

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Esmya 5 mg compresse

Ulipristal acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Esmya e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Esmya
3. Come prendere Esmya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Esmya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Esmya e a cosa serve

Esmya contiene la sostanza attiva ulipristal acetato. È usato per curare i sintomi, da moderati a gravi, dei fibromi uterini (chiamati anche miomi), ovvero tumori benigni dell'utero.

Esmya è usato in donne adulte (sopra i 18 anni di età) che non hanno raggiunto la menopausa.

In alcune donne, i fibromi uterini possono causare un sanguinamento mestruale ("mestruazioni") abbondante, dolore pelvico (fastidio al basso ventre) e premere sugli altri organi.

Questo medicinale agisce modificando l'attività del progesterone, un ormone presente naturalmente nell'organismo. È usato per il trattamento a lungo termine di fibromi per ridurre le loro dimensioni, bloccare o ridurre il sanguinamento e aumentare il numero di globuli rossi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Esmya

Deve sapere che la maggior parte delle donne non hanno sanguinamento mestruale (mestruazioni) durante il trattamento e in seguito per qualche settimana.

Non prenda Esmya

- se è allergica all'ulipristal acetato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Esmya (elencati nel paragrafo 6);
- se ha una patologia epatica sottostante;
- se è incinta o se sta allattando;
- se presenta sanguinamento vaginale non causato da fibromi uterini;
- se ha un tumore dell'utero, della cervice (il collo dell'utero), delle ovaie o del seno.

Avvertenze e precauzioni

- Prima di iniziare il trattamento con Esmya, sarà sottoposta ad analisi del sangue per verificare la funzionalità del fegato. Sulla base dei risultati di queste analisi, il medico deciderà se il trattamento con Esmya è adatto a lei. Questi test saranno ripetuti ogni mese per i primi 2 cicli di trattamento. Per i cicli di trattamento successivi, le condizioni del fegato saranno controllate una volta prima di ogni nuovo ciclo di trattamento e se dovesse riscontrare i sintomi descritti di

seguito. Inoltre, deve essere effettuato un ulteriore controllo del fegato 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Qualora durante il trattamento riscontri qualsiasi segno relativo al fegato, come sensazione di malessere (nausea o vomito), stanchezza, forte affaticamento, ittero (ingiallimento di occhi o pelle), urine scure, prurito o dolore alla parte alta dell'addome, interrompa il trattamento e si rivolga immediatamente a un medico, che controllerà la funzionalità del fegato e deciderà se può proseguire il trattamento.

- Se sta prendendo un contraccettivo ormonale (ad esempio la pillola anticoncezionale) (vedere "Altri medicinali ed Esmya"), deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo a barriera affidabile (come il preservativo) mentre prende Esmya.
- Se ha una malattia del fegato o dei reni, informi il medico o il farmacista prima di prendere Esmya.
- Se soffre di asma grave, Esmya può non essere adatto a lei. Ne discuta con il medico.

Il trattamento con Esmya provoca generalmente una riduzione significativa del sanguinamento mestruale (mestruazioni) o può addirittura bloccarlo entro i primi 10 giorni di trattamento. Se però continua ad avere un sanguinamento eccessivo, informi il medico.

Generalmente le mestruazioni riprenderanno entro 4 settimane dalla fine del trattamento con Esmya. Il rivestimento dell'utero può ispessirsi o modificarsi in conseguenza del trattamento con Esmya. Queste modifiche scompaiono dopo la fine del trattamento e la ripresa delle mestruazioni.

Bambini e adolescenti

I bambini di età inferiore a 18 anni non devono prendere Esmya, poiché la sicurezza e l'efficacia di ulipristal acetato in questa fascia di età non sono state stabilite.

Altri medicinali e Esmya

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito, lo comunichi al medico o farmacista, perché questi medicinali possono interagire con Esmya:

- Alcuni medicinali usati nel trattamento di problemi al cuore (ad es. digossina).
- Alcuni medicinali usati per prevenire ictus e coaguli di sangue (ad es. dabigatran etesilato).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'epilessia (ad es. fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, primidone).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'infezione da HIV (ad es. ritonavir, efavirenz, nevirapina).
- Medicinali usati nel trattamento di alcune infezioni batteriche (ad es. rifampicina, telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifabutina).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento di infezioni fungine (ad es. chetoconazolo (a eccezione dello shampoo), itraconazolo).
- Rimedi a base di piante medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), usata nella cura della depressione o dell'ansia.
- Alcuni medicinali usati nel trattamento della depressione (ad es. nefazodone).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento dell'ipertensione (ad es. verapamil).

È probabile che Esmya riduca l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali. È inoltre probabile che i contraccettivi ormonali e i progestinici (ad es. noretindrone o levonorgestrel) riducano l'efficacia di Esmya. Di conseguenza, i contraccettivi ormonali non sono raccomandati e lei deve usare un metodo contraccettivo alternativo a barriera affidabile, come il preservativo, durante il trattamento con Esmya.

Esmya con cibi e bevande

Deve evitare di bere succo di pompelmo durante il trattamento con Esmya.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non prenda Esmya se è in gravidanza. Il trattamento durante la gravidanza può influire sul suo andamento (non sappiamo se Esmya possa provocare danni al feto o causare un aborto). Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Esmya, deve smettere subito di prendere Esmya e contattare il suo medico o il farmacista.

