

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Novi podatci o sigurnosti primjene iz ispitivanja CONFIRM (Wong i dr., 2021.) utvrđeni su u postupku jedinstvene procjene periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) za lijekove koji sadrže terlipresin, koji je PRAC zaključio u prosincu 2021. Unatoč značajno povećanom učinku na reverziju hepatorenalnog sindroma (HRS) u skupini koja je primala terlipresin (primarna mjera ishoda djelotvornosti), na 90. dan ovog ispitivanja nije zabilježena korist u pogledu preživljenja u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Do 90. dana smrt je nastupila kod 101 bolesnika (51 %) u skupini koja je primala terlipresin te u 45 bolesnika (45 %) u skupini koja je primala placebo. Od smrtnih slučajeva prijavljenih unutar 90 dana, 11 % bolesnika u skupini koja je primala terlipresin umrlo je zbog respiratornih poremećaja, u usporedbi s 2 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. Nadalje, incidencija respiratornog zatajenja i akutnog respiratornog zatajenja bila je veća u skupini koja je primala terlipresin nego u skupini koja je primala placebo (10 % u odnosu na 3 % u slučaju respiratornog zatajenja i 4 % u odnosu na 2 % u slučaju akutnog respiratornog zatajenja). Zabilježena je i neravnoteža u pogledu sepse / ozbiljnih štetnih događaja septičkog šoka (SAE) (7 % u odnosu na 0 %).

Post hoc analiza ispitivanja CONFIRM pokazala je pogoršanje ishoda u skupini koja je primala terlipresin u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u podskupini bolesnika s početnom razinom kreatinina u serumu iznad 5 mg/dl. Stoga je bilo opravdano dodatno istraživanje skupina bolesnika i čimbenika rizika povezanih s povećanim rizikom od respiratornog zatajenja i smrti.

U skladu sa smjernicom Europskog udruženja za proučavanje jetre (EASL) za liječenje bolesnika s dekompenziranom cirozom (EASL, 2018.), u bolesnika s cirozom koji imaju početne akutne ozljede bubrega (AKI) stadija >1a preporučuje se primjena albumina za izazivanje i održavanje normovolemije istodobno s primjenom terlipresina. U skladu s navedenim, albumin se primjenjivao kao standardna terapija u ispitivanju CONFIRM u objema skupinama ispitivanja. Na temelju ispitivanja CONFIRM postavljena je hipoteza da uočena visoka incidencija respiratorne disfunkcije može biti posljedica moguće farmakodinamičke interakcije između albumina i terlipresina. Stoga je bilo potrebno dodatno istražiti omjer koristi i rizika kombinirane primjene albumina i terlipresina.

U informacijama o lijeku u EU-u preporučuje se bolusna primjena terlipresina, a bolusna primjena korištena je i u ispitivanju CONFIRM. Ispitivanje koje su proveli Cavallin i dr. (2016.) upućuje na to da je kontinuirana infuzija terlipresina povezana s boljim sigurnosnim profilom od bolusne primjene, čime se izbjegavaju visoke vršne koncentracije terlipresina u plazmi, a time i moguće smanjenje ozbiljnih štetnih događaja, uključujući preopterećenje volumenom i respiratorno zatajenje. Daljnje istraživanje dokaza bilo je opravdano kako bi se razjasnilo može li se omjer koristi i rizika od terlipresina u indikaciji HRS-a poboljšati ažuriranjem preporučenog doziranja.

U kontekstu prethodno navedenog postupka PSUSA, PRAC smatra da je potrebna temeljita ocjena u odgovarajućem postupku za procjenu omjera koristi i rizika za terlipresin kod HRS-a.

S obzirom na prethodno navedene razloge za zabrinutost, Danska agencija za lijekove stoga je pokrenula 22. prosinca 2021. postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih zabrinutosti na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže terlipresin i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati. Opseg ovog postupka bio je ograničen na indikaciju HRS-a tipa 1.

