

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nuovi dati sulla sicurezza derivanti dalla sperimentazione CONFIRM (Wong et al, 2021) sono stati derivati dall'ultima procedura (PSUSA/00002905/202104) di valutazione unica del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUSA) per i medicinali contenenti terlipressina, conclusa nel dicembre 2021 dal PRAC. In questa sperimentazione, nonostante un effetto significativamente maggiore sull'inversione dell'HRS di tipo 1 nel gruppo trattato con terlipressina (l'endpoint primario di efficacia), al giorno 90 non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al gruppo trattato con placebo. Al giorno 90 erano deceduti 101 pazienti (51 %) nel gruppo trattato con terlipressina e 45 pazienti (45 %) nel gruppo trattato con placebo. Dei decessi segnalati entro 90 giorni, l'11 % si è registrato a causa di disturbi respiratori nei pazienti del gruppo trattato con terlipressina, rispetto al 2 % dei pazienti del gruppo trattato con placebo. Inoltre, le incidenze di insufficienza respiratoria e insufficienza respiratoria acuta sono state maggiori nel gruppo trattato con terlipressina rispetto al gruppo trattato con placebo (rispettivamente 10 % vs 3 % per insufficienza respiratoria e 4 % vs 2 % per insufficienza respiratoria acuta). È stato inoltre osservato uno squilibrio negli eventi avversi gravi (SAE) di sepsi/shock settico (7 % vs 0 %).

L'analisi post-hoc della sperimentazione CONFIRM ha mostrato un peggioramento dell'esito nel braccio trattato con terlipressina rispetto al braccio placebo nel sottogruppo di pazienti con livelli di creatinina sierica al basale superiori a 5 mg/dL. È stata pertanto richiesta un'ulteriore indagine sui gruppi di pazienti e sui fattori di rischio associati a un aumento del rischio di insufficienza respiratoria e di decesso.

La somministrazione di albumina in concomitanza con la somministrazione di terlipressina, per indurre e mantenere la normovolemia, è raccomandata nei pazienti cirrotici con danno renale acuto allo stadio iniziale (AKI) >1a, in conformità delle linee guida della European Association for the Study of the Liver (EASL) per la gestione di pazienti con cirrosi scompensata (EASL, 2018). L'albumina è stata usata come standard terapeutico in entrambi i bracci della sperimentazione CONFIRM. Dai risultati di tale sperimentazione è stata avanzata l'ipotesi secondo cui l'elevata incidenza di disfunzioni respiratorie osservata potrebbe essere dovuta a una potenziale interazione farmacodinamica tra albumina e terlipressina. Il rapporto rischio/beneficio dell'uso combinato di albumina e terlipressina ha pertanto richiesto ulteriori indagini.

Le informazioni sul prodotto dell'UE raccomandano la somministrazione in bolo di terlipressina, che è stata usata anche nella sperimentazione CONFIRM. Uno studio di Cavallin et al. (2016) ha evidenziato che l'infusione continua di terlipressina è associata a un migliore profilo di sicurezza rispetto alla somministrazione in bolo, evitando così elevate concentrazioni plasmatiche di terlipressina e quindi una possibile riduzione degli eventi avversi gravi, tra cui sovraccarico di volume e insufficienza respiratoria. È stato richiesto un ulteriore esame delle prove per chiarire se il rapporto rischio/beneficio di terlipressina nell'indicazione HRS potesse essere migliorato attraverso un aggiornamento della posologia raccomandata.

Nel contesto della PSUSA di cui sopra, il PRAC ha ritenuto necessaria una revisione approfondita dell'apposita procedura per la valutazione del rapporto rischio/beneficio di terlipressina nell'HRS.

