

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Uuringust CONFIRM (Wong *et al.*, 2021) tuvastati viimases perioodilise ohutusaruande menetluses (PSUSA/00002905/202104) uued ohutusandmed terlipressiini sisaldavate ravimite kohta, mille ravimiohutuse riskihindamise komitee vormistas detsembris 2021. Kuigi uuringus suurenes terlipressiini rühmas 1. tüüpi hepatorenaalsündroomi (HRS) tagasipööramise toime (esmane efektiivsusnäitaja) oluliselt, ei täheldatud 90. päeval platseeborühmaga võrreldes kasulikkust elumusele. 90. päevaks oli terlipressiini rühmas surnud 101 patsienti (51%) ja platseeborühmas 45 patsienti (45%). 90 päeva jooksul teatatud surmajuhtudest suri hingamishäirete tõttu terlipressiini rühma patsientidest 11% ja platseeborühmas 2%. Lisaks oli hingamispuudulikkuse ja ägeda hingamispuudulikkuse esinemissagedus terlipressiini rühmas suurem kui platseeborühmas (hingamispuudulikkus: 10% vs. 3%; äge hingamispuudulikkus: 4% vs. 2%). Täheldati ka sepsise / septilise šoki raskete kõrvalnähtude tasakaalustamatust (7% vs. 0%).

Uuringu CONFIRM järelanalüüsis oli terlipressiini rühmas halvem tulemus platseeborühmaga võrreldes nende patsientide alarühmas, kellel oli seerumi kreatiniinitaseme lähteväärtus üle 5 mg/dl. Sel põhjusel oli põhjendatud patsiendirühmade ning suurenenud hingamispuudulikkuse ja surma riskiga seotud riskitegurite täiendav uurimine.

Maksauuringute Euroopa assotsiatsiooni (EASL) kompenseerimata maksatsirroosiga patsientide raviuunis (EASL, 2018) soovitatakse tsirroosipatsientidel, kellel on esialgse ägeda neeruvigastuse staadium > 1a, manustada normovolemia indutseerimiseks ja säilitamiseks koos terlipressiiniga albumiini. Uuringus CONFIRM kasutati mõlemas uuringurühmas albumiini vastavalt standardravina. Uuringu CONFIRM tulemuste põhjal on püstitatud hüpotees, et täheldatud respiratoorse düsfunktsiooni suur esinemissagedus võib olla tingitud albumiini ja terlipressiini võimalikust farmakodünaamilisest vastastiktoimest. Sel põhjusel tuli täiendavalt uurida albumiini ja terlipressiini kombineeritud kasutamise kasulikkuse ja riski suhet.

ELi ravimiteabes soovitatakse manustada terlipressiini boolusena ja boolusmanustamist kasutati ka uuringus CONFIRM. Uuringus Cavallin *et al.* (2016) viidati, et terlipressiini pidevinfusiooniga kaasneb parem ohutusprofiil kui boolusena manustamisel, seega vältides terlipressiini maksimaalseid plasmakontsentratsioone ning see võib vähendada raskeid kõrvalnähte, sealhulgas mahuülekoormust ja hingamispuudulikkust. Tõendite täiendav uurimine oli põhjendatud, et selgitada, kas terlipressiini kasulikkuse ja riski tasakaalu HRSi näidustusel saaks parendada annustamissoovituste ajakohastamisega.

Eespool nimetatud perioodilise ohutusaruande menetluse kontekstis oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et terlipressiini kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamiseks HRSi ravis on vaja asjakohane menetlus põhjalikult läbi vaadata.

Nende probleemide tõttu algatas Taani raviamet 22. detsembril 2021 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud probleemide mõju terlipressiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Menetlus piirdus 1. tüüpi HRSi näidustusega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 16. jaanuaril 2020 vastu soovitusel, mida seejärel arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiserühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Terlipressiini kasulikkust 1. tüüpi HRSi ravis peetakse tõestatuks kliiniliste uuringute andmete ja metaanalüüsi põhjal, mis tõendavad terlipressiini järjepidevat toimet 1. tüüpi HRSi tagasipööramisele võrreldes platseebo ja midodriini/oktreotiidiga. Uuringu CONFIRM uued andmed toetasid terlipressiini tõestatud efektiivsust 1. tüüpi HRSi ravis seoses 1. tüüpi HRSi tagasipööramise tulemustega. Tuvastati ka muud metaanalüüsid, kus teatati sarnastest efektiivsustulemustest terlipressiini kasuks. Samas ei ilmnunud Mallinckrodti uuringute (OT-0401, REVERSE ja CONFIRM) koondandmetest terlipressiini ja platseebo elumuses statistilisi erinevusi üheski ajapunktis kuni 90 päevani. Seega ei leitud ainsas uuringut CONFIRM sisaldanud metaanalüüsis terlipressiini ja platseebo elumuse erinevust.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvates on see leid probleem, sest 1. tüüpi HRSiga patsientide jaoks on kõige olulisem pikendada maksasiirdamise võimaluse perioodi, suurendades elumust. Elumuse tulemustes on siiski teatud määral määramatust, sest läbivaadatud tõendid (uuringud ja metaanalüüs) varieeruvad uuringute heterogeensuse tõttu ja sõltuvad metaanalüüside konkreetsetest valikukriteeriumidest. Mõni väiksem randomiseeritud, kontrollrühmaga uuring näitab terlipressiini mitteolulist kasulikkust elumusele, kuid mitte suurimad randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringud. Seega näib, et kombineerituna ja uuringu suurusega kaaludes kasulikkus elumusele kaob.

