

**Liite II**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

PRAC:n joulukuussa 2021 päätökseen saattamassa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa (PSUSA), joka koski terlipressiinia sisältäviä lääkevalmisteita (PSUSA/00002905/202104), määriteltiin CONFIRM-tutkimuksesta (Wong et al, 2021) saatuja uusia turvallisuustietoja. Huolimatta tutkimuksessa havaitusta merkittävästi kasvaneesta vaikutuksesta terlipressiiniyryhmässä tapahtuneeseen tyyppin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän (HRS) oireiden lievittymiseen (tehon ensisijainen päätetapahtuma), eloonjäämishyötyä ei havaittu päivänä 90 lumelääkeryhmään verrattuna. Päivään 90 mennessä 101 potilasta (51 prosenttia) oli kuollut terlipressiiniyryhmässä ja 45 potilasta (45 prosenttia) lumelääkeryhmässä. Niistä kuolemista, jotka ilmoitettiin 90 päivän kuluessa, 11 prosenttia terlipressiiniyryhmän potilaista menehtyi hengityselinsairauksiin. Vastaava osuus lumelääkeryhmässä oli 2 prosenttia. Lisäksi hengitysvajaus ja akuuttia hengitysvajaus esiintyi enemmän terlipressiiniyryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (hengitysvajauksen osalta 10 % vs. 3 % ja akuutin hengitysvajauksen osalta 4 % vs. 2 %). Epätasapainoa havaittiin myös sepsiksen ja septisen sokin vakavissa haittatapahtumissa (7 % vs. 0 %).

CONFIRM-tutkimuksen post hoc -analyysi osoitti, että terlipressiiniyryhmän tulos heikkeni lumelääkeryhmään verrattuna niiden potilaiden alaryhmässä, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli lähtötilanteessa yli 5 mg/dl. Siksi oli perusteltua tutkia tarkemmin potilasryhmiä ja riskitekijöitä, jotka liittyvät lisääntyneen hengitysvajauksen ja kuoleman riskiin.

Albumiinin antamista veren normaalin tilavuuden indusoimiseksi ja ylläpitämiseksi samanaikaisesti terlipressiinin kanssa suositellaan kirroosipotilaille, joilla on akuutti munuaisvaurio (AKI), aste >1a, Euroopan maksatutkimusjärjestön (EASL) dekompensoitua kirroosia sairastavien potilaiden hoitoa koskevien ohjeiden (EASL, 2018) mukaisesti. Albumiinia käytettiin näin ollen vakiohoitona CONFIRM-tutkimuksen molemmissa tutkimusryhmissä. CONFIRM-tutkimustulosten perusteella nousi esiin hypoteesi siitä, että havaittu hengityselinten toimintahäiriöiden korkea esiintyvyys voisi johtua albumiinin ja terlipressiinin mahdollisesta farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta. Siksi albumiinin ja terlipressiinin samanaikaisen käytön hyöty-riskisuhde edellytti tarkempaa tutkimista.

EU:n valmistetiedoissa suositellaan terlipressiinin antamista boluksena, ja myös CONFIRM-tutkimuksessa käytettiin bolusannosta. Cavallin et al. katsoivat tutkimuksessa (2016), että jatkuvan terlipressiini-infuusion turvallisuusprofiili on parempi kuin boluksena annetun terlipressiinin, koska näin vältetään terlipressiinin huippupitoisuudet plasmassa ja voidaan siten vähentää vakavia haittatapahtumia, kuten tilavuuden ylikuormitusta ja hengitysvajaus. Tarkempi näytön tutkiminen oli tarpeen sen selvittämiseksi, voitaisiinko terlipressiinin hyöty-riskisuhdetta parantaa HRS:n käyttöaiheessa suositusannostusta muuttamalla.

Edellä mainitun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen yhteydessä PRAC katsoi, että perusteellinen arviointi asianomaisessa menettelyssä on tarpeen terlipressiinin hyöty-riskisuhteen arvioimiseksi HRS:n hoidossa.

Edellä mainittujen huolenaiheiden vuoksi Tanskan lääkevirasto aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 22. joulukuuta 2021 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan, miten edellä mainitut huolenaiheet vaikuttavat terlipressiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan. Tämä menettely rajoittui vain käyttöaiheeseen tyyppin 1 HRS:n hoidossa.