Il 22 dicembre 2021, alla luce delle preoccupazioni di cui sopra, l'Agenzia danese per i medicinali ha pertanto avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulla base dei dati di farmacovigilanza, chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti terlipressina e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti. L'ambito di applicazione di questa procedura era limitato all'indicazione per HRS di tipo 1.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione il 29 settembre 2022, che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il beneficio di terlipressina nel trattamento dell'HRS di tipo 1 è considerato accertato sulla base di prove derivanti da sperimentazioni cliniche e meta-analisi che dimostrano un effetto coerente di terlipressina sull'inversione dell'HRS di tipo 1 rispetto al placebo e a midodrina/octreotide. I nuovi dati della sperimentazione CONFIRM hanno confermato l'efficacia accertata di terlipressina nel trattamento dell'HRS di tipo 1 in termini di sua inversione. Inoltre, sono state individuate altre meta-analisi con risultati di efficacia simili segnalati a favore di terlipressina. Tuttavia, i dati aggregati degli studi di Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE e CONFIRM) non hanno indicato differenze statistiche sulla sopravvivenza tra terlipressina e placebo in alcun time point fino a 90 giorni. Di conseguenza, l'unica meta-analisi in cui è inclusa la sperimentazione CONFIRM non ha riscontrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra terlipressina e placebo. Il PRAC ha ritenuto che questa conclusione costituisca un problema, in quanto l'esito più rilevante per i pazienti con HRS di tipo 1 consiste nel prolungare, attraverso un aumento della sopravvivenza, il periodo di tempo in cui sarebbe praticabile un trapianto di fegato. Tuttavia, vi è un certo livello di incertezza per quanto riguarda l'esito relativo alla sopravvivenza, in quanto i risultati differiscono nelle prove (sperimentazioni e meta-analisi) esaminate, a causa dell'eterogeneità degli studi e a seconda degli specifici criteri di selezione applicati nelle meta-analisi. Alcuni degli studi controllati randomizzati di minori dimensioni condotti rilevano in effetti un beneficio non significativo in termini di sopravvivenza a favore di terlipressina, a differenza degli studi controllati randomizzati di maggiori dimensioni. Pertanto, se combinato e ponderato in base alle dimensioni dello studio, il beneficio in termini di sopravvivenza sembra scomparire.

Nel valutare i fattori di rischio di una risposta ridotta o assente al trattamento con terlipressina, è stato osservato che l'effetto proporzionale di terlipressina sull'inversione della HRS è sembrato ridotto se utilizzata per il trattamento di pazienti con sCr al basale superiore a 5 mg/dL. Inoltre, nei dati aggregati degli studi OT-0401, REVERSE e CONFIRM, dopo 14 giorni i pazienti con sCr al basale superiore a 5 mg/dL hanno presentato un rischio di morte 2 volte maggiore rispetto a quelli trattati con placebo. In termini assoluti, si tratta di una differenza del 27,2 % nella mortalità a favore del trattamento con placebo e, pertanto, i pazienti con disfunzione renale avanzata con livelli di creatinina superiori a 5 mg/dL oggetto dello studio non hanno avuto benefici dal trattamento con terlipressina. Il PRAC ha discusso la capacità prognostica della soglia (sCr al di sopra di 5 mg/dL) necessaria per prevedere un esito sfavorevole per il singolo paziente e ha ritenuto che i pazienti con HRS di tipo 1 trattati con terlipressina rientrino in casi complessi e che la loro prognosi dipenderà molto probabilmente anche da molti altri importanti fattori prognostici tra cui, ad esempio, l'età, la causa della cirrosi (ad esempio, alcolica o non alcolica) e le comorbidità. Analogamente, dall'analisi post-hoc dello studio CONFIRM di Wong et al. (2022) si sono osservati una riduzione dell'efficacia e un aumento della mortalità nei pazienti con malattia epatica molto avanzata definita come ACLF di grado 3. Il PRAC ha osservato che si tratta di analisi a posteriori che devono essere interpretate con cautela. Inoltre, è stato osservato che le decisioni sul trattamento dei singoli casi di HRS di tipo 1 devono essere lasciate a discrezione del medico, in quanto questi pazienti sono trattati in base alle loro circostanze individuali in un contesto esperto avanzato. Tale opinione è stata confermata dagli esperti consultati dal PRAC durante la procedura. In linea con le osservazioni e la discussione, il PRAC ha ritenuto che i dati riesaminati sollevino preoccupazioni in merito al rapporto rischio/beneficio del trattamento con terlipressina in gruppi specifici di pazienti; pertanto ha ritenuto che nelle informazioni sul prodotto (paragrafi 4.2 e 4.4 dell'RCP e rispettivi paragrafi del foglio illustrativo) debba essere inserita