PRAC je 29. rujna 2022. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Smatra se da je korist od terlipresina u liječenju HRS-a tipa 1 utvrđena na temelju dokaza iz kliničkih ispitivanja i metaanalize koji pokazuju dosljedan učinak terlipresina na reverziju HRS-a tipa 1 u usporedbi s placebom i midodrinom/oktreotidom. Novi podatci iz ispitivanja CONFIRM išli su u prilog utvrđenoj djelotvornosti terlipresina u liječenju HRS-a tipa 1 u pogledu ishoda reverzije HRS-a tipa 1. Osim toga, utvrđene su druge metaanalize s prijavljenim sličnim rezultatima djelotvornosti u korist terlipresina. Međutim, objedinjeni podatci iz ispitivanja Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE i CONFIRM) nisu upućivali na statističke razlike u preživljenju između terlipresina i placeba u bilo kojoj vremenskoj točki do 90 dana. U skladu s tim, u pojedinačnoj metaanalizi u koju je uključeno ispitivanje CONFIRM nije utvrđena razlika u preživljenju između terlipresina i placeba. PRAC je smatrao da taj nalaz predstavlja razlog za zabrinutost jer je najrelevantniji ishod za bolesnike s HRS-om tipa 1 produljenje mogućnosti za transplantaciju jetre produljenjem preživljenja. Međutim, postoji određena razina nesigurnosti u pogledu ishoda preživljenja jer se rezultati razlikuju među pregledanim dokazima (ispitivanja i metaanalize) zbog heterogenosti ispitivanja i ovisno o specifičnim kriterijima odabira primijenjenima u metaanalizama. Neka od najmanjih randomiziranih kontroliranih ispitivanja ukazuju na neznačajnu korist u pogledu preživljenja koja ide u prilog terlipresinu, dok to nije slučaj s najvećim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima. Stoga, kada se kombinira i ponderira prema veličini ispitivanja, čini se da korist u pogledu preživljenja nestaje.

Prilikom procjene čimbenika rizika za smanjenje ili izostanak odgovora na liječenje terlipresinom, uočeno je da se proporcionalni učinak terlipresina na reverziju HRS-a smanjio kada se primjenjivao za liječenje bolesnika s početnim vrijednostima sCr-a iznad 5 mg/dl. Nadalje, u objedinjenim podacima iz ispitivanja OT-0401, REVERSE i CONFIRM, bolesnici s početnom vrijednosti sCr-a iznad 5 mg/dl imali su dvostruko veći rizik od smrti u usporedbi s placebom nakon 14 dana. U apsolutnim mjerama to je razlika od 27,2 % u smrtnosti koja ide u korist liječenju placebom, zbog čega bolesnici s uznapredovalom disfunkcijom bubrega s razinama kreatinina iznad 5 mg/dl u ispitivanju nisu imali koristi od liječenja terlipresinom. PRAC je raspravljao o prognostičkoj sposobnosti praga (sCr iznad 5 mg/dl) za predviđanje nepovoljnog ishoda za pojedinačnog bolesnika i smatrao je da su bolesnici s HRS-om tipa 1 liječeni terlipresinom kompleksni te da će njihova prognoza najvjerojatnije ovisiti i o mnogim drugim važnim prognostičkim čimbenicima, uključujući npr. dob, uzrok ciroze (npr. alkoholna ili bezalkoholna) i komorbiditeti. Slično tome, u *post hoc* analizi ispitivanja CONFIRM koju su proveli Wong i dr. (2022.) primijećena je smanjena djelotvornost i povećana smrtnost u bolesnika s vrlo uznapredovalom bolešću jetre definiranom kao ACLF 3. stupnja. PRAC je napomenuo da se radi o *post hoc* analizama koje je potrebno tumačiti s oprezom. Osim toga, primijećeno je da odluke o liječenju u pojedinačnim slučajevima HRS-a tipa 1 treba prepustiti kliničaru jer se ti bolesnici liječe u skladu sa svojim pojedinačnim okolnostima u naprednom stručnom okruženju. To su podržali stručnjaci s kojima se PRAC savjetovao tijekom postupka. U skladu s opažanjima i raspravom, PRAC je smatrao da pregledani podatci izazivaju zabrinutost u pogledu koristi i rizika od liječenja terlipresinom u određenim skupinama bolesnika te je stoga PRAC zaključio da je u informacije o lijeku potrebno unijeti izjavu upozorenja kako bi se izbjeglo liječenje terlipresinom u bolesnika s početnim razinama sCr iznad 5 mg/dl i/ili ACLF-om 3. stupnja (sažetak opisa svojstava lijeka 4.2. i 4.4. i odgovarajući odjeljci Upute o lijeku).