È probabile che Esmya riduca l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali (vedere "Altri medicinali ed Esmya"). Esmya è escreto nel latte materno. Non deve quindi allattare mentre prende Esmya.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Esmya può causare capogiri lievi (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"). Se avverte questi sintomi non guidi e non usi macchinari.

3. Come prendere Esmya

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 5 mg al giorno per cicli di trattamento di massimo 3 mesi ciascuno. Se le sono stati prescritti diversi cicli di trattamento di 3 mesi con Esmya, deve iniziare ciascun ciclo il prima possibile durante il secondo ciclo mestruale successivo al completamento del precedente trattamento.

Deve sempre iniziare a prendere Esmya nella prima settimana del ciclo mestruale.

La compressa deve essere inghiottita con acqua e può essere presa con o senza cibo.

Se prende più Esmya di quanto deve

L'esperienza sull'assunzione di diverse dosi di Esmya in una sola volta è limitata. Non sono stati segnalati gravi effetti dannosi in caso di assunzione concomitante di più dosi di questo medicinale. Tuttavia, se prende più Esmya di quanto deve, si raccomanda di consultare il medico o il farmacista al riguardo.

Se dimentica di prendere Esmya

Se dimentica una dose che doveva prendere meno di 12 ore prima, la prenda non appena se ne sarà accorta. Se sono trascorse più di 12 ore, salti la dose persa e prenda una sola compressa, come d'abitudine. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Esmya

Esmya deve essere assunto giornalmente durante cicli di trattamento di massimo 3 mesi. Durante ciascun ciclo di trattamento non smetta di prendere le compresse senza il consiglio del medico, anche se si sente meglio, poiché i sintomi possono ripresentarsi in seguito.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'uso di Esmya e si rivolga immediatamente a un medico se riscontra uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- gonfiore del volto, della lingua o della gola; difficoltà a deglutire; orticaria e difficoltà

- respiratoria. Questi sono possibili sintomi di angioedema (frequenza non nota).
- nausea o vomito, forte affaticamento, ittero (ingiallimento di occhi o pelle), urine scure, prurito o dolore alla parte alta dello stomaco. Questi sintomi possono essere segni di lesione epatica (frequenza non nota), che ha portato in un piccolo numero di casi al trapianto di fegato. Vedere anche il paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni.

Effetti indesiderati molto comuni (che riguardano più di 1 persona su 10):

- riduzione o assenza di sanguinamento mestruale (amenorrea)
- ispessimento del rivestimento dell'utero (ispessimento dell'endometrio).

Effetti indesiderati comuni (che riguardano fino a 1 persona su 10):

- cefalea
- sensazione di capogiro (vertigine)
- mal di stomaco, malessere (nausea)
- acne
- dolore ai muscoli e alle ossa (muscoloscheletrico)
- sacca di liquido nelle ovaie (cisti ovarica), tensione/dolore al seno, dolore al basso ventre (pelvico)
- vampate di calore
- stanchezza (affaticamento)
- aumento di peso.

Effetti indesiderati non comuni (che riguardano fino a 1 persona su 100):

- allergia al farmaco
- ansia
- oscillazioni dell'umore
- capogiri
- secchezza della bocca, costipazione
- perdita di capelli, cute secca, aumento della sudorazione
- mal di schiena
- perdita di urine
- sanguinamento dell'utero (emorragia uterina), perdite vaginali, sanguinamento vaginale anomalo, fastidio al seno
- gonfiore dovuto a ritenzione idrica (edema)
- stanchezza estrema (astenia)
- aumento del colesterolo nel sangue rilevato con le analisi, aumento dei grassi nel sangue (trigliceridi) rilevato con le analisi.

Effetti indesiderati rari (che riguardano fino a 1 persona su 1.000):

- sangue dal naso
- indigestione, gonfiore
- rottura di sacca di liquido nelle ovaie (rottura di cisti ovarica)
- gonfiore del seno.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Esmya

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.” La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Tenere il blister nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Esmya

- Il principio attivo è ulipristal acetato. Una compressa contiene 5 mg di ulipristal acetato.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, mannitolo, croscarmellosio sodico, talco e magnesio stearato.

Descrizione dell’aspetto di Esmya e contenuto della confezione

Esmya è una compressa rotonda ricurva di 7 mm di colore bianco-biancastro, con la scritta “ES5” impressa su un lato.

È disponibile in blister Al/PVC/PE/PVDC in scatole di cartone contenenti 28, 30 e 84 compresse o in blister Al/PVC/PVDC in scatole di cartone contenenti 28 e 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

Produttore

Cenexi
17, rue de Pontoise
F-95520 Osny
Francia

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungheria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO IV
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

Ulipristal acetato 5 mg (Esmya) è stato autorizzato per la prima volta in tutti i paesi UE/SEE il 23 febbraio 2012 mediante una procedura centralizzata. Dal 2019, in diversi paesi UE sono stati autorizzati mediante procedure nazionali medicinali generici a base di ulipristal acetato 5 mg con varie denominazioni commerciali. L'esposizione post-immissione in commercio di ulipristal acetato 5 mg è stimata essere pari a 960 414 pazienti, complessivamente fino al 29 febbraio 2020.

