



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. marraskuuta 2022  
EMA/862470/2022

## Uudet suositukset terlipressiiniä sisältäville lääkkeille hepatorenaalisen oireyhtymän hoidossa

Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) suosittelee 29. syyskuuta 2022 uusia toimia, joilla vähennetään hengitysvajauksen (vakavat hengitysvaikeudet, jotka voivat olla hengenvaarallisia) ja sepsiksen (bakteerien ja niiden toksiinien esiintyminen veressä, mikä johtaa elinvaurioon) riskiä, kun terlipressiiniä sisältäviä lääkkeitä annetaan potilaille, joilla on tyyppin 1 hepatorenaalinen oireyhtymä (tyypin 1 HRS eli vakavat munuaisongelmat potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus).

Uusiin toimiin kuuluu sellaisen varoituksen lisääminen valmistetietoihin, jonka avulla vältetään terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käyttö potilailla, joilla on pitkälle edennyt akuutti krooninen maksasairaus (äkillisesti paheneva maksasairaus) tai edennyt munuaisten vajaatoiminta. Jos potilailla on hengitysvaikeuksia, niihin annetaan hoitoa potilaan tilan vakauttamiseksi ennen terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käytön aloittamista. Terlipressiinihoidon aikana ja sen jälkeen potilaita on seurattava hengitysvajauksen ja infektion merkkien ja oireiden varalta.

Lisäksi terveydenhuollon ammattilaiset voivat harkita terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden antamista jatkuvana infuusiona (tiputuksena) laskimoon vaihtoehtona bolusinjektiona annettavalle annokselle (kerta-annoksena pistettävä täysi annos), koska infuusio voi vähentää vakavien haittavaikutusten riskiä.<sup>1</sup>

Suositukset perustuvat PRAC:n saatavilla olevien tietojen pohjalta tekemään arviointiin. Arvioinnissa tarkasteltiin myös tuloksia kliinisestä tutkimuksesta<sup>2</sup>, johon osallistui tyyppin 1 HRS:ää sairastavia potilaita. Tutkimuksen mukaan terlipressiiniä sisältävillä lääkkeillä hoidetuilla potilailla esiintyi 90 päivän sisällä ensimmäisen annoksen jälkeen todennäköisemmin hengityselinten ongelmia ja kuolemantapauksia kuin niillä, jotka saivat lumelääkettä.

Vaikka hengitysvajaus on terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden tunnettu haittavaikutus, tutkimuksessa havaittu hengitysvajauksen esiintyvyys oli suurempi (11 %) kuin valmistetiedoissa aiemmin ilmoitettu. Lisäksi tutkimuksessa todettiin sepsis 7 prosentilla terlipressiiniiryhmän potilaista, kun taas lumelääkeryhmässä tapauksia ei ollut yhtäkään.

<sup>1</sup> Cavallin M., Piano S., Romano A. ym. 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

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



Tiedoissa oli rajoituksia, kuten eroja terlipressiinin käytössä kliinisissä tutkimuksissa verrattuna kliiniseen käytäntöön. Tarkasteltuaan näitä rajoituksia yhdessä muiden saatavilla olevien tietojen kanssa ja kuultuaan terveydenhuollon ammattilaisista koostuvaa asiantuntijaryhmää, jolla on asiantuntemusta hepatorenaalisesta oireyhtymästä, PRAC katsoi, että tarvitaan uusia toimenpiteitä sen varmistamiseksi, että terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat.

PRAC:n suositukset lähetettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh, ihmisille tarkoitetut lääkevalmisteet), joka hyväksyi ne ja antoi lausuntonsa 10. marraskuuta 2022.

### **Tietoa potilaille**

- Terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käytöstä tyyppin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän (tyypin 1 HRS, munuaisongelmat pitkälle edennyt maksasairaus sairastavilla potilailla) hoidossa on ilmoitettu aiheutuvan aiemmin tunnettua suurempi hengitysvajauksen riski (vakava hengitysvaikeus, joka voi olla hengenvaarallinen). Lisäksi on todettu uusi sepsistä koskeva riski (elinvaurioita aiheuttavien bakteerien ja niiden toksiinien esiintyminen verenkierrossa), kun terlipressiiniä sisältäviä lääkkeitä käytetään tämän sairauden hoitoon. Siksi Euroopan lääkevirasto suosittelee useita toimenpiteitä näiden riskien vähentämiseksi.
- Terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käyttöä tyyppin 1 HRS:n hoitoon on vältettävä potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta tai pitkälle edennyt akuutti krooninen maksasairaus, ellei käyttöä pidetä ehdottoman välttämättömänä.
- Jos potilailla on hengitysvaikeuksia, niihin annetaan hoitoa potilaan tilan vakauttamiseksi ennen terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käytön aloittamista.
- Potilaita on seurattava hengitysvajauksen ja infektion varalta ennen terlipressiinihoitoa ja sen aikana ja hoidettava asianmukaisesti.
- Muita suositeltuja toimenpiteitä ovat lääkkeen antaminen jatkuvana infusiona bolusinjektion (kerta-annos) sijaan.
- Jos potilailla on kysyttävää, heidän tulee ottaa yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