Ocijenjeni podatci o sigurnosti primjene pokazali su da je smrtnost do 90. dana bila veća u skupini koja je primala terlipresin u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u ispitivanju CONFIRM. Štetni događaji sa smrtnim ishodom povezani s respiratornim zatajenjem, sepsom i septičkim šokom zabilježeni su u većem postotku ispitanika u skupini koja je primala terlipresin u ispitivanju CONFIRM; analize objedinjenih podataka ispitivanja otkrile su slične nalaze. Najčešće prijavljivani respiratorni štetni događaji u skupini koja je primala terlipresin bili su respiratorno zatajenje, dispneja, plućni edem i pleuralni izljev, a ti su događaji prijavljeni pri većoj incidenciji u skupini koja je primala terlipresin

nego u skupini koja je primala placebo. Na temelju objedinjenih podataka iz triju pregledanih ispitivanja, PRAC je uočio da je incidencija respiratornog zatajenja i povezanih štetnih događaja u skupini koja je primala terlipresin bila znatno veća od procijenjene incidencije prema trenutačnom dijelu 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka u kojem je, primjerice, respiratorno zatajenje trenutačno navedeno s učestalošću „manje često“. PRAC stoga smatra da u informacijama o lijeku treba ažurirati učestalost za nuspojave „respiratorno zatajenje“, „plućni edem“, „respiratorni distres“ i „dispneju“. Raspravljalo se o praćenju pojave tih reakcija. Stručnjaci su se složili da je opravdano upozorenje o praćenju preopterećenja tekućinom u skladu s protokolima centara za liječenje, čime se liječenje albuminom i diureticima prilagođava na odgovarajući način, dok se ne utvrde jasno definirani protokol ili alat. U informacije o lijeku treba uvrstiti tekst kojim se liječnike koji propisuju lijek i bolesnike upućuje na zahtjeve redovitog praćenja koje treba razmotriti tijekom liječenja (krvni tlak, srčana frekvencija, zasićenost kisikom, razine natrija i kalija u serumu, kao i ravnoteža tekućine) te posebnu skrb potrebnu za liječenje bolesnika s kardiovaskularnom ili plućnom bolešću. Osim toga, potrebno je dodati upute kako se ne bi započelo liječenje terlipresinom u bolesnika s novonastalim poteškoćama s disanjem ili pogoršanjem respiratorne bolesti te prekinuti liječenje ako su simptomi respiratornog zatajenja teški ili se ne povuku (sažetak opisa svojstava lijeka 4.4. i odgovarajući dio (dijelovi) upute o lijeku).