Ulipristal acetato ha ottenuto inizialmente l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE per il trattamento preoperatorio dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva, con una durata del ciclo di trattamento limitata a 3 mesi a causa della mancanza di dati sulla sicurezza a lungo termine per un periodo superiore a 3 mesi. Nel 2015, quando sono stati resi disponibili dati a lungo termine, è stata approvata una seconda indicazione per consentire ripetuti cicli di trattamento intermittente in donne per le quali non era previsto un intervento chirurgico.

Nel maggio 2018, il PRAC ha completato un riesame del rapporto rischi/benefici di Esmya ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, avviato a seguito della segnalazione di tre casi di gravi lesioni epatiche con conseguente trapianto di fegato. Nel corso del riesame, è stato segnalato un ulteriore caso relativo a insufficienza epatica acuta associata all'uso di ulipristal acetato 5 mg. A seguito del riesame, e tenendo conto di tutti i dati disponibili, il PRAC ha raccomandato una serie di misure per ridurre al minimo il rischio di gravi lesioni epatiche associate a ulipristal acetato 5 mg, comprese limitazioni delle indicazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state approvate dal CHMP a maggio 2018. Attualmente ulipristal acetato è approvato nell'UE/SEE per le seguenti indicazioni:

- *singolo ciclo di terapia* per il trattamento preoperatorio dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva;
- *trattamento intermittente* dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva che *non sono idonee per un intervento chirurgico*.

Nel dicembre 2019, l'EMA è stata informata di un nuovo caso di lesione epatica grave con conseguente trapianto di fegato in seguito all'esposizione a ulipristal acetato (5° caso complessivamente).

La gravità del caso segnalato, il nesso di causalità tra ulipristal acetato 5 mg e insufficienza epatica acuta, e la sua comparsa nonostante l'osservanza delle misure di minimizzazione del rischio attuate sono stati ritenuti motivi di grande preoccupazione che hanno giustificato uno studio approfondito dell'impatto sul rapporto rischi/benefici di ulipristal acetato e un'ulteriore valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio attuate.

Il 5 marzo 2020, la Commissione europea (CE) ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, invitando l'Agenzia a valutare le suddette preoccupazioni e il relativo impatto sul rapporto rischi/benefici di ulipristal acetato 5 mg e a formulare un parere sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ulipristal acetato 5 mg. Inoltre, la CE ha chiesto all'Agenzia di formulare un parere riguardo la necessità di adottare misure provvisorie.

Il 12 marzo 2020, dopo aver esaminato i dati disponibili e in particolare il 5° caso complessivo di lesione epatica grave con conseguente trapianto di fegato, il PRAC ha raccomandato, come misura temporanea, la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg fino a quando non fosse possibile giungere a una decisione definitiva.

In data 3 settembre 2020 il PRAC ha adottato una raccomandazione di revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali interessati, che è stata riesaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

L'efficacia di ulipristal acetato 5 mg nel trattamento dei sintomi dei fibromi uterini è stata dimostrata al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale di Esmya. I benefici clinici del trattamento preoperatorio possono essere considerati limitati in quanto esso è circoscritto a un singolo ciclo di trattamento prima dell'intervento chirurgico, ed esistono altre alternative di trattamento a breve termine. I benefici di ulipristal acetato sono considerati maggiori nell'indicazione di trattamento intermittente, ovvero per le pazienti che non sono idonee per un intervento chirurgico, in quanto per queste pazienti le alternative di trattamento sono limitate. Tra le pazienti non idonee per un intervento chirurgico possono essere incluse le donne che, per vari motivi, rappresentano un rischio chirurgico, ad esempio in caso di obesità, di malattie concomitanti, di trattamento con determinati medicinali o al fine di preservare la fertilità. Pertanto, ulipristal acetato 5 mg può offrire benefici clinicamente rilevanti alle donne non idonee per un intervento chirurgico, la cui salute e qualità di vita risentono dei sintomi dei fibromi uterini, in particolare delle forti emorragie.

Nel precedente riesame di Esmya ai sensi dell'articolo 20, è stato esaminato attentamente il rischio di danno epatico da farmaci (DEF) associato all'uso di ulipristal acetato 5 mg. A seguito del suddetto riesame, "insufficienza epatica" è stata dichiarata come una reazione avversa e danno epatico da farmaci (DEF) come un importante rischio individuato di ulipristal acetato, entrambe le indicazioni approvate sono state limitate e sono state attuate diverse misure di minimizzazione del rischio. Inoltre, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya è stato richiesto di eseguire diversi studi anche sul meccanismo di ulipristal acetato associato a lesioni epatiche per caratterizzare ulteriormente questo rischio. Tuttavia, questi studi non hanno contribuito a chiarire ulteriormente il meccanismo delle lesioni epatiche associate a ulipristal acetato 5 mg e, sulla base delle prove disponibili, l'epatotossicità associata a ulipristal acetato è considerata di natura idiosincratca, rendendo difficile l'individuazione di pazienti sensibili che sarebbero a maggior rischio.

