

# 2016. aastal Euroopa Liidus müügiloa saanud uued ravimid

Jana Lass<sup>1</sup>

2016. aastal anti Euroopa Liidus müügiluba 37 ravimpreparaadile, mis sisaldasid kas varem registreerimata toimeainet või toimeainete kombinatsiooni. Kõige rohkem registreeriti ravimeid onkoloogiliste näidustuste raviks (n = 15) ning nende kohta on kavas avaldada eraldi artikkel. Pahaloomuliste kasvajatega levimuselt niisama oluliste südame-veresoonkonna haiguste raviks ei saanud eelmisel aastal aga müügiluba ükski uus ravim. Kolm ravimit registreeriti veterinaarmeditsiinis kasutamiseks. Järgnevalt on välja toodud mõned huvitavamad uued ravimid, toetudes ravimi omaduste kokkuvõtete teabele.

## SEDEKULGLA FUNKTSIOONE JA AINEVAHETUST MÕJUTAVAD RAVIMID

Obetikoolhapet sisaldav tablett (Ocaliva, Intercept Pharma Ltd) on koos ursodeoksükoolhappega näidustatud primaarse biliaarse kolangiidi (primaarne biliaarne tsirroos) raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus ursodeoksükoolhappele ei ole piisav, või monoterapiana täiskasvanutele, kes ei talu ursodeoksükoolhapet.

Obetikoolhape on farnesoid X retseptori (FXR) agonist. FXR on maksas ja sooles ekspresseeritud nukleaarretseptor, sapphappe, põletikuliste, fibrootiliste ja metaboolsete radade oluline regulaator.

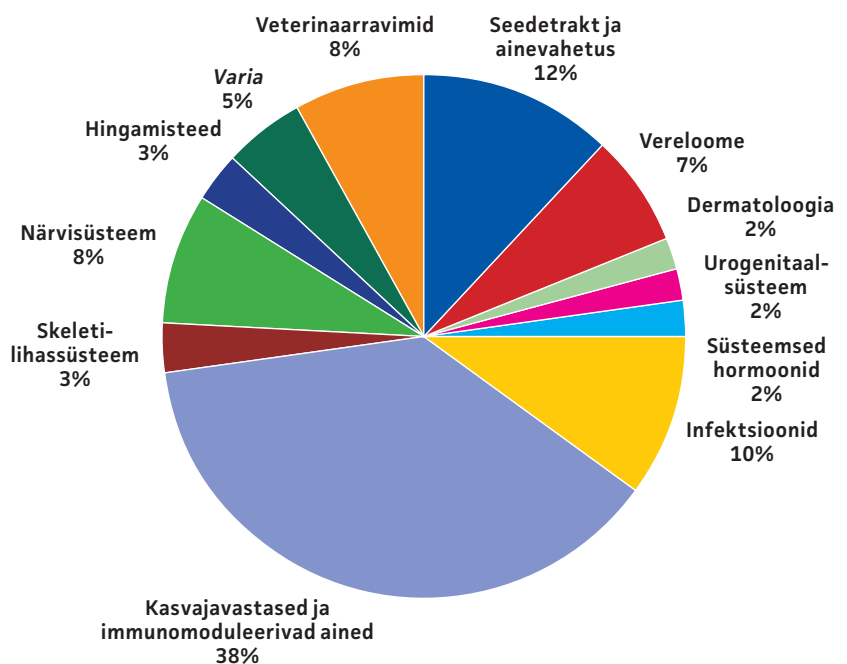
Ravimi toimet hinnati alkaalse fosfaasi ja kogu bilirubiini sisalduse muutuse järgi ravieelsega võrreldes. 12 ravikuu järel oli ravile reageerinuid ligi 50%.

Kõrvaltoimetest on sagedamini kirjeldatud transaminaaside aktiivsuse tõusu. Samuti on täheldatud maksafunktsiooni dekompensatsiooni kliinilisi nähte ja sümptomeid. Tugev sügelus esines 19–23%-l uue ravimi erinevaid annuseid saanud patsientidest ja 7%-l platseeborühmade patsientidest.