un'avvertenza per evitare il trattamento con terlipressina in pazienti con livelli di sCr al basale superiori a 5 mg/dL e/o ACLF di grado 3.

I dati relativi alla sicurezza valutati hanno rivelato che, nella sperimentazione CONFIRM, la mortalità fino al giorno 90 era maggiore nel braccio trattato con terlipressina rispetto al braccio placebo. Nella sperimentazione CONFIRM sono stati riferiti eventi avversi fatali associati a insufficienza respiratoria, sepsi e shock settico in una percentuale più elevata di soggetti nel braccio trattato con terlipressina; le analisi dei dati aggregati dello studio hanno dato risultati simili. Gli eventi avversi respiratori più comunemente riferiti nel braccio trattato con terlipressina sono stati insufficienza respiratoria, dispnea, edema polmonare e versamento pleurico; tali eventi sono stati segnalati con un'incidenza più elevata nel braccio trattato con terlipressina rispetto al braccio al quale è stato somministrato placebo. Sulla base dei dati aggregati delle 3 sperimentazioni esaminate, il PRAC ha osservato che l'incidenza di insufficienza respiratoria e di eventi avversi correlati nel braccio trattato con terlipressina era marcatamente superiore all'incidenza stimata nell'attuale paragrafo 4.8 dell'RCP, in cui, ad esempio, l'insufficienza respiratoria è attualmente elencata con frequenza non comune. Il PRAC ha pertanto ritenuto che la frequenza delle reazioni avverse "insufficienza respiratoria", "edema polmonare", "distress respiratorio" e "dispnea" debba essere aggiornata nelle informazioni sul prodotto. È stato discusso il monitoraggio dell'insorgenza di queste reazioni. Gli esperti hanno convenuto che un'avvertenza sul monitoraggio del sovraccarico di liquidi sia giustificata in conformità dei protocolli dei centri di trattamento che adeguano di conseguenza il trattamento con albumina e diuretici, mentre non è stato possibile individuare un protocollo o uno strumento chiaramente definiti. Le informazioni sul prodotto dovrebbero includere un testo che informi medici prescrittori e pazienti della necessità di prendere in considerazione un monitoraggio regolare durante il trattamento (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, livelli sierici di sodio e potassio, equilibrio dei fluidi) e sulla particolare cura necessaria nella gestione dei pazienti con malattie cardiovascolari o polmonari. Inoltre, devono essere aggiunte istruzioni secondo le quali il trattamento con terlipressina non deve essere avviato in pazienti con difficoltà respiratorie di nuova insorgenza o peggioramento della malattia respiratoria e deve essere interrotto se i sintomi di insufficienza respiratoria sono gravi o non si risolvono (paragrafo 4.4 dell'RCP e rispettivo/i paragrafo/i del foglio illustrativo).