PRAC antoi 29. syyskuuta 2022 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsittelee direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

## Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Terlipressiinin hyöty tyyppin 1 HRS:n hoidossa katsotaan osoitetuksi kliinisistä tutkimuksista ja meta-analyysistä saadun näytön perusteella, joka osoittaa terlipressiinin johdonmukaisesti vähentävän tyyppin 1 HRS -oireyhtymän oireita verrattuna lumelääkkeeseen ja midodriiniin/oktreotidiin. Uudet tiedot CONFIRM-tutkimuksesta tukivat terlipressiinin osoitettua tehoa tyyppin 1 HRS-syndrooman oireiden lievittymisessä. Lisäksi määritettiin muita meta-analyysseja, joissa tehosta saatiin vastaavanlaisia terlipressiinia puoltavia tuloksia. Mallinckrodt-tutkimuksista (OT-0401, REVERSE ja CONFIRM) saadut yhdistetyt tiedot eivät kuitenkaan osoittaneet tilastollisia eroja terlipressiinin ja lumelääkkeen välillä eloonjäämisen osalta missään aikapisteessä ennen 90 päivää. Näin ollen yksittäisessä meta-analyysissä, johon sisältyy CONFIRM-tutkimus, terlipressiinin ja lumelääkkeen välillä ei havaittu eroa eloonjäämisessä. PRAC piti havaintoa huolenaiheena, koska tyyppin 1 HRS-potilaiden kannalta tärkeintä on elinajan pidentäminen, mikä antaa lisäaikaa mahdollisuudelle päästä maksansiirtoon. Eloonjäämistulokseen liittyy kuitenkin jossakin määrin epävarmuutta, koska tuloksissa arvioidusta näytöstä (tutkimukset ja meta-analyysi) on eroja. Tämä johtuu tutkimusten heterogeenisuudesta ja meta-analyysihin sovellettavista erityisistä valintakriteereistä. Jotkin pienimmät satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset osoittavat, että terlipressiiniin liittyy ei-merkitsevä eloonjäämisetu. Suurimmat satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset eivät tue tätä. Kun tuloksia yhdistetään ja painotetaan tutkimusten kokojen mukaan, eloonjäämisetu näyttää häviävän.

Arvioitaessa terlipressiinihoidon heikentyneen tai puuttuvan hoitovasteen riskitekijöitä havaittiin, että terlipressiinin suhteellinen vaikutus HRS-oireyhtymän oireiden lievenemiseen näytti vähenevän, kun sitä annettiin potilaille, joiden sCr-arvo oli lähtötilanteessa yli 5 mg/dl. Lisäksi tutkimusten OT-0401, REVERSE ja CONFIRM yhdistetyistä tiedoista havaittiin, että potilailla, joiden sCr-arvo oli lähtötilanteessa yli 5 mg/dl, kuolemanriski oli 14 päivän kuluttua kaksinkertainen lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Absoluuttisina lukuina ero kuolleisuudessa on 27,2 prosenttia lumelääkkeen hyväksi. Siksi pitkälle edennyttä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joiden kreatiinipitoisuus oli yli 5 mg/dl, eivät hyötäneet terlipressiinihoidosta tutkimuksessa. PRAC käsitteli kynnyksarvon (sCr yli 5 mg/dl) kykyä ennustaa epäsuotuisaa tulosta yksittäiselle potilaalle ja katsoi, että terlipressiinillä hoidetut tyyppin 1 HRS-potilaat ovat kompleksisia ja että heidän ennusteensa riippuu todennäköisesti myös monista muista tärkeistä prognostisista tekijöistä, kuten iästä, kirroosin aiheuttajasta (esim. alkoholi tai muu kuin alkoholi) ja muiden sairauksien samanaikaisesta esiintymisestä. Myös Wongin et al. (2022) tekemän CONFIRM-tutkimuksen post hoc -analyysissä havaittiin tehon heikkenemistä ja kuolleisuuden lisääntymistä potilailla, joilla oli hyvin pitkälle edennyt ACLF:n pisteytyksen mukaan kolmannen asteen maksasairaus. PRAC totesi, että nämä ovat post hoc -analyysseja, joita on tulkittava varoen. Lisäksi todettiin, että hoitopäätökset yksittäisissä tyyppin 1 HRS-tapauksissa on jätettävä lääkärin harkinnan varaan, koska näitä potilaita hoidetaan heidän yksilöllisen tilanteensa mukaisesti asiantuntijaympäristössä. Tätä tukivat PRAC:n menettelyn aikana kuulemat asiantuntijat. Yhdenmukaisesti havaintojen ja käydyn keskustelun kanssa PRAC katsoi, että arvioidut tiedot herättävät huolta terlipressiinihoidon hyödyistä ja riskeistä tietyissä potilasryhmissä. Siksi PRAC katsoi, että valmistetietoihin (valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2 ja 4.4 sekä vastaaviin pakkausselosteen kohtiin) on lisättävä varoituslauseke, jotta vältettäisiin terlipressiinihoito potilailla, joilla lähtötason sCr-pitoisuus on yli 5 mg/dl ja/tai ACLF-aste 3.