### **Tietoja terveydenhuollon ammattilaisille**

- Terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä tyyppin 1 hepatorenaalisen oireyhtymän (tyypin 1 HRS) hoidossa on ilmoitettu aiemmin tunnettua suuremmasta hengitysvajauksen riskistä. Lisäksi on todettu uusi sepsistä koskeva riski, joka aiheutuu terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käytöstä tämän sairauden hoidossa.
- Terlipressiiniä sisältäviä lääkkeitä on vältettävä potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini seerumissa  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)), ja potilailla, joilla on akuutti krooninen maksan vajaatoiminta, luokka 3 ja/tai loppuvaiheen maksasairaus (MELD), jonka MELD-pisteitys on  $\geq 39$ , ellei hyöty ole riskejä suurempi.
- Potilaiden, joilla on ilmennyt uusia hengitysvaikeuksia tai joiden hengitystiesairaus on pahentunut, tilan tulee olla vakaa ennen terlipressiiniä sisältävillä lääkkeillä annettavaa hoitoa ja heitä on seurattava tiiviisti hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy hengitystieoireita, on tarvittaessa harkittava ihmisperäisen albumiinin annoksen pienentämistä. Jos oireet ovat vaikeita tai eivät häviä, terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden käyttö on lopetettava.
- Potilaita on seurattava tiiviisti infektion oireiden varalta.

- Lisäksi terveydenhuollon ammattilaiset voivat harkita terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden antamista jatkuvana infusiona laskimoon bolusinjektion sijaan, koska jatkuva infuusio voi vähentää vaikeiden haittavaikutusten riskiä bolusinjektioon verrattuna.
- Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu tiedote (DHPC) lähetetään myöhemmin niille ammattilaisille, jotka määräävät, jakavat tai antavat lääkettä. Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu tiedote julkaistaan myös Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla [asiaa koskevassa osiossa](#).

---

## Lisätietoa lääkevalmisteesta

Terlipressiini on vasopressiinianalogi. Tämä tarkoittaa sitä, että se vaikuttaa samalla tavalla kuin luonnollinen vasopressiinihormoni ja aiheuttaa tiettyjen verisuonten supistumista elimistössä, etenkin niiden, jotka toimittavat verta vatsan alueen elimiin. Tyypin 1 HRS:ää sairastavilla potilailla maksan vajaatoiminnan vuoksi kohonnut verenpaine maksassa johtaa näiden verisuonten laajenemiseen ja veren kulkeutuminen munuaisiin heikkenee. Kaventamalla vatsan alueen elimiin verta kuljettavia verisuonia terlipressiini auttaa parantamaan veren virtausta munuaisiin ja siten parantamaan munuaisten toimintaa.

Terlipressiiniä on saatavana liuoksena ja kuiva-aineena liuosta varten. Kumpikin valmiste on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

Terlipressiiniä sisältäviä lääkkeitä on saatavana useimmissa EU:n jäsenvaltioissa eri kauppanimillä, mukaan lukien Glypressin, Terlipressin Acetate ja Variquel. Tyypin 1 HRS:n käyttöaiheen myyntiluvan lisäksi niitä on hyväksytty useissa EU:n jäsenvaltioissa myös ruokatorven laajentuneiden suonten verenvuodon ja tiettyjen leikkauksiin liittyvien verenvuodon tyyppien hoitoon.

## Lisätietoa menettelystä

Terlipressiiniä sisältävien lääkkeiden arviointi aloitettiin Tanskan pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan](#) nojalla.

Arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia. Koska kaikki terlipressiiniä sisältävät lääkkeet on hyväksytty kansallisesti, PRAC:n suositukset toimitettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh), joka antoi asiasta lausunnon. CMDh on elin, joka edustaa EU:n jäsenvaltioita sekä Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Sen tehtävänä on varmistaa yhdenmukaiset turvallisuusstandardit lääkevalmisteille, jotka on hyväksytty kansallisilla menettelyillä EU:ssa.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin yksimielisesti, jäsenvaltiot panevat sen suoraan täytäntöön.