Dal precedente riesame, Gedeon Richter ha osservato che l'esposizione delle pazienti a Esmya ha registrato un calo significativo (oltre il 50 %). Tra il 1° marzo 2018 e il 29 febbraio 2020, sono stati ricevuti 476 nuovi casi nell'ambito del SMQ patologie epatiche (eventi gravi e non gravi); di questi, 97 casi erano gravi con 7 casi contenenti informazioni sufficienti/parzialmente sufficienti per la valutazione della causalità, compreso un caso di lesione epatica grave con conseguente trapianto di fegato (5° caso complessivo). In questo caso non sono stati identificati fattori di confondimento e sono state escluse altre eziologie plausibili; di conseguenza, la causalità tra ulipristal acetato ed epatite acuta con conseguente insufficienza epatica acuta e trapianto di fegato è stata valutata come probabile/altamente probabile, ovvero con un grado di certezza notevolmente più elevato.

È stato altresì osservato che non è stato possibile evitare una progressione nello sviluppo dell'insufficienza epatica con conseguente trapianto di fegato. Questo caso conferma quindi che le raccomandazioni relative al monitoraggio epatico incluse nelle informazioni sul prodotto in seguito al precedente deferimento non sono state in grado di evitare lesioni epatiche gravi con conseguente trapianto di fegato in tutte le pazienti.

Nel contesto del presente riesame, ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di discutere della necessità e della fattibilità di eventuali nuove misure di minimizzazione del rischio al fine di mitigare ulteriormente il rischio di grave tossicità epatica, comprese modifiche alle informazioni sul prodotto, nonché delle proposte per monitorarne l'efficacia.

Per ridurre ulteriormente il rischio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originatore Esmya ha proposto di ritirare l'indicazione per il trattamento preoperatorio, precisando che il trattamento preoperatorio potrebbe essere sostituito dall'impiego di un agonista del GnRH per l'uso a breve termine. Come sottolineato da alcuni esperti consultati nell'ambito del

presente riesame, la riduzione del volume dei fibromi grazie a ulipristal acetato 5 mg non è considerata molto elevata e quindi l'uso di questo medicinale in un contesto preoperatorio non influisce molto sull'esito positivo di un intervento chirurgico. La maggior parte degli esperti ha altresì osservato che esistono alternative per questa indicazione nella fase preoperatoria. Alla luce di quanto sopra e tenendo conto del rischio di lesioni epatiche gravi con conseguente trapianto di fegato dovute a ulipristal acetato 5 mg, il rapporto rischi/benefici di ulipristal acetato 5 mg nel trattamento preoperatorio di sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini è ritenuto sfavorevole per questa indicazione, che quindi deve essere rimossa.

Per ridurre ulteriormente il rischio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya ha anche proposto una limitazione della popolazione target per l'indicazione di trattamento intermittente a pazienti non idonee per un'isterectomia. Tuttavia, sono state sollevate preoccupazioni in merito alla definizione di questo sottoinsieme di pazienti. Dalle discussioni del gruppo di esperti, convocato nell'ambito del presente riesame, è emerso che la descrizione/definizione proposta di questo sottoinsieme di pazienti risulta molto ampia (ad esempio, donne con evidenti controindicazioni mediche per un intervento chirurgico, donne per cui altre opzioni terapeutiche sono risultate inefficaci, donne che vogliono preservare la fertilità, e donne non disposte a sottoporsi a un intervento chirurgico). Nella pratica clinica, a seconda dell'interpretazione di "pazienti non disposte a sottoporsi a un intervento chirurgico" o "pazienti non idonee per un intervento chirurgico/un'isterectomia", questa indicazione può applicarsi a molte pazienti, rendendo in tal modo debole la limitazione dell'indicazione a "non idonee per un intervento chirurgico/un'isterectomia" come misura di minimizzazione del rischio. Gli esperti hanno anche riconosciuto che attualmente mancano i dati a lungo termine sui benefici di ulipristal acetato 5 mg al di là del sollievo dai sintomi, ovvero per evitare un intervento chirurgico/un'isterectomia.

Gli esperti consultati durante il riesame hanno raccomandato la necessità di comunicare in modo adeguato i benefici e i rischi di ulipristal acetato alle pazienti, soprattutto il rischio di lesioni epatiche, e hanno sottolineato l'importanza di collocare tali benefici e rischi nel contesto dei benefici e dei rischi di tutte le altre opzioni disponibili. Il PRAC ha preso in considerazione le riflessioni degli esperti secondo cui le alternative di trattamento chirurgico per intervenire sui sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini non sono prive di rischio. Tuttavia, il PRAC ha ritenuto che operare un confronto equo tra i trattamenti chirurgici e quelli farmacologici fosse arduo, in quanto si sarebbero dovuti includere diversi tipi di risultati a breve e a lungo termine di entrambi i trattamenti riguardo alla salute, preferibilmente sulla base di studi comparativi. Un trattamento chirurgico può portare a una guarigione immediata ma può comportare, in rari casi, un rischio di postumi a breve o a lungo termine, laddove i trattamenti farmacologici si traducono principalmente in un alleviamento dei sintomi ma, in rari casi, possono causare eventi avversi gravi. Gedeon Richter, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya, ha anche riconosciuto che deve essere ponderata la fattibilità di garantire a tutte le pazienti pari opportunità nel prendere una decisione sufficientemente consapevole, compresa un'adeguata condivisione di informazioni da parte del medico curante in merito ai rischi delle opzioni terapeutiche e alle relative conseguenze, e che, sulla base degli strumenti e dei canali di comunicazione disponibili, è possibile individuare limitazioni significative.