Također su procijenjeni čimbenici rizika za razvoj respiratornih događaja. U skladu s *post hoc* analizom podskupine ispitivanja CONFIRM, skupina bolesnika s teškim smanjenjem funkcije jetre, a posebno bolesnici s ACLF-om 3. stupnja i rezultatom modela za završni stadij bolesti bubrega (engl. Model for End-stage Liver Disease, MELD) ≥ 39 , imali su najveću razliku u riziku za razvoj respiratornog zatajenja i ozbiljnih štetnih događaja povezanih s preopterećenjem tekućinom pri liječenju terlipresinom u usporedbi s placebo. Mehanizam između ozbiljno smanjene funkcije jetre i povećane osjetljivosti na respiratorne poremećaje izazvane terlipresinom trenutačno nije jasan, a na tu bi povezanost mogli utjecati i drugi čimbenici. PRAC je napomenuo da se radi o *post hoc* analizi koju je potrebno tumačiti s oprezom. Usto, slično zaključcima u pogledu smanjene koristi u tim podskupinama bolesnika, primijećeno je da odluke o liječenju za pojedinačne slučajeve HRS-a tipa 1 treba prepustiti prosudbi kliničara jer se ti bolesnici liječe u skladu sa svojim pojedinačnim okolnostima u naprednom stručnom okruženju. To su podržali stručnjaci s kojima se PRAC savjetovao tijekom postupka. U skladu s opažanjima i raspravom, PRAC je smatrao da pregledani podatci izazivaju zabrinutosti u pogledu rizika povezanog s liječenjem terlipresinom u određenim skupinama bolesnika s HRS-om tipa 1 te je stoga zaključio da bi vrijedilo uključiti upozorenje u informacije o lijeku u pogledu povezanosti između ACLF-a 3. stupnja i/ili rezultata MELD ≥ 39 i razvoja respiratornog zatajenja, a time i povećane smrtnosti (sažetak opisa svojstava lijeka 4.4. i odgovarajući dio (dijelovi) upute o lijeku).

Raspravljalo se i o promjenjivoj ulozi albumina u vezi s terlipresinom i respiratornim zatajenjem. Pretpostavlja se da su bolesnici s visokim razinama serumskog albumina izloženi većem riziku od respiratornog zatajenja kada se liječe terlipresinom. U ispitivanju CONFIRM prethodno su korištene doze albumina veće od onih preporučenih prema smjernicama EASL-a, kako su izvijestili stručnjaci koji su konzultirani u pregledu, što je možda pridonijelo prethodno navedenim nalazima u pogledu sigurnosti primjene. PRAC je smatrao da, s obzirom na razlike u zabilježenoj praksi između SAD-a i EU-a te s obzirom na to da je albumin dio standardne skrbi, a učinkovitost terlipresina ovisi o infuziji albumina, nije potrebna nikakva mjera u pogledu istodobne primjene albumina. Međutim, važno je poboljšati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže terlipresin kako bi se preporučio oprez kada se terlipresin primjenjuje zajedno s humanim albuminom i razmotriti smanjenje doze humanog albumina u slučaju znakova ili simptoma respiratornog zatajenja ili preopterećenja tekućinom (sažetak opisa svojstava lijeka 4.4. i odgovarajući dio (dijelovi) upute o lijeku).

Na temelju neravnoteže slučajeva sepse/septičkog šoka između skupine koja je primala terlipresin i skupine koja je primala placebo u sva tri ispitivanja, činjenica da je razlika u riziku (RD) od 7 % (95 %

CI = 3,5; 10,5) u ispitivanju CONFIRM statistički značajna i da je sepsa/septički šok ozbiljan događaj i potencijalna smrtonosna komplikacija za te bolesnike (60 % bolesnika sa sepsom u ispitivanju CONFIRM umrlo je od događaja), PRAC smatra da je sepsa/septički šok važan utvrđeni rizik od terlipresina koji je potrebno dodati informacijama o lijeku kao navedenu nuspojavu zajedno s upozorenjem za liječnike koji propisuju lijeka i bolesnike o tim događajima. Osim toga, informacije o lijeku trebaju sadržavati upute za svakodnevno praćenje svih simptoma koji upućuju na infekciju (sažetak opisa svojstava lijeka 4.4. i 4.8. i odgovarajući dijelovi upute o lijeku).