Arvioidut turvallisuustiedot osoittivat, että CONFIRM-tutkimuksessa kuolleisuus päivään 90 asti oli terlipressiiniryhmässä suurempaa kuin lumeryhmässä. CONFIRM-tutkimuksessa terlipressiiniryhmästä saatiin suurempi prosenttiosuus ilmoituksia hengitysvajaukseen, sepsikseen ja septiseen sokkiin liittyvistä kuolemantapauksista. Yhdistettyjen tutkimustietojen analyyseista tuli esiin vastaavanlaisia havaintoja. Yleisimmät terlipressiiniryhmästä ilmoitetut hengitysteiden haittatapahtumat olivat hengitysvajaus, dyspnea, keuhkoödeema ja keuhkopussin nestekertymä. Näistä haittatapahtumista ilmoitettiin enemmän terlipressiiniryhmässä kuin lumelääkeri-ryhmässä. Kolmesta tutkimuksesta

koottujen tietojen perusteella PRAC katsoi, että hengitysvajauksen ja siihen liittyvien haittatapahtumien esiintyvyys terlipressiiniryhmässä oli huomattavasti korkeampaa kuin tämänhetkisen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 arvioitu esiintyvyys. Siinä esimerkiksi hengitysvajauksen esiintymistiheys ilmoitetaan tällä hetkellä tuntemattomaksi. Siksi PRAC katsoi, että valmistetiedoissa tiedot haittavaikutusten ”hengitysvajaus”, ”keuhkoödeema”, ”hengitysvaikeus” ja ”hengenahdistus” esiintyvyydestä on päivitettävä. Näiden haittavaikutusten esiintyvyydestä käytiin keskustelua. Asiantuntijat katsoivat, että nestekuormituksen seuranta on perusteltua hoitoyksiköiden käytäntöjen mukaisesti albumiini- ja diureettihoitoa mukauttamalla. Selkeästi määriteltyä käytäntöä tai työkalua tähän ei kuitenkaan voitu määrittää. Valmistetiedoista on käytävä ilmi, että lääkettä määrääville lääkäreille ja potilaille annetaan tietoa huomioon otettavista säännöllisen seurannan vaatimuksista (verenpaine, syke, happisaturaatio, seerumin natrium- ja kaliumpitoisuus sekä nestetasapaino) hoidon aikana sekä sydän- ja verisuonitautia tai keuhkosairauksia sairastavien potilaiden erityisestä hoidon tarpeesta. Ohjeisiin on myös lisättävä, ettei terlipressiinihoitoa saa aloittaa potilailla, joilla ilmenee uusia hengitysvaikeuksien oireita tai hengitykseen liittyvän sairauden pahenemista, ja että hoito on lopetettava, jos hengitysvajauksen oireet ovat vakavia tai eivät häviä (valmisteyhteenvedon kohta 4.4 ja asiaankuuluva pakkausselosteen kohta (kohdat)).