Il PRAC era del parere che le modifiche proposte alle indicazioni (ovvero l'eliminazione dell'indicazione preoperatoria e la limitazione dell'indicazione intermittente alle pazienti non idonee per un intervento chirurgico/un'isterectomia) potessero ridurre ulteriormente il numero di pazienti esposte a ulipristal acetato 5 mg. Tuttavia, come riconosciuto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya, il gruppo di pazienti per cui la terapia è adatta non può essere scientificamente ben definito, fatto che renderebbe piuttosto soggettiva la decisione del trattamento con ulipristal acetato 5 mg. Inoltre, in considerazione della natura idiosincratca del rischio e della difficoltà di prevederne la comparsa (ad es., individuando i fattori di rischio rilevanti), il PRAC ha ritenuto che il rischio di lesioni epatiche gravi non sarebbe stato sufficientemente ridotto nelle pazienti che sarebbero ancora esposte. Inoltre, gli esperti consultati non sono stati in grado di individuare una

popolazione in cui il rischio potesse essere previsto e quindi prevenuto. Il PRAC ha altresì rilevato i limiti nella fattibilità di garantire che informazioni adeguate siano rese disponibili a tutte le pazienti ai fini di una decisione consapevole ed era del parere che non si potessero attuare ulteriori misure di minimizzazione del rischio per evitare il rischio di lesioni epatiche gravi. Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di ulipristal acetato 5 mg era sfavorevole come trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini.

Tenuto conto della gravità e della natura idiosincratca del rischio di lesioni epatiche gravi, della comparsa di insufficienza epatica nonostante le misure di minimizzazione del rischio attuate, del fatto che non sono state individuate né ulteriori misure per evitare e ridurre il rischio, né una sottopopolazione in cui il rapporto rischi/benefici di ulipristal 5 mg potesse essere positivo, il PRAC è giunto alla conclusione che questo rischio sia superiore ai benefici di ulipristal acetato 5 mg in tutte le sue indicazioni. Dal momento che nessuna condizione, qualora soddisfatta in futuro, comporterebbe un rapporto rischi/benefici positivo per questi medicinali, il PRAC ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza per i medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg;
- il PRAC ha esaminato le informazioni a disposizione del comitato riguardanti ulipristal acetato 5 mg e il rischio di lesioni epatiche gravi, compresi i dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ulipristal acetato 5 mg per iscritto e oralmente e l'esito della consultazione con il gruppo di esperti ad hoc convocato nell'ambito della presente procedura;
- il PRAC ha esaminato tutti i casi di lesioni epatiche gravi segnalati tra le donne trattate con ulipristal acetato 5 mg per il trattamento dei sintomi dei fibromi uterini, compresa la segnalazione di un nuovo caso di lesione epatica grave con conseguente trapianto di fegato (il 5° caso complessivamente) nonostante fossero state seguite le misure di minimizzazione del rischio concordate, come risultato del precedente deferimento ai sensi dell'articolo 20. Il PRAC ha concluso che l'associazione causale tra ulipristal acetato 5 mg e le lesioni epatiche gravi era probabile/altamente probabile e ha osservato che era impossibile evitare una progressione nello sviluppo di insufficienza epatica con conseguente trapianto di fegato;
- il PRAC ha analizzato ulteriori proposte di minimizzazione del rischio e non è stato in grado di individuare nuove misure che garantissero un'efficace riduzione del rischio a un livello accettabile. In considerazione della sua gravità e della sua natura idiosincratca, il PRAC ha concluso che tale rischio è superiore ai benefici di ulipristal acetato 5 mg nel trattamento dei sintomi dei fibromi uterini. Non è stato possibile individuare un sottogruppo di pazienti in cui i benefici di ulipristal acetato 5 mg sarebbero superiori ai rischi;
- inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare eventuali condizioni che, se osservate, potrebbero evidenziare un rapporto rischi/benefici positivo dei medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg per il trattamento dei sintomi dei fibromi uterini non sia favorevole e raccomanda, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg.

Spiegazione dettagliata del CHMP in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il CHMP ha preso in considerazione la raccomandazione del PRAC e le informazioni supplementari fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché l'esito della consultazione con il gruppo di esperti ad hoc convocato nel contesto della presente procedura. Sulla base dei suddetti dati, il CHMP non ha concordato con le conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione del PRAC.

