



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. november 2022
EMA/862470/2022

Uued soovitused hepatorenaalse sündroomi ravis kasutatavate terlipressiini sisaldavate ravimite kohta

29. septembril 2022 soovitas EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee uusi meetmeid, et vähendada hingamispuudulikkuse (rasked hingamisraskused, mis võivad olla eluohtlikud) ja sepsise (veremürgistus ehk bakterid ja toksiinid vereringes, mis põhjustab elundikahjustusi) riski, kui terlipressiini sisaldavaid ravimeid kasutatakse patsientidel, kellel on 1. tüüpi hepatorenaalne sündroom (1. tüüpi HRS) (raske neeruhaigus kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel).

Uued meetmed on muu hulgas see, et ravimiteabesse lisatakse hoiatus, et terlipressiini sisaldavaid ravimeid ei tohi kasutada patsiendid, kellel on kaugelearenenud äge-krooniline maksahaigus (maksahaigus, mis äkki süveneb) või kaugelearenenud neerupuudulikkus. Hingamisprobleemidega patsiendid peavad enne terlipressiini sisaldavate ravimite kasutamist saama oma seisundi ohjamiseks ravi. Ravi ajal ja pärast ravi tuleb patsiente jälgida hingamispuudulikkuse ja infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Lisaks võivad tervishoiutöötajad kaalutleda terlipressiini sisaldavate ravimite manustamist intravenoosse pidevinfusioonina ja alternatiivina boolussüstena (kogu annus korraga), sest see võib vähendada raskete kõrvalnähtude riski.¹

Soovitused järgivad ravimiohutuse riskihindamise komitee olemasolevate andmete läbivaatamist, sealhulgas 1. tüüpi HRS-iga patsiente hõlmanud kliinilise uuringu tulemusi², mis viitasid, et terlipressiini sisaldavate ravimitega ravitud patsientidel esines 90 päeva jooksul pärast esimest annust hingamishäireid ja nendest tingitud surmajuhtumeid tõenäolisemalt kui patsientidel, kes said platseebot (näiv ravim).

Kuigi hingamispuudulikkus on terlipressiini sisaldavate ravimite teadaolev kõrvalnäht, oli uuringus täheldatud hingamispuudulikkuse esinemissagedus suurem (11%), kui oli varem teatatud ravimiteabes. Lisaks teatati uuringus sepsisest 7%-l terlipressiini uuringurühma patsientidest ja mitte ühelgi platseeborühma patsiendil.

Andmed olid piiratud, näiteks erinevustega selles, kuidas kasutati terlipressiini kliinilistes uuringutes ja kliinilises praktikas. Pärast nende piirangute ja muude kättesaadavate andmete läbivaatamist ning konsulteerimist hepatorenaalse sündroomi eksperdirühmaga, järeldas ravimiohutuse riskihindamise

¹ Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983-92. doi:10.1002/hep.28396

² Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2021;384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290



komitee, et on vaja uusi meetmeid tagamaks, et terlipressiini sisaldavate ravimite kasulikkus ületab endiselt riske.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes kiitis need heaks ja võttis vastu seisukoha 10. novembril 2022.

Teave patsientidele

- On teatatud varem teada olnust suuremast hingamispuudulikkuse riskist (rasked hingamisraskused, mis võivad olla eluohtlikud) terlipressiini sisaldavate ravimite kasutamisel 1. tüüpi hepatorenaalse sündroomi (1. tüüpi HRS) raviks (neeruhäired kaugelarenenud maksahaigusega patsientidel). Lisaks on terlipressiini sisaldavate ravimite kasutamisel selle haiguse raviks tuvastatud uus risk – sepsis (veremürgistus ehk bakterid ja toksiinid vereringes, mis põhjustab elundikahjustusi). EMA soovitab seepärast mitut riskivähendusmeetet.
- Terlipressiini sisaldavate ravimite kasutamist 1. tüüpi HRSi raviks tuleb vältida kaugelarenenud neerupuudulikkusega ja kaugelarenenud äge-kroonilise maksahaigusega patsientidel, v.a kui seda peetakse absoluutselt vajalikuks.
- Hingamishäiretega patsiendid peavad saama enne terlipressiini sisaldavate ravimitega ravi alustamist ravi, mis ohjab nende seisundit.
- Patsiente tuleb enne ravi ja ravi ajal jälgida hingamispuudulikkuse ja infektsiooni suhtes, mida tuleb vajaduse korral ravida.
- Muud soovitatavad meetmed on ravimi manustamine pidevinfusioonina kui boolussüste alternatiivina (kogu annus ühe süstena).
- Küsimuste või probleemide korral peavad patsiendid pöörduma oma tervishoiutöötaja poole.