Razmotreni su dokazi o alternativnoj metodi primjene kontinuiranom intravenskom infuzijom. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su informacije o nekoliko ispitivanja¹ objavljene u literaturi u kojima se istražuje učinak kontinuirane intravenske infuzije terlipresina u HRS-u tipa 1 u različitim okruženjima. PRAC je napomenuo da su podatci o sigurnosti i djelotvornosti kontinuirane infuzije ograničeni, posebno u ispitivanjima u kojima se kontinuirana infuzija uspoređuje s bolusnom injekcijom. Na temelju pregledanih ispitivanja iz literature, a posebno u najvećem utvrđenom ispitivanju (Cavallin, 2016.), kontinuirana intravenska infuzija terlipresina pokazuje odgovor na liječenje usporediv s intravenskim bolusom terlipresina i nižim stopama štetnih događaja. Tijekom kliničkih ispitivanja početna doza bila je 2 mg na dan. Ako nije uočen odgovor na liječenje, doza se može povećati do najviše 12 mg na dan. Uz te doze, stopa štetnih događaja povezanih s liječenjem i dalje je bila niska. Nadalje, ukupna koncentracija terlipresina u krvi bila je niža nakon intravenske infuzije u usporedbi s bolusom. PRAC je napomenuo da su pozitivni ishodi ispitivanja doveli do uključivanja kontinuirane infuzije u smjernice za kliničko liječenje (EASL, 2018.) i kliničku praksu. Treba napomenuti da su ti rezultati potkrijepljeni i kliničkim iskustvom koje je prijavio AHEG. Stručnjaci za AHEG opisali su da njihovo kliničko iskustvo podržava trenutačne preporuke o doziranju kontinuirane intravenske infuzije u smjernicama za kliničko liječenje (EASL 2018.), kao i dva postojeća nacionalna ažuriranja sažetka opisa svojstava lijeka u pogledu kontinuirane infuzije kao alternative bolusnoj infuziji koja su već provedena u Italiji i Austriji.

Općenito, unatoč ograničenjima navedenih dokaza, PRAC smatra da kontinuirana intravenska infuzija terlipresina poboljšava ukupni sigurnosni profil u mjeri koja je klinički značajna, iako se čini da djelotvornost nije zahvaćena. Manja dnevna doza terlipresina u kombinaciji s stabilnijim koncentracijama u plazmi povezanim s kontinuiranom infuzijom može poboljšati sigurnosni profil uz istodobno postizanje sličnih stopa odgovora. PRAC smatra da bi se uočeno smanjenje ukupnih ozbiljnih štetnih događaja povezanih s liječenjem (kako je prethodno definirao Cavallin 2016.) za kontinuiranu infuziju moglo posebno ekstrapolirati na ozbiljne štetne reakcije respiratornih poremećaja i sepse na koje se odnosi pregled sigurnosti. Međutim, nesigurnost ostaje ako ta metoda primjene može smanjiti rizik od respiratornog zatajenja i sepse u usporedbi s bolusnom injekcijom. S obzirom na procijenjene podatke, PRAC smatra da informacije o lijeku treba ažurirati kako bi se preporučila kontinuirana infuzija kao alternativa bolusnoj primjeni. Osim toga, u dijelu 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka potrebne su jasne preporuke za doziranje kako bi se izbjegle medikacijske pogreške.

Dogovorena je i izravna komunikacija sa zdravstvenim radnicima zajedno s planom komunikacije kako bi se relevantni zdravstveni radnici obavijestili o novim preporukama i mjerama ublažavanja rizika dogovorenima kako je prethodno opisano.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže terlipresin, a koji su indicirani za liječenje HRS-a tipa 1, ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.