Punti di divergenza rispetto alla raccomandazione del PRAC e motivazione scientifica della posizione del CHMP

Aspetti relativi alla sicurezza

Nel 2018, nel contesto del riesame relativo a Esmya ai sensi dell'articolo 20, è stato valutato il rischio di lesioni epatiche gravi dovute a ulipristal acetato 5 mg e il PRAC e il CHMP sono giunti alla conclusione che il medicinale può comportare un rischio di lesioni epatiche gravi. Mentre permaneva un'incertezza sulla causalità, il PRAC e il CHMP hanno riconosciuto l'esito molto grave dei casi segnalati di lesioni epatiche ed è stata attuata una serie di misure di minimizzazione del rischio per Esmya, tra cui una limitazione dell'indicazione, l'introduzione di una controindicazione nel caso di pazienti con patologie epatiche sottostanti, una raccomandazione di eseguire test della funzionalità epatica prima e durante il trattamento e l'adozione di materiale educativo, compresa una scheda paziente in ogni confezione di ulipristal acetato 5 mg al fine di informare le pazienti in modo adeguato in merito ai possibili rischi di lesioni epatiche. Con la chiara comunicazione del rischio alle pazienti e agli operatori sanitari, ci si aspettava che se si fossero verificati altri casi di gravi lesioni epatiche con conseguenti danni epatici, sarebbero stati segnalati.

Una valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio adottate nel 2018 ha indicato che la restrizione della popolazione attraverso la limitazione delle due indicazioni ha determinato una notevole riduzione del numero di pazienti trattate a circa il 25-30 % della percentuale di pazienti prima del deferimento ai sensi dell'articolo 20 nel 2018. Il CHMP ha osservato che il tasso di segnalazione di lesioni epatiche gravi con conseguente trapianto di fegato, pari a 0,52/100 000 sulla base di 4/765 000 pazienti esposte a ulipristal acetato 5 mg nel periodo antecedente alla precedente procedura ai sensi dell'articolo 20 e pari a 0,51/100 000 sulla base di 1/194 614 pazienti esposte a ulipristal acetato 5 mg nel periodo successivo alla precedente procedura ai sensi dell'articolo 20, è rimasto invariato. È stato anche osservato che queste incidenze sono in linea con un'incidenza di fondo conservativa relativa a decessi/trapianti di fegato di 0,55 casi per 100 000 abitanti, come descritto da Ibañez nel 2002¹.

Il CHMP ha anche evidenziato che i risultati di un numero limitato di pazienti che presentavano risultati aumentati del test di funzionalità epatica durante l'assunzione di ulipristal acetato 5 mg hanno mostrato un miglioramento o una normalizzazione di tali valori del test della funzionalità epatica (LFT) a seguito dell'interruzione del medicinale. Sebbene questi dati siano limitati, suggeriscono che nella prevenzione della progressione del danno epatico è utile l'esecuzione dei test della funzionalità epatica. Il CHMP ha tuttavia riconosciuto che il 5° caso di lesione epatica grave segnalato nel dicembre 2019 aveva un rapporto causale probabile/altamente probabile con ulipristal acetato 5 mg e che questo caso si era verificato nonostante le misure di minimizzazione del rischio in atto e che non era possibile evitare una progressione nello sviluppo di insufficienza epatica con conseguente trapianto di fegato.

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.

Aspetti relativi all'efficacia

- Trattamento preoperatorio dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini

Al termine di un singolo ciclo di trattamento (3 mesi), il 73,4 % e il 75,3 % di pazienti rispettivamente di due diversi studi di fase III hanno segnalato che l'amenorrea e il volume mediano dei fibromi erano stati ridotti rispetto al basale rispettivamente del 21,2 % e del 35,6 %.

La riduzione delle dimensioni del mioma, che potrebbe favorire un intervento chirurgico, così come la riduzione della perdita ematica e dell'anemia, che migliorerà la salute generale della paziente, sono considerate clinicamente rilevanti. Tuttavia, i benefici clinici del trattamento preoperatorio sono considerati limitati, ed esiste un'altra alternativa di trattamento preoperatorio a breve termine, ovvero l'impiego di un agonista del GnRH.

- Trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini

In uno studio di fase III, alla fine del quarto ciclo di trattamento, corrispondente a circa due anni di trattamento (4 cicli di 3 mesi con cicli di trattamento ripetuto a partire dalla prima settimana della seconda mestruazione dopo il completamento del precedente ciclo di trattamento), il 69,6 % delle pazienti ha segnalato amenorrea e la riduzione mediana del volume del mioma rispetto al basale è stata pari al 71,8 %.

I benefici di ulipristal acetato 5 mg sono considerati maggiori nell'indicazione del trattamento intermittente, ossia per le pazienti la cui salute e qualità di vita risentono dei sintomi dei fibromi uterini, in particolare di forti emorragie, ma che non sono idonee a un intervento chirurgico, in quanto per quelle pazienti che necessitano di un trattamento più lungo non esistono altre alternative di trattamento farmacologico evidenti. Tra le pazienti non idonee per un intervento chirurgico possono essere incluse le donne che, per vari motivi, presentano un rischio chirurgico, ad esempio perché obese, a maggior rischio di trombosi venosa, affette da una malattia concomitante oppure in trattamento contemporaneamente con altri medicinali. Inoltre, un intervento chirurgico può non essere adatto alle donne che vogliono mantenere la possibilità di iniziare una gravidanza.