Glükopürrooniumbromiidi suukaudne lahus (Sialanar, Proveca Ltd) on näidustatud raske sialorröa (krooniline patoloogiline süljevoolus) sümptomaatiliseks raviks krooniliste neuroloogiliste häiretega 3aastastel

ja vanematel lastel ning noorukitel. Ravim on näidustatud ainult lastel kasutamiseks, kasutamise kohta patoloogilise süljevoolusega täiskasvanutel on kliinilistest uuringutest pärit tõendeid väga vähe. Ravimi toimet hinnati kuni 8 nädalat kestnud uuringuis süljevooluse hindamise skaala muutuse alusel. Glükopürroonium on antikolinergilise toimega ja kõrvaltoimed esinevad sageli. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga: suukuivus, kõhukinnisus, kõhulahtisus ja oksendamine esinesid enam kui 15%-l patsientidest.

Eluksadoliini (Truberzi, Allergan Pharmaceuticals International Ltd) tabletid on näidustatud täiskasvanutele kõhulahtisusega



Joonis. 2016. aastal Euroopa Liidus müügiloa saanud ravimite jaotus.

<sup>1</sup> TÕ Kliinikumi apteek, TÕ bio- ja siirdemeditsiini instituut

Võtmesõnad: ravimid, Euroopa Liit, ravimi müügiluba

kulgeva soole ärritussündroomi raviks.

Eluksadoliin on paikse toimega ühtaegu opioidi müü- ja kaparetseptori agonist ja opioidi deltareseptori antagonist. Ravimi biosaadavus on piiratud ja selle farmakodünaamiline aktiivsus põhineb valdavalt paiksel toimel seedetraktis.

Ravimi toimet hinnati kuni 52nädalastes uuringutes patsientide elektrooniliste sümptomipäevikute alusel, ravivastus oli platseeboga võrreldes mõõdukas.

Sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kõhukinnisus, iiveldus ja kõhuvalu, harvade raskete kõrvaltoimetena võivad tekkida ka pankreatiit ja Oddi sfinkteri spasm.

Eluksadoliini ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ravimi kasutamist sellel rühmal ei ole uuritud.

## VERI- JA VERELOOMEELUNDID

Seleksipaagi (Uptravi, Actelion Registration Ltd) tabletid on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) pikaajaliseks raviks WHO II-III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel kas kombineeritud ravina neil, kelle haiguse kontrolli all hoidmiseks ei piisa endoteeliinireseptori antagonistist ja/või 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE-5) inhibiitorist, või ainsa ravimina patsientidel, kellele need ravimid ei sobi.

Efektiivsust on seleksipaag näidanud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni puhul, mis hõlmas idiopaatilist ja pärilikku pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni, sidekoehaigustega seotud pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni ja lihtsate korrigeeritud kaasasündinud südameriketega kaasnevad pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni. Toimet hinnati liittulemusnäitaja alusel, mis hõlmas suremust, haiglaravi PAH tõttu või haiguse kliiniliselt olulist süvenemist. Ravimiga saavutati selle tulemusnäitaja absoluutse riski 16,5% vähenemine 64–71 nädala pikkuse mediaanjälgimisaja jooksul.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, lõualuvalu, lihasevalu, jäsemevalu, liigesevalu ja naha õhetus. Need reaktsioonid esinevad sagedamini annuse kohandamise ajal. Enamik neist reaktsioonidest on kerge kuni mõõduka raskusega.

**Raud(III)maltooli (Feracru, Shield TX Ltd)** kapslid on näidustatud rauavaegusaneemia raviks põletikulise soolehaigusega täiskasvanud patsientidel.

Feracru sisaldab rauda stabiilse raud(III)-na kompleksis trimaltooligandiga. Kompleksi eesmärk on tagada kontrollitud viisil organismi jaoks kasutatav raud, mis imendub läbi sooleseina ning seondub rauda transportivate ja säilitavate valkudega (vastavalt transferriin ja ferriitiin). Kompleks laguneb raua imendumisel seedetraktist ja kompleksi ise ei jõua süsteemsesse vereringesse.

Feracru kapsleid tuleb võtta tervelt tühja kõhuga koos poole klaasi veega, sest raua imendumine väheneb, kui Feracru võetakse koos toiduga.