Lisäksi arvioitiin hengitystietapahtumien kehittymisen riskitekijöitä. CONFIRM-tutkimuksen post hoc -alaryhmäanalyysin mukaan potilasryhmä, jolla oli vaikea maksan vajaatoiminta (erityisesti potilaat, joiden ACLF-arvo oli 3 ja tai MELD-pistemäärä  $\geq 39$ ), erosi eniten riskiltään saada hengitysvajaus ja nestekuormittumiseen liittyviä vakavia haittatapahtumia terlipressiinihoidossa lumelääkehoitoon verrattuna. Mekanismi vaikean maksan vajaatoiminnan ja terlipressiinistä johtuvan lisääntyneen hengityshäiriöille altistumisen välillä ei ole tällä hetkellä selkeä, ja siihen voi vaikuttaa muita tekijöitä. PRAC totesi, että näitä post hoc -analyysieja on tulkittava varoen. Näissä potilasalaryhmissä heikentyneestä hyödystä saatuja päätelmiä vastaavasti pantiin lisäksi merkille, että hoitopäätökset yksittäisissä tyyppin 1 HRS -tapauksissa on jätettävä lääkärin harkinnan varaan, koska näitä potilaita hoidetaan heidän yksilöllisen tilanteensa mukaisesti asiantuntijaympäristössä. Tätä tukivat PRAC:n menettelyn aikana kuulemat asiantuntijat. Yhdenmukaisesti havaintojen ja käydyn keskustelun kanssa PRAC katsoi, että arvioidut tiedot antavat aiheutta huoleen terlipressiinihoitoon liittyvästä riskistä tietyissä tyyppin 1 HRS:ää sairastavien potilaiden ryhmissä. Siksi PRAC katsoi, että valmistetietoihin on hyvä lisätä varoitus, joka koskee yhteyttä ACLF:n asteen 3 ja/tai MELD-arvon  $\geq 39$  sekä hengitysvajauksen kehittymisen ja siten kuolleisuuden kasvun välillä (valmisteyhteenvedon kohta 4.4 ja asiaankuuluvat pakkausselosteen kohdat).

Keskustelua käytiin myös albumiinin vaikutuksesta terlipressiinin ja hengitysvajauksen yhteydessä. Potilailla, joilla on suuri seerumin albumiinipitoisuus, oletetaan olevan suurempi hengitysvajauksen riski terlipressiinihoidon yhteydessä. CONFIRM-tutkimuksessa albumiinia käytettiin aikaisemmin suurempina annoksina kuin EASL-ohjeissa suositellaan, kuten arvioinnissa kuullut asiantuntijat mainitsivat. Tällä on voinut olla vaikutusta edellä mainittuihin havaintoihin turvallisuudesta. PRAC katsoi, ettei albumiinin samanaikainen käyttö vaadi toimenpiteitä, koska käytäntö Yhdysvalloissa ja EU:ssa eroaa toisistaan, albumiini on osa vakiohoitoa ja terlipressiinin teho riippuu albumiini-infuusiosta. Varovaisuuden takia on kuitenkin tärkeää muuttaa terlipressiiniainvalmisteiden valmistetietoja, kun terlipressiiniä annetaan yhdessä ihmisen albumiinin kanssa, ja harkita ihmisen albumiinin annostuksen pienentämistä, jos ilmenee merkkejä tai oireita hengitysvajauksesta tai nestekuormituksesta (valmisteyhteenvedon kohta 4.4 ja vastaavat pakkausselosteen kohdat).

Ottaen huomioon epätasapainon sepsiksen ja septisen sokin esiintyvyydessä terlipressiini- ja lumelääkeryhmän välillä kaikissa kolmessa tutkimuksessa ja sen, että CONFIRM-tutkimuksessa havaittu 7 prosentin riskiero (95 %:n luottamusväli = 3,5; 10,5) on tilastollisesti merkitsevä ja että sepsis / septinen sokki on vakava tapahtuma ja mahdollisesti kuolemaan johtava komplikaatio näillä potilailla (CONFIRM-tutkimuksessa 60 % sepsispotilaista kuoli), PRAC katsoi sepsiksen / septisen sokin

olevan merkittävä tunnistettu terlipressiinin riski, joka on lisättävä haittavaikutuksena valmistetietoihin ja haittatapahtumia koskevaan varoitukseen, joka annetaan lääkettä määrääville lääkäreille ja potilaille. Lisäksi valmistetietoihin on sisällyttävä ohjeet infekioon viittaavien oireiden päivittäistä seuranta varten (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8 sekä pakkausselosteen vastaavat kohdat).