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

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ koji je proizašao iz procjene podataka povezanih s farmakovigilancijom za lijekove koji sadrže terlipresin, a koji su indicirani za liječenje HRS-a tipa 1.
- PRAC je razmotrio sve podatke, uključujući kliničke podatke iz ispitivanja CONFIRM, objedinjene podatke za tri ispitivanja (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) i podatke koje je nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio u pisanom obliku. PRAC je također razmotrio ishod savjetovanja s *ad hoc* stručnom skupinom.
- PRAC je na temelju dostupnih podataka o djelotvornosti (uključujući podatke koji su postali dostupni nakon početnog odobrenja za stavljanje u promet) zaključio da dokazi ne izazivaju ozbiljnu sumnju u utvrđenu djelotvornost u pogledu ishoda reverzije HRS-a tipa 1, dok je korist u pogledu preživljenja i dalje neizvjesna.
- PRAC je također zaključio da je primjena lijekova koji sadrže terlipresin za liječenje HRS-a tipa 1 povezana s povećanim rizikom od respiratornog zatajenja i rizikom od sepse/septičkog šoka. PRAC je istaknuo mogući dodatni učinak istodobne primjene albumina i terlipresina jer je sam albumin povezan s rizikom od preopterećenja volumenom i respiratornog zatajenja, a ukupno više doze albumina upotrijebljene su u ispitivanju CONFIRM u usporedbi s kliničkim smjernicama EU-a.
- PRAC je preporučio ažuriranje informacija o lijeku kako bi se uzela u obzir trenutačna klinička saznanja o sigurnosti primjene terlipresina pri primjeni u liječenju HRS-a tipa 1 uz upozorenja i mjere opreza u pogledu respiratornog zatajenja i sepse/septičkog šoka. PRAC je također preporučio da se u informacije o lijeku uvrsti upozorenje o primjeni albumina istodobno s terlipresinom.
- PRAC je smatrao da pregledani podatci izazivaju zabrinutost u pogledu koristi i rizika od liječenja terlipresinom u određenim skupinama bolesnika, konkretno u bolesnika s uznapredovalom disfunkcijom bubrega (definiranom sCR-om iznad 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) i teškom bolešću jetre (definirano kao ACLF 3. stupnja i/ili rezultatom MELD ≥ 39) jer je primjena terlipresina u tim skupinama bolesnika povezana s povećanim rizikom od smrtnosti, smanjene djelotvornosti i povećanim rizikom od štetnih događaja, uključujući respiratorno zatajenje (posebno za bolesnike s ACLF-om 3. stupnja i/ili rezultatom MELD ≥ 39). PRAC je stoga zaključio da je potrebno ažurirati informacije o lijeku kako bi se naznačilo da treba izbjegavati primjenu terlipresina u liječenju HRS-a tipa 1 u bolesnika s početnom vrijednosti sCR-a iznad 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) ili ACLF-om 3. stupnja i/ili rezultatom MELD ≥ 39 , osim ako zdravstveni radnici smatraju da koristi od liječenja terlipresinom nadmašuju rizike kod pojedinačnog bolesnika.
- PRAC je razmotrio dodatne dokaze o primjeni terlipresina putem kontinuirane intravenske infuzije, kao alternativu odobrenoj metodi primjene (bolusna injekcija). Općenito, iako je PRAC napomenuo da su dostupni dokazi ograničeni, ipak je indikativno da kontinuirana infuzija poboljšava ukupni sigurnosni profil terlipresina u mjeri koja je klinički značajna, dok je djelotvornost zadržana. Stoga je PRAC, kao mjeru ublažavanja rizika i alternativnu metodu primjene, preporučio dodavanje kontinuirane intravenske infuzije u informacije o lijeku.

- PRAC je također postigao dogovor o širenju izravne komunikacije među zdravstvenim radnicima, zajedno s komunikacijskim planom, kako bi se istaknule nove informacije i upozorenja u vezi s utvrđenim rizicima koji su dodani informacijama o lijeku.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže terlipresin, a koji su indicirani za liječenje HRS-a tipa 1, ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.

Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže terlipresin indiciranih za liječenje HRS-a tipa 1.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

Slijedom toga, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže terlipresin, a koji su indicirani za liječenje HRS-a tipa 1, ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

Stoga CMDh preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže terlipresin indicirane za liječenje HRS-a tipa 1.