Ravimi toimet hinnati 12nädalases platseebovõrdlusega kliinilises uuringus, mille osalejatest ligi 2/3 olid lõpetanud mõne teise rauapreparaadi kasutamise kõrvaltoimete tõttu. Tulemusnäitajaks oli hemoglobiini kontsentratsiooni muutus ravigeelsega võrreldes. Ohutust hinnati 52 nädala jooksul pärast platseebovõrdluse lõppu.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid sarnaselt teiste suukaudsete rauapreparaatidega seedetrakti sümptomid: kõhuvalu 8%-l, kõhupuhitus 4%-l, kõhukinnisus 4%-l, ebamugavustunne kõhus 2%-l ja kõhulahtisus 3%-l patsientidest.

## DERMATOLOOGILISED RAVIMID

**Kasetohuekstrakti** sisaldav geel (**Episalvan, Birken AG**) on näidustatud pindmiste haavade raviks täiskasvanutel. Toimeaine betuliini

täpne toimemehhanism inimese haava paranemisele ei ole teada.

Geeliga on tehtud kolm juhulikustatud III faasi pimeuuringut: kahes neist hinnati osalise nahasiiriku doonorhaavakohti (osales 219 patsienti) ja ühes 2.a astme põletushaavu (osales 57 patsienti). Iga patsiendi sihthaava piirkond jagati kaheks ligikaudu sama suurusega ravipiirkonnaks; haava kahe poole ravi määrati juhulikustamise teel. Osalise nahasiiriku doonori haavakohtade uuringutes kasutati haava ühel poolel Episalvani koos haavasiidemega ja teisel poolel samasugust mittekleepuvat haavasidet. 2.a astme põletuste uuringus kasutati võrdlusravimina oktenidiini sisaldavat antiseptilist haavageeli ja kreemiga immutatud marlisidet. Kaheosalise nahasiiriku haavade uuringu esmane tulemusnäitaja fotode pimemeetodil hindamiste alusel oli erinevus haava sulgumise (epitelisatsioon vähemalt 95%) ajas. Mediaanaeg haava paranemiseni oli 14 päeva. Episalvaniga ravitud haavapooled paranesid veidi kiiremini kui standardraviga ravitud pooled (esmise tulemusnäitaja puhul keskmiselt 1,1 päeva,  $p < 0,0001$ ).

## SÜSTEEMSED HORMOONPREPARAADID

**Etelkaltsetiidi (Parsabiv, Amgen Europe B.V.)** süstelahus on näidustatud sekundaarse hüperparatüreoosi raviks kroonilise neerupuudulikkusega, hemodialüüsravi saavatel täiskasvanud patsientidel

Võrdlusuuringus teise analoogse toimega ravimi tsinakaltseediga oli etelkaltsetiid samaväärne uuringu esmise tulemusnäitaja osas (patsientide osakaal, kellele saavutati paratüreooidhormooni (PTH) lähteväärtuse keskmine vähenemine üle 30% efektiivsuse hindamise perioodil) ning tsinakaltseedist parem teiseste tulemusnäitajate osas (patsientide osakaal, kellele saavutati PTH lähteväärtuse keskmine vähenemine üle 50% ja üle 30% efektiivsuse hindamise perioodil ning iivelduse ja oksendamise päevade kesk-

mine arv nädalas esimese 8 nädala jooksul).

### INFEKTSIOONIVASTASED AINED SÜSTEEMSEKS KASUTAMISEKS

Tseftasidiimi ja avibaktaami infusioonilahuse kontsentraadi pulber (**Zavicefta, AstraZeneca AB**) on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel: tüsistunud kõhuõõneinfektsioonid; tüsistunud kuseteedeinfektsioonid, sh põelonefriit; haiglatekkene kopsupõletik, sh ventilaatorpneumoonia. Lisaks on ravim näidustatud aeroobsetest gramnegatiivsetest patogeenidest põhjustatud infektsioonide raviks täiskasvanutel, kui muud ravivõimalused on piiratud.

Tseftasidiim on laialt kasutatav kolmanda põlvkonna tsefalosporiin ning avibaktaam on uus  $\beta$ -laktaamklassi mittekuuluv  $\beta$ -laktamaasi inhibiitor.

### IMMUNOSUPRESSANDID

**Daklizumabi** subkutaanne süstelahus (**Zinbryta, Biogen Idec Ltd**) on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks täiskasvanud patsientidel. Ravimit süstitakse 1 kord kuus. Daklizumab modifitseerib interleukiin 2 toimeid ning mõjutab seeläbi kesknärvisüsteemi kahjustust hulgiskleroosi korral.