PRAC tarkasteli näyttöä vaihtoehtoisesta antotavasta jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona. Myyntiluvan haltijat toimittivat tietoja useista kirjallisuudessa julkaistuista tutkimuksista<sup>1</sup>, joissa tarkasteltiin terlipressiinin tehoa, kun sitä annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon tyyppin 1 HRS:ssa eri tilanteissa. PRAC totesi, että jatkuvan infuusion turvallisuudesta ja tehosta on vähän tietoa erityisesti tutkimuksista, joissa jatkuvaa infuusiota verrataan bolusinjektioon. Arvioitujen kirjallisuustutkimusten ja etenkin laajimman tutkimuksen (Cavallin, 2016) perusteella kuitenkin todettiin, että terlipressiini jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona antaa hoitovasteen, joka on verrattavissa terlipressiiniin laskimonsisäisenä boluksena, mutta jonka yhteydessä haittatapahtumien määrä on alhaisempi. Kliinisissä tutkimuksissa aloitusannos oli 2 mg vuorokaudessa. Jos hoitovastetta ei havaittu, annosta voitiin suurentaa enintään 12 mg:aan vuorokaudessa. Näillä annostuksilla hoitoon liittyvien haittatapahtumien määrä oli edelleen alhainen. Lisäksi terlipressiinin kokonaispitoisuus veressä oli pienempi laskimonsisäisen infuusion jälkeen bolukseen verrattuna. PRAC totesi, että tutkimusten myönteisten tulosten seurauksena jatkuva infuusio on lisätty kliinisen hoidon ohjeisiin (EASL, 2018) ja kliiniseen käytäntöön. On syytä huomata, että näitä tuloksia tukee myös kliininen asiantuntemus, josta ad hoc -asiantuntijaryhmä on antanut tietoja. Ad hoc -asiantuntijaryhmä kertoi sen kliinisen kokemuksen tukevan jatkuvan laskimoon annettavan infuusion nykyisiä annossuosituksia, jotka sisältyvät kliinisen hoidon ohjeisiin (EASL 2018), sekä kahden kansallisen valmisteyhteenvedon päivitystä jatkuvasta infuusiosta (käytössä jo Italiassa ja Itävallassa) bolusinfuusion vaihtoehtona.

Edellä kuvatun näytön rajoituksista huolimatta PRAC katsoi, että jatkuva laskimoon annettava terlipressiini parantaa yleistä turvallisuusprofiilia kliinisesti merkitsevästi, vaikka sen ei katsota vaikuttavan tehoon. Pienempi päivittäinen terlipressiiniannos yhdistettynä jatkuvan infuusion vakaampiin plasmapitoisuuksiin voi parantaa turvallisuusprofiilia ja hoitovaste pysyy samana. PRAC katsoi, että hoitoon liittyvien vakavien haittatapahtumien havaittu väheneminen (Cavallinin määrittelyn mukaisesti, 2016 ) jatkuvan infuusion yhteydessä voitaisiin ekstrapoloida turvallisuuden arvioinnissa koskemaan erityisesti hengityshäiriöiden ja sepsiksen vakavia haittavaikutuksia. On kuitenkin epävarmaa, voiko tämä antotapa vähentää hengitysvajauksen ja sepsiksen riskiä bolusinjektioon verrattuna. Arvioitujen tietojen perusteella PRAC katsoo, että valmistetietoja on päivitettävä ja niissä on suositeltava jatkuvaa infuusiota vaihtoehtona bolukselle. Lisäksi valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 on tarpeen antaa selkeät annostussuosituksset lääkitysvirheiden välttämiseksi.

Myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettusta tiedotteesta ja viestintäsuunnitelmasta sovittiin, jotta asianomaisille terveydenhuollon ammattilaisille voidaan tiedottaa uusista suosituksista ja riskinminimointitoimista, joista on sovittu edellä kuvatulla tavalla.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoo, että tyyppin 1 HRS:n hoitoon tarkoitettujen terlipressiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

---

<sup>1</sup> Halimi, 2002; Angeli, 2006; Angeli, 2008; Gerbes, 2009; Cavallin, 2015; Cavallin, 2016; Arora, 2020; Kulkarni, 2022.

## PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) tarkasteli lääkevalvontatietojen arvioinnin perusteella direktiivin 2001/83/EC 31 artiklan mukaisessa menettelyssä tyyppin 1 HRS:n hoitoon tarkoitettuja terlipressiinia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki tiedot, myös CONFIRM-tutkimuksen kliiniset tiedot, kolmen tutkimuksen yhdistetyt tiedot (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) ja myyntiluvan haltijan (haltijoiden) kirjallisesti toimittamat tiedot. PRAC otti huomioon myös ad hoc -asiantuntijaryhmän kuulemisen tulokset.
- PRAC katsoi saatavana olleiden tehoa koskevien tietojen (mukaan lukien alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot) perusteella, että näyttö ei tuo esiin vakavia epäilyksiä osoitettua tehoa koskevasta tuloksesta, joka koskee tyyppin 1 HRS:n oireiden lievenemistä. Eloonjäämishyöty jää kuitenkin epävarmaksi.
- PRAC totesi myös, että terlipressiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön tyyppin 1 HRS:n hoidossa liittyy suurentunut hengitysvajauksen ja sepsiksen / septisen sokin riski. PRAC pani merkille albumiinin ja terlipressiinin samanaikaiseen käyttöön mahdollisesti liittyvän additiivisen vaikutuksen, koska albumiiniin itsessään liittyy tilavuuden ylikuormituksen ja hengitysvajauksen riski, ja CONFIRM-tutkimuksessa käytettiin EU:n kliinisiin hoito-ohjeisiin verrattuna kaiken kaikkiaan suurempia albumiiniannoksia.
- PRAC suositteli valmistetietojen päivittämistä siten, että niissä otetaan huomioon nykyiset kliiniset tiedot terlipressiinin turvallisuudesta tyyppin 1 HRS:n hoidossa sekä varoitukset ja varotoimet, jotka koskevat hengitysvajauksia ja sepsistä /septistä sokkia. PRAC suositteli myös, että valmistetietoihin lisätään varoitus varovaisesta albumiinin käytöstä, kun sitä annetaan yhdessä terlipressiinin kanssa.
- PRAC katsoi, että arvioidut tiedot herättävät huolta terlipressiinihoidon hyödyistä ja riskeistä tietyissä potilasryhmissä eli potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen sCR-arvo on yli 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) ja vaikea maksasairaus (ACLF-aste on 3 ja/tai MELD-pistemäärä  $\geq 39$ ), koska terlipressiinin käyttöön näissä potilasryhmissä liittyy suurentunut kuolleisuuden, tehon heikkenemisen ja haittatapahtumien, kuten hengitysvajauksen, riski (erityisesti potilailla, joiden ACLF-aste on 3 ja/tai MELD-pistemäärä  $\geq 39$ ). Siksi PRAC katsoi, että valmistetietoja on päivitettävä sen osoittamiseksi, että terlipressiinin käyttöä on vältettävä tyyppin 1 HRS:n hoidossa potilailla, joiden lähtötason sCR on yli 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl) tai ACLF-aste 3 ja/tai MELD-pistemäärä  $\geq 39$ , elleivät terveydenhuollon ammattilaiset katso, että terlipressiinihoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat yksittäisellä potilaalla.
- PRAC arvioi lisänäyttöä, joka koski terlipressiinin antamista jatkuvana laskimoon annettuna infuusiona vaihtoehtona hyväksytylle antotavalle (bolusinjektio). PRAC totesi, että vaikka saatavilla oleva näyttö on vähäistä, se kuitenkin viittaa siihen, että jatkuva infuusio parantaa terlipressiinin yleistä turvallisuusprofiilia siinä määrin, että hoito on kliinisesti merkitsevää, ja sen teho säilyy. Siksi PRAC suositteli riskinpienentämistoimena, että valmistetietoihin lisätään jatkuva laskimonsisäinen infuusio vaihtoehtoisena antotapana.
- PRAC sopi myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun tiedotteen ja viestintäsuunnitelman toimittamisesta, jotta tuotaisiin korostetusti esiin valmistetietoihin lisättävät uudet tiedot ja tunnistettuja riskejä koskevat varoitukset

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoo, että tyyppin 1 HRS:n hoitoon tarkoitettujen terlipressiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on pysyvä suotuisana, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että tyyppin 1 HRS:n hoitoon tarkoitettujen terlipressiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

### **CMDh:n lausunto**

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

### ***Päätelmät***

CMDh katsoo, että tyyppin 1 HRS:n hoitoon tarkoitettujen terlipressiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen CMDh suosittelee, että tyyppin 1 HRS:n hoitoon tarkoitettujen terlipressiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.