Sono stati valutati anche i fattori di rischio di sviluppo di eventi respiratori. Secondo un'analisi post-hoc per sottogruppi dello studio CONFIRM, il gruppo di pazienti con grave riduzione della funzionalità epatica, in particolare i pazienti con ACLF di grado 3 e punteggio MELD ≥ 39 , presentava la differenza di rischio più elevata di sviluppo di eventi avversi gravi correlati a insufficienza respiratoria e sovraccarico di liquidi se trattato con terlipressina rispetto al placebo. Il meccanismo che correla una funzione epatica gravemente ridotta e una maggiore sensibilità ai disturbi respiratori indotti da terlipressina non è attualmente chiaro e l'associazione potrebbe essere confusa da altri fattori. Il PRAC ha osservato che queste sono analisi post-hoc che devono essere interpretate con cautela. Inoltre, e analogamente alle conclusioni relative al beneficio ridotto in questi sottogruppi di pazienti, è stato osservato che le decisioni sul trattamento per singoli casi di HRS di tipo 1 devono essere lasciate alla discrezione del medico, poiché questi pazienti sono trattati in base alle loro circostanze individuali in un contesto esperto avanzato. Tale opinione è stata confermata dagli esperti consultati dal PRAC durante la procedura. In linea con le osservazioni e la discussione, il PRAC era del parere che i dati riesaminati dessero adito a preoccupazioni in merito al rischio associato al trattamento con terlipressina in gruppi specifici di pazienti con HRS di tipo 1, concludendo pertanto che fosse utile includere nelle informazioni sul prodotto un'avvertenza relativa all'associazione tra l'ACLF di grado 3 e/o il punteggio MELD ≥ 39 e lo sviluppo di insufficienza respiratoria e quindi l'aumento della mortalità (paragrafo 4.4 dell'RCP e rispettivo/i paragrafo/i del foglio illustrativo).

È stato discusso anche il ruolo modificante dell'albumina nell'associazione tra insufficienza respiratoria e terlipressina. Si presume che i pazienti con elevati livelli di albumina sierica siano a più alto rischio di

insufficienza respiratoria se trattati con terlipressina. Nella sperimentazione CONFIRM l'albumina era stata usata a dosi più elevate di quelle riportate nelle linee guida dell'EASL e segnalate dagli esperti consultati in sede di riesame, e questa circostanza potrebbe aver contribuito ai risultati relativi alla sicurezza citati sopra. Il PRAC ha ritenuto che, date le differenze nella pratica segnalate tra gli Stati Uniti e l'UE e poiché l'albumina fa parte dello standard di cura e l'efficacia di terlipressina dipende dall'infusione di albumina, non si ritiene necessaria alcuna misura per quanto riguarda l'uso concomitante dell'albumina. È tuttavia importante rendere più rigorose le informazioni sul prodotto dei prodotti a base di terlipressina raccomandando cautela in caso di somministrazione di terlipressina insieme ad albumina umana e prendere in considerazione la riduzione della dose di albumina umana in caso di segni o sintomi di insufficienza respiratoria o sovraccarico di liquidi (paragrafo 4.4 dell'RCP e rispettivo/i paragrafo/i del foglio illustrativo).

In base allo squilibrio dei casi di sepsi/shock settico in tutti e tre gli studi tra il braccio trattato con terlipressina e il braccio che ha ricevuto placebo, al fatto che la differenza di rischio (RD) del 7 % (IC 95% = 3,5-10,5) nella sperimentazione CONFIRM è statisticamente significativa e che la sepsi/lo shock settico è un evento grave e una complicanza potenzialmente fatale per questi pazienti (che ha provocato il decesso del 60 % dei pazienti con sepsi nello studio CONFIRM), il PRAC ha ritenuto la sepsi/lo shock settico un importante rischio individuato di terlipressina, da aggiungere alle informazioni sul prodotto come reazione avversa elencata insieme a un'avvertenza per medici prescrittori e pazienti relativa a questi eventi. Inoltre, le informazioni sul prodotto devono includere istruzioni per il monitoraggio giornaliero di qualsiasi sintomo indicativo di infezione (paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP e rispettivi paragrafi del foglio illustrativo).

