí na základě medicíny založené na důkazech.</u>• <u>Během období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy jaterního selhání. U malého počtu těchto případů byla nutná transplantace jater. Frekvence jaterního selhání a rizikové faktory u pacientek nejsou známy.</u>• [...]• Indikace• [...] <p><u>Pohotovostní karta pacientky</u></p> <ul style="list-style-type: none">• informuje pacientky o možných nežádoucích účincích souvisejících s játry, které by mohly být způsobeny užíváním přípravku [Název přípravku], riziku poškození jater při užívání přípravku [Název produktu], vysvětluje a objasňuje, že v malém počtu případů byla nutná transplantace jater.• [...]	Do 3 měsíců od rozhodnutí Komise.