Kuni 3 aastat kestnud uuringuis vähenes aastane ägenemiste määr poole võrra, suurenes ägenemistepatsientide osakaal ning vähenes puude progresseerumine.

Sagedasemateks ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeteks olid maksareaktsioonid, sh transaminaaside aktiivsuse tõus seerumis (5%) ja nahareaktsioonid (4%).

**Iksekizumabi** subkutaanne süstelahus (**Taltz, Eli Lilly Nederland B.V.**) on IgG4 monokloonne antikeha, interleukiin 17A inhibiitor, mis on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset ravi.

Ravimi toimet hinnati 12 + 48 nädalat kestnud uuringutes võrreldes platseebo ja etanertseptiga, tulemusnäitajateks olid PASI ja sPGA skoor. Ravimi toime saabus kiiresti ning efektiivsus oli parem etanertseptist.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (peamiselt nasofarüngiit). Raskeid kõrvaltoimeid oli 1,9% nii iksekizumabi kui ka etanertseptiga, ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid oli vastavalt 2,0% ja 1,2%. Infektsioone esines iksekizumabiga 26% ning etanertseptiga 21,5%, enamik neist olid kerged või mõõduka raskusega.

### SKELETI-LIHASSÜSTEEMI RAVIMID

**Lesinuraad (Zurampic, Grünenthal GmbH)** kombineerituna ksantiiniokside inhibiitoriga on näidustatud hüperurikeemia täiendavaks raviks podagra täiskasvanud patsientidel (sõlmedega või ilma), kel ei ole saavutatud eesmärgiks seatud kusihappe taset seerumis ainult ksantiiniokside inhibiitori adekvaatse annusega.

Lesinuraad on selektiivne kusihappe tagasiimendumise inhibiitor, mis inhibeerib kusihappe transportijat URAT1. URAT1 vastutab enamiku filtreeritud kusihappe tagasiimendumise eest neerutuubulite valendikust. Lesinuraad suurendab kusihappe eritumist ning langetab seega kusihappe taset seerumis.

Lesinuraadi tuleb kasutada ainult kombinatsioonis ksantiiniokside inhibiitoriga, sest kombinatsiooni kasutamine vähendab eritamiseks kättesaadava kusihappe kogust ning neerudega seotud kõrvaltoimete riski.

Tablette tuleb manustada samal ajal ksantiiniokside inhibiitori, s.t allopurinooli või febüksostaadi hommikuse annusega. Ksantiiniokside inhibiitoriga ravi katkestamisel tuleb ka Zurampic-ravi katkestada.

Eesmärk on seerumi kusihappe tase alla 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l).

Sõlmede või püsivate sümptomitega patsientidel on eesmärgiks tase alla 5 mg/dl (300  $\mu$ mol/l). Sellise taseme saavutanud patsientide hulk kahekordistus allopurinoolraviga võrreldes 6–12 kuu kombinatsioonravi järel.

Kõige sagedasemate kõrvaltoimetena on teatatud gripist, gastroösofageaalsest reflukshaigusest, peavalust ja vere kreatiniinisalduse suurenemisest.

Patsiente tuleb õpetada tarvitava ravi ajal piisavalt vedelikku (nt 2 liitrit vedelikku ööpäevas).

### NÄRVISÜSTEEMI TOIMIVAD RAVIMID

**Opikapoon (Ongentys, Bial - Portela & C<sup>a</sup>, S.A.)** on perifeerne, selektiivne ja pöörduv katehool-O-metüültransferaasi (COMT) inhibiitor, mis on näidustatud täiendava ravimina levodopa/dihüdroksüfenüülalaniin (DOPA) dekarboksülaasi inhibiitorite kombinatsiooni sisaldavatele preparaatidele parkinsonismi ning toime lõpu motoorsete fluktuatsioonidega täiskasvanud patsientidele, kelle haigusseisundit need kombinatsioonid ei stabiliseeri.

Ravim tuleb sisse võtta kord ööpäevas enne magamaminekut, vähemalt tund enne või pärast levodopa kombinatsiooni manustamist.

Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada, et dopamiiniagoniste ja/või muud dopaminergilist ravi saavatel patsientidel võib esineda probleeme impulsikontrolliga, sh patoloogiline hasartmängurlus, suurenenud libiido, hüpersekuaalsus, kompulsivne rahakulutamise, k.a ostlemine, söömishood ja kompulsivne söömine. Patsiente tuleb impulsikontrolliprobleemide tekke suhtes plaanipäraselt jälgida ja selliste sümptomite ilmnemisel ravi üle vaadata.

**Brivaratsetaami (Briviact, UCB Pharma SA)** tabletid, suukaudne lahus ja süstelahus on näidustatud partsiaalsete hoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendavaks raviks epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest.

*In vitro* uuringud näitavad, et brivaratsetaami koostoimete tekke potentsiaal on väike. Brivaratsetaami põhiline metabolismi rada on tsütokroom P450-st (CYP2A) sõltumatu hüdroolüüs.

Brivaratsetaamil on afiinsus sünaptilise põiekese valgu 2A (SV2A) suhtes, mis on transmembraanne glükoproteiin, mida leidub presünaptilistes neuronites ja endokriinrakkudes. Kuigi selle valgu täpne roll ei ole veel välja selgitatud, on näidatud, et see moduleerib närvisüsteemi virgatsainete eksotsütoosi.

Kliinilistes uuringutes hinnati tulemusnäitajana hoogude sageduse vähenemist ning 50% ravivastuse määra (hoogude sageduse 50% vähenemine võrreldes ravieelsega). 50% ravivastuse määr kuni kahekordistus uuritava ravimi toimetel 12 nädala pikkuse ravi jooksul.

Brivaratsetaamravi puhul olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (> 10%) unisus (14,3%) ja peeringlus (11,0%). Need olid tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega. Unisust ja väsimust (8,2%) kirjeldati suurema esinemissagedusega, kui annust suurendati.

## HINGAMISTEEDE HAIGUSTE RAVIMID

Reslizumabi (Cinqaero, Teva Pharmaceuticals Ltd) infusioonilahuse kontsentratsioon on hiire

müeloomrakkudest rekombinantse DNA-tehnoloogia abil toodetud humaniseeritud monokloonne antikeha (IgG4, κ). Reslizumab on näidustatud täiendava ravina raske eosinofiilse astmaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus ei allu piisavalt ravile vaatamata suure annuses inhaleeritavate kortikosteroidide ja sellega koos manustatava säilitusravimi kasutamisele. Ravimit manustatakse kord iga nelja nädala järel.

Reslizumab on inimese interleukiin 5 (IL-5) vastane antikeha, mis seondub spetsiifiliselt IL-5-ga ja mõjutab selle seondumist selle rakupinna retseptoriga. IL-5 on peamine tsütokiin, mis vastutab inimese eosinofiilide diferentseerumise, küpsemise, värbamise ja aktiveerimise eest.

Ravimi toimet on hinnatud kuni 52nädalastes platseebovõrdlusega kliinilistes uuringutes, kus ravim lisati patsiendi muule astmaravile ning tulemusnäitajana hinnati muu hulgas astma ägenemiste sagedust. Astma ägenemise määr vähenes ligikaudu poole võrra.

Kõige sagedasem kõrvaltoime oli kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, mida esines ligikaudu 2%-l patsientidest. Patsientide osakaal, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, oli 5% nii reslizumabi kui ka platseeborühmas.

## SUMMARY

### Newly authorised medicinal products in the European Union in 2016

Jana Lass<sup>1</sup>

Altogether 37 medicinal products with a novel active substance or a new combination of active substances were authorised by the centralised procedure in the EU in 2016.

The highest number (15, i.e. 38%) of medicines were meant for cancer treatment, these will be described in a separate article. Medicinal products for gastrointestinal and metabolic disorders (12%), anti-infectives (10%) and drugs for nervous system's diseases (8%) were the next larger groups. Three new products were authorised for veterinary use.

No new treatments were authorised for cardiovascular diseases, which represent one of the major causes of morbidity and mortality in the EU.

Examples of the new products with their mechanism of action, major efficacy and safety features are briefly discussed on the basis of their approved summaries of product characteristics.

<sup>1</sup> Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Jana Lass  
jana.lass@kliinikum.ee

Keywords:

medicinal product, European Union, marketing authorisation