Sono state prese in considerazione le prove sul metodo alternativo di somministrazione per infusione endovenosa (e.v.) continua. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito informazioni derivanti da diversi studi ⁽¹⁾ pubblicati in letteratura che hanno esaminato l'effetto dell'infusione e.v. continua di terlipressina nell'HRS di tipo 1 in vari contesti. Il PRAC ha osservato che i dati sulla sicurezza e sull'efficacia dell'infusione continua sono limitati, soprattutto negli studi che la mettono a confronto con l'iniezione in bolo. Ciononostante, sulla base degli studi rivisti tratti dalla letteratura, e in particolare dello studio più ampio (Cavallin, 2016), l'infusione endovenosa continua di terlipressina evidenzia una risposta al trattamento paragonabile al bolo endovenoso di terlipressina e tassi di eventi avversi inferiori. Nel corso degli studi clinici la dose iniziale era di 2 mg/giorno. In assenza di risposta al trattamento la dose poteva essere aumentata fino a un massimo di 12 mg/giorno. Con questi dosaggi, la percentuale di eventi avversi riconducibili al trattamento era ancora bassa. Inoltre, la concentrazione complessiva di terlipressina nel sangue era inferiore dopo l'infusione endovenosa rispetto al bolo. Il PRAC ha osservato che gli esiti positivi degli studi hanno portato all'inclusione dell'infusione continua nelle linee guida per il trattamento clinico (EASL, 2018) e nella pratica clinica. Si noti che questi risultati sono avvalorati anche dall'esperienza clinica riportata dal gruppo di esperti ad hoc (AHEG). Gli esperti dell'AHEG hanno riferito che la loro esperienza clinica supporta le attuali raccomandazioni sul dosaggio dell'infusione e.v. continua di cui alle linee guida per il trattamento clinico (EASL 2018), nonché i due aggiornamenti nazionali esistenti già effettuati in Italia e in Austria del riassunto delle caratteristiche del prodotto riguardanti l'infusione continua come alternativa all'infusione in bolo.

Nel complesso, nonostante i limiti delle prove evidenziati, il PRAC ha ritenuto che l'infusione e.v. continua di terlipressina migliori il profilo di sicurezza complessivo in misura clinicamente significativa, mentre l'efficacia non è considerata compromessa; la dose giornaliera inferiore di terlipressina in combinazione con concentrazioni plasmatiche più stabili associate all'infusione continua può migliorare il profilo di sicurezza pur raggiungendo tassi di risposta simili. Il PRAC ha ritenuto che la riduzione osservata degli eventi avversi gravi correlati al trattamento (come predefiniti da Cavallin, 2016) con

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

l'infusione continua possa essere estrapolata nello specifico agli eventi avversi gravi di disturbi respiratori e sepsi di cui al riesame dei dati relativi alla sicurezza. Tuttavia, permane incertezza sulla possibilità che questo metodo di somministrazione riduca il rischio di insufficienza respiratoria e sepsi rispetto all'iniezione in bolo. Alla luce dei dati valutati il PRAC è del parere che le informazioni sul prodotto debbano essere aggiornate raccomandando l'infusione continua come alternativa alla somministrazione in bolo. Inoltre, il paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto richiede raccomandazioni di dosaggio chiare al fine di evitare errori terapeutici.

È stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente a un piano di comunicazione, per informare gli operatori sanitari interessati in merito alle nuove raccomandazioni e alle misure di minimizzazione del rischio convenute descritte sopra.