Teave tervishoiutöötajatele

- On teatatud varem teada olnust suuremast hingamispuudulikkuse riskist, kui terlipressiini sisaldavaid ravimeid kasutati 1. tüüpi hepatorenaalse sündroomi (1. tüüpi HRS) raviks. Lisaks on terlipressiini sisaldavate ravimite kasutamisel selle haiguse raviks tuvastatud uus risk – sepsis.
- Terlipressiini sisaldavaid ravimeid tuleb vältida kaugelarenenud neerufunktsiooni häirega patsientidel (seerumi kreatiniin $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) ja äge-kroonilise maksapuudulikkuse 3. astme ja/või lõppstaadiumi maksahaiguse (MELD) mudeli ≥ 39 MELD-skooriga patsientidel, v.a kui kasulikkus ületab riske.
- Hingamisraskuste esmatekke või olemasoleva respiratoorse haiguse süvenemisega patsiendid tuleb enne ravi terlipressiini sisaldavate ravimitega stabiliseerida ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Kui patsientidel tekivad respiratoorsed sümptomid, tuleb kaalutleda inimalbumiini annuse vähendamist, kui asjakohane. Kui sümptomid on rasked või ei taandu, tuleb terlipressiini sisaldavate ravimite kasutamine lõpetada.
- Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni sümptomite suhtes.
- Lisaks võivad tervishoiutöötajad kaalutleda terlipressiini sisaldavate ravimite manustamist intravenoosse pidevinfusioonina boolussüste alternatiivina, sest pidevinfusioon võib vähendada raskete kõrvalnähtude riski võrreldes boolussüstega.

- Tervishoiutöötajate teatis saadetakse õigeaegselt tervishoiutöötajatele, kes määravad, annustavad või manustavad ravimit. Tervishoiutöötajate teatis avaldatakse EMA veebilehe [asjaomases jaotises](#).

Ravimi lisateave

Terlipressiin on vasopressiini analoog. See tähendab, et see toimib sarnaselt loodusliku hormooni vasopressiiniga, ahendades organismis teatud veresooni, eelkõige kõhuõõne elundeid varustavaid veresooni. 1. tüüpi HRS-iga patsientidel laiendab maksapuudulikkusest tingitud suurenenud vererõhk neid veresooni, mis omakorda vähendab neerude verevarustust. Kõhuelundeid verega varustavate veresoonte ahendamine aitab terlipressiinil taastada neerude verevarustust, mis parandab neerutalitlust.

Terlipressiini turustatakse intravenoosse lahuse ja intravenoosse lahuse pulbrina.

Terlipressiini sisaldavaid ravimeid turustatakse enamikus ELi liikmesriikides eri nimetuste all, sh Glypressin, Terlipressin Acetate ja Variquel. Lisaks 1. tüüpi HRSile on need ravimid mitmes ELi liikmesriigis heaks kiidetud ka söögitoru veenilaiendite raviks ning operatsioonidega seotud teatud verejooksuvormide korral.

Menetluse lisateave

Terlipressiini sisaldavate ravimite läbivaatamine algatati Taani taotlusel vastavalt [direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31](#).

Teabe on läbi vaadanud inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas soovitusel. Et kõik terlipressiini sisaldavad ravimid on heaks kiidetud riiklike menetlustega, edastati riskihindamiskomitee soovitusel inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu seisukoha. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ, mis vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis seisukoha vastu konsensuse alusel, rakendavad liikmesriigid selle vahetult.