Rapporto rischi/benefici

Il CHMP ha osservato che il 5° caso di lesione epatica grave segnalato con ulipristal acetato 5 mg aveva un rapporto causale probabile/altamente probabile con il medicinale in questione e ha riconosciuto che questo caso si era verificato nonostante le misure di minimizzazione del rischio in atto e che non era possibile evitare una progressione nello sviluppo di insufficienza epatica con conseguente trapianto di fegato. Tuttavia, il CHMP ha constatato che l'incidenza di lesioni epatiche gravi con conseguente trapianto di fegato con l'uso di ulipristal acetato 5 mg è in linea con un'incidenza di fondo conservativa relativa a decessi/trapianti di fegato.

Il CHMP ha inoltre preso in considerazione la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya di ritirare l'indicazione per il trattamento preoperatorio al fine di limitare l'esposizione a ulipristal acetato e quindi minimizzare ulteriormente il rischio. L'indicazione di un singolo ciclo terapeutico di trattamento preoperatorio riflette una situazione in cui è previsto un intervento chirurgico, tuttavia la riduzione delle dimensioni del mioma e la riduzione delle perdite ematiche e dell'anemia sono considerate di rilevanza clinica. Tuttavia, il CHMP ha osservato che alcuni esperti consultati nell'ambito del presente riesame hanno sottolineato che la riduzione del volume dei fibromi grazie a ulipristal acetato 5 mg non era considerata molto elevata e quindi l'uso di questo prodotto in un contesto preoperatorio non influiva particolarmente sull'esito positivo di un intervento chirurgico. Il CHMP ha altresì rilevato che gli esperti hanno evidenziato l'esistenza di alternative per questa indicazione nella fase preoperatoria. Alla luce di quanto sopra e tenendo conto del rischio di lesioni epatiche gravi con conseguente trapianto di fegato con l'uso di ulipristal acetato 5 mg, il CHMP ha concordato con il PRAC che ulipristal acetato 5 mg non deve più essere utilizzato

come trattamento preoperatorio dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini e pertanto questa indicazione deve essere rimossa.

Il CHMP ha constatato che il PRAC era altresì del parere che il rapporto rischi/benefici di ulipristal acetato 5 mg fosse negativo come trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini. Il CHMP era tuttavia del parere che i benefici di ulipristal acetato 5 mg nell'indicazione di trattamento intermittente rimangano rilevanti per una sottocategoria di donne con sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini quando l'embolizzazione del fibroma uterino e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o sono risultate inefficaci, in quanto per tali pazienti esistono solo alternative di trattamento molto limitate.

Gli esperti consultati durante una riunione del gruppo di esperti ad hoc hanno convenuto che, nel considerare ulipristal acetato 5 mg come trattamento intermittente, è molto importante tenere conto dei rischi legati alle opzioni alternative (isterectomia e trattamenti chirurgici alternativi meno invasivi, come la miomectomia addominale o la conversione intraoperatoria in isterectomia). Un aspetto importante da tenere in considerazione è che ogni opzione chirurgica presenta un proprio rischio, ad esempio il tasso di mortalità a seguito di isterectomia varia da 1 su 500 a 1 su 3 000; mentre le complicazioni maggiori quali emorragie, perforazioni intestinali, presentano una frequenza di 1 su 100. La recidiva dei fibromi a seguito di una miomectomia è comune e può essere necessario un trattamento aggiuntivo (*American college of Obstetricians and gynaecologists, 2008*). La miomectomia addominale comporta anche rischi sostanziali per quanto riguarda la fertilità, compreso un rischio del 3-4 % di conversione intraoperatoria in isterectomia e sviluppo frequente di aderenze intrauterine postoperatorie. Le percentuali di complicazioni maggiori a seguito di embolizzazione sono simili a quelle riscontrate a seguito di un intervento chirurgico, ma l'embolizzazione è associata a un rischio maggiore di complicazioni minori e alla necessità di un ulteriore intervento chirurgico (generalmente un'isterectomia)².

Il gruppo di esperti ha precisato che è altresì importante considerare la popolazione di pazienti che non intende sottoporsi a un intervento chirurgico, come le pazienti più giovani per le quali il rifiuto di un'isterectomia preserverebbe la possibilità di iniziare una gravidanza. In questo contesto, la maggior parte degli esperti consultati nell'ambito della riunione del gruppo di esperti ad hoc ha sottolineato la necessità di disporre di ulipristal acetato 5 mg come opzione per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini.

È stato altresì osservato che gli esperti avevano rimarcato l'importanza di un'analisi dettagliata dei rischi e di un attento riesame del singolo caso prima di prendere qualsiasi decisione sul trattamento e che la consulenza delle pazienti dovrebbe essere il fulcro del processo decisionale. Il rappresentante dei pazienti presente alla riunione ha condiviso questo parere, sottolineando l'importanza della scelta e della decisione consapevole dei singoli tenendo conto di tutte le opzioni disponibili.