Alla luce di quanto sopra il comitato ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti terlipressina indicati per il trattamento dell'HRS di tipo 1 rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in seguito alla valutazione dei dati relativi alla farmacovigilanza per i medicinali contenenti terlipressina indicati nel trattamento dell'HRS di tipo 1;
- il PRAC ha preso in considerazione la totalità dei dati, compresi i dati clinici della sperimentazione CONFIRM, i dati aggregati di tre studi (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) e i dati presentati per iscritto dal titolare o dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio; il PRAC ha inoltre preso in considerazione l'esito della consultazione con un gruppo di esperti ad hoc;
- il PRAC ha concluso, sulla base dei dati relativi all'efficacia disponibili (compresi i dati messi a disposizione dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale), che le evidenze non sollevano dubbi seri sull'efficacia stabilita in merito all'esito di inversione dell'HRS di tipo 1, mentre il beneficio in termini di sopravvivenza rimane incerto;
- il PRAC ha inoltre concluso che l'uso di medicinali contenenti terlipressina per il trattamento dell'HRS di tipo 1 è associato a un aumento del rischio di insufficienza respiratoria e di sepsi/shock settico; il PRAC ha osservato la potenziale additività dell'uso concomitante di albumina e terlipressina, poiché l'albumina stessa è associata a un rischio di sovraccarico di volume e di insufficienza respiratoria, e nel complesso nella sperimentazione CONFIRM sono state utilizzate dosi di albumina più elevate rispetto alle linee guida cliniche dell'UE;
- il PRAC ha raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto con avvertenze e precauzioni riguardanti insufficienza respiratoria e sepsi/shock settico, per tenere conto delle attuali conoscenze cliniche sulla sicurezza di terlipressina quando è utilizzata nel trattamento dell'HRS di tipo 1. Il PRAC ha inoltre raccomandato di includere nelle informazioni sul prodotto l'avvertenza di usare con cautela albumina in associazione a terlipressina;
- il PRAC è del parere che i dati riesaminati sollevino preoccupazioni in merito al beneficio e al rischio del trattamento con terlipressina in gruppi specifici di pazienti, in particolare nei pazienti con disfunzione renale avanzata [definita da sCR al basale superiore a 442 $\mu\text{mol/L}$ 5,0 mg/dL] e malattia epatica grave (definita come ACLF di grado 3 e/o punteggio MELD ≥ 39), in quanto

l'uso di terlipressina in questi gruppi di pazienti è associato a un aumento del rischio di mortalità, a una riduzione dell'efficacia e a un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui insufficienza respiratoria (in particolare per i pazienti con ACLF di grado 3 e/o punteggio MELD ≥ 39). Il PRAC ha quindi concluso che le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate indicando che l'uso di terlipressina nel trattamento dell'HRS di tipo 1 in pazienti con sCr al basale superiore a 442 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL) o con ACLF di grado 3 e/o punteggio MELD ≥ 39 deve essere evitato, a meno che gli operatori sanitari non ritengano che, nel singolo paziente, i benefici del trattamento con terlipressina siano superiori ai rischi;

- il PRAC ha preso in considerazione ulteriori prove riguardanti la somministrazione di terlipressina tramite infusione e.v. continua in alternativa al metodo di somministrazione approvato (iniezione in bolo). Nel complesso, sebbene il PRAC abbia osservato che le prove disponibili sono limitate, è comunque indicativo del fatto che l'infusione continua migliori il profilo di sicurezza generale di terlipressina a un livello clinicamente significativo, mentre l'efficacia viene mantenuta. Pertanto, come misura di minimizzazione del rischio, il PRAC ha raccomandato l'aggiunta dell'infusione e.v. continua alle informazioni sul prodotto quale metodo di somministrazione alternativo;
- il PRAC ha inoltre concordato in merito alla diffusione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente a un piano di comunicazione, per evidenziare le nuove informazioni e le avvertenze relative ai rischi individuati e aggiunti alle informazioni sul prodotto.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti terlipressina indicati nel trattamento dell'HRS di tipo 1 rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti terlipressina indicati nel trattamento dell'HRS di tipo 1.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusioni generali

Il CMDh, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischio/beneficio resti favorevole per i medicinali contenenti terlipressina indicati nel trattamento dell'HRS di tipo 1, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto descritte sopra.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti terlipressina indicati nel trattamento dell'HRS di tipo 1.