Il CHMP ha convenuto che la decisione se un eventuale intervento chirurgico sia l'opzione migliore, compresa l'isterectomia, deve essere presa a livello del medico curante e della paziente in un contesto di processo decisionale informato. Il CHMP ha inoltre ritenuto che, a condizione che i benefici e i rischi di ulipristal acetato 5 mg e di altre opzioni terapeutiche disponibili siano comunicati in modo adeguato sia agli operatori sanitari sia alle pazienti, ulipristal acetato 5 mg debba rimanere disponibile per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini per le donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa nel caso in cui l'embolizzazione del fibroma uterino e/o le opzioni di trattamento chirurgico non siano adatte o siano risultate inefficaci.

Per minimizzare ulteriormente i rischi e migliorare la comunicazione in merito ai rischi associati a ulipristal acetato 5 mg, il CHMP ha raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto per riflettere il fatto che, in alcuni casi di lesioni epatiche, è stato necessario un trapianto di fegato. Il CHMP ha altresì raccomandato un aggiornamento del materiale educativo sia per i medici

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

prescrittori sia per le pazienti ai fini di una maggiore sensibilizzazione sul rischio di lesioni epatiche gravi nonché per ribadire la necessità di informare le pazienti sui rischi e benefici delle opzioni terapeutiche disponibili per consentire loro di prendere una decisione consapevole.

Sintesi delle nuove misure raccomandate

Modifiche alle informazioni sul prodotto

Il CHMP ha ritenuto che le modifiche ai paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto fossero necessarie per ridurre al minimo il rischio di lesioni epatiche gravi associate all'uso di ulipristal acetato 5 mg.

L'indicazione è stata limitata al trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa, nel caso in cui l'embolizzazione del fibroma uterino e/o le opzioni di trattamento chirurgico non siano adatte o siano risultate inefficaci. L'indicazione di un singolo ciclo di trattamento preoperatorio è stata eliminata in quanto ulipristal acetato 5 mg non deve più essere usato in questa indicazione.

Inoltre, il paragrafo relativo alle avvertenze e alle precauzioni d'impiego delle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.4) e la descrizione della reazione avversa di insufficienza epatica di cui al paragrafo 4.8 sono stati modificati includendo il fatto che per alcuni casi di lesione epatica e di insufficienza epatica segnalati con ulipristal acetato 5 mg è stato necessario un trapianto di fegato.

Il foglio illustrativo è stato modificato di conseguenza.

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono adottare un sistema di gestione del rischio descritto in un piano di gestione del rischio rivisto con le modifiche che seguono.

Il CHMP ha ritenuto che la guida del medico alla prescrizione esistente dovesse essere modificata in modo da riflettere l'indicazione rivista e il fatto che per alcuni casi di lesione epatica e di insufficienza epatica segnalati con ulipristal acetato 5 mg è stato necessario un trapianto di fegato, nonché per evidenziare che la frequenza di insufficienza epatica e i fattori di rischio per le pazienti non sono noti. I medici prescrittori devono inoltre informare le pazienti sui rischi e i benefici delle opzioni terapeutiche disponibili per consentire loro di prendere una decisione consapevole.

Si è anche ritenuto che la scheda di allerta per la paziente esistente dovesse essere modificata per chiarire che in un ristretto numero di casi è stato necessario il trapianto di fegato.

Comunicazione diretta agli operatori sanitari e programma di comunicazione

Il comitato ha adottato la formulazione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per informare gli operatori sanitari dell'esito di questo riesame, compresa l'indicazione limitata per ulipristal acetato, al fine di fornire informazioni di base sul rischio di lesioni epatiche gravi e consigliare di informare le pazienti sui possibili segni e sintomi di lesioni epatiche, nonché sui rischi e benefici di tutte le alternative disponibili per consentire loro di prendere una decisione consapevole. Il comitato ha anche convenuto su un programma di comunicazione.

Motivi del parere del CHMP e delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- il CHMP ha tenuto conto della raccomandazione del PRAC su ulipristal acetato 5 mg e di tutti i dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ulipristal acetato 5 mg;
- il CHMP ha osservato che l'associazione causale tra ulipristal acetato 5 mg e il 5° caso di lesione epatica grave con conseguente trapianto di fegato è stata valutata come probabile/altamente probabile, e ha riconosciuto che non è stato possibile evitare una progressione nello sviluppo di insufficienza epatica con conseguente trapianto di fegato, nonostante siano state seguite le misure di minimizzazione del rischio concordate come risultato del precedente deferimento ai sensi dell'articolo 20;
- il CHMP ha convenuto che il rischio di lesioni epatiche gravi è superiore ai benefici di ulipristal acetato come singolo ciclo di terapia di un trattamento preoperatorio dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva e pertanto questa indicazione deve essere rimossa di concerto con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- il CHMP era tuttavia del parere che il rapporto rischi/benefici di ulipristal acetato nell'indicazione di trattamento intermittente è considerato favorevole esclusivamente in un sottogruppo di donne con sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini che non hanno raggiunto la menopausa e per le quali l'embolizzazione del fibroma uterino e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o sono risultate inefficaci, a condizione che i rischi siano comunicati in modo adeguato alle pazienti e ai medici prescrittori mediante una formulazione nelle informazioni sul prodotto e nel materiale educativo affinché le decisioni sul trattamento siano prese in modo consapevole, oltre alle misure di minimizzazione del rischio già attuate come risultato del precedente riesame.

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg resti favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio di cui sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a base di ulipristal acetato 5 mg.