Terlipressiinravi suhtes vähenenud või puuduva ravivastuse riskitegurite hindamisel täheldati, et terlipressiini proportsionaalne toime HRSi tagasipööramisele näis olevat väiksem, kui seda kasutati patsientidel, kellel oli sCr lähteväärtus üle 5 mg/dl. Lisaks täheldati uuringute OT-0401, REVERSE, CONFIRM koondandmetes, et patsientidel, kellel oli sCr lähteväärtus üle 5 mg/dl, oli surma risk 14 päeva pärast 2 korda suurem kui platseeboga. Absoluutnäitajates tähendab see suremuse 27,2% erinevust platseebo kasuks ja seetõttu ei olnud uuringus terlipressiinravi kasulik neerutalitluse kaugelaenenud häirega patsientidele, kellel oli kreatiniinitase üle 5 mg/dl. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas lähteväärtuse (üle 5 mg/dl) prognostilist võimet prognoosida konkreetsele patsiendile ebasoodsat tulemust ja leidis, et terlipressiiniga ravitava 1. tüüpi HRSiga patsiendid on keerukad ning nende prognoos sõltub tõenäoliselt ka paljudest muudest olulistest prognostilistest teguritest, näiteks vanusest, tsirroosi põhjusest (nt alkoholiga seotud või mitte) ja kaasuvatest haigustest. Samamoodi täheldati uuringu CONFIRM järelanalüüsis (Wong *et al.* (2022)) efektiivsuse vähenemist ja suremuse suurenemist väga kaugelaenenud maksahaigusega patsientidel, mida määratleti ägeda-kroonilise maksapuudulikkuse (ACLF) 3. astmena. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et need on järelanalüüsid, mida tuleb tõlgendada ettevaatlikult. Lisaks märgiti, et 1. tüüpi HRSi üksikjuhtumite raviotsused tuleb jätta arsti otsustada, sest neid patsiente ravitakse individuaalse olukorra alusel asjatundlikus meditsiinasutuses. Seda toetasid eksperdid, kellega ravimiohutuse riskihindamise komitee konsulteeris menetluse ajal. Kooskõlas tähelepanekute ja aruteluga oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et läbivaadatud andmed tõstatavad küsimusi terlipressiinravi kasulikkuse ja riski kohta teatud patsiendirühmades, ning seetõttu leidis komitee, et ravimiteabesse tuleb lisada hoiatus vältida terlipressiinravi patsientidel, kellel on sCr lähteväärtus üle 5 mg/dl ja/või ACLFi 3. aste (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.2 ja 4.4 ning vastavad pakendi infolehe lõigud).

Hinnatud ohutusandmetest ilmnes, et terlipressiinirühmas oli uuringus CONFIRM suremus kuni 90. päevani suurem kui platseeborühmas. Hingamispuudulikkuse, sepsise ja septilise šokiga seotud surmlõppega kõrvalnähtudest teatati uuringu CONFIRM terlipressiini rühmas suuremal protsendil uuringuosalistest; uuringute koondandmete analüüsid näitasid sarnaseid leide. Kõige sagedamini teatatud respiratoorsed kõrvalnähud terlipressiini rühmas olid hingamispuudulikkus, düspnoe, kopsuturse ja pleuraefusioon ning nendest juhtudest teatati terlipressiini rühmas sagedamini kui platseeborühmas. 3 läbivaadatud uuringu koondandmete põhjal täheldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et hingamispuudulikkuse ja seotud kõrvalnähtude esinemissagedus terlipressiini rühmas on oluliselt suurem kui hinnanguline esinemissagedus ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 alusel, kus

nt hingamispuudulikkus on praegu loetletud esinemissagedusega „aeg-ajalt“. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli seepärast arvamisel, et ravimiteabes tuleb ajakohastada kõrvaltoimete „hingamispuudulikkus“, „kopsuturse“, „respiratoorne distress“ ja „düspnoe“ esinemissagedused. Arutati nende reaktsioonide esinemise seiret. Ekspertid nõustasid, et hoiatus vedelikuülekoormuse jälgimise kohta on põhjendatud vastavalt ravikeskuste protokollidele, millega kohandatakse ravi albumiini ja diureetikumidega, kuid selgelt määratletud uuringuplaani või vahendit ei ole võimalik tuvastada. Ravimiteave peab sisaldama sõnastust, mis annab ravimi määrajatele ja patsientidele juhiseid raviaegse regulaarse jälgimise nõuete kohta (vererõhk, pulss, vere hapnikuküllastus, seerumi naatriumi- ja kaaliumisisaldus ning vedelikutasakaal) ning südame-veresoonkonna või kopsuhaigusega patsientidele vajaliku eriravi kohta. Samuti tuleb lisada juhised, et terlipressiinravi ei tohi alustada patsientidel, kellel taastekivad hingamisraskused või süveneb hingamisteede haigus, ja ravi tuleb lõpetada, kui hingamispuudulikkuse sümptomid on rasked või ei taandu (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4 ja pakendi infolehe vastavad lõigud).

Hinnati ka respiratorsete sündmuste tekke riskitegureid. Uuringu CONFIRM alarühmade järelanalüüsi kohaselt oli maksafunktsiooni raske langusega patsientidel, eriti ACLFi 3. astme ja MELD-skooriga ≥ 39 patsientidel terlipressiinravi ajal hingamispuudulikkuse ja vedeliku ülekoormusega seotud raskete kõrvalnähtude tekke riski suurim erinevus võrreldes platseeboga. Maksatalitluse raske vähenemise ja terlipressiinist tingitud hingamishäirete suhtes suurenenud tundlikkuse mehhanism ei ole praegu selge ning seda seost võivad süvendada muud tegurid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et järelanalüüsi tuleb tõlgendada ettevaatlikult. Lisaks märgiti sarnaselt järelanalüüsiga väiksema kasulikkuse kohta nendes patsientide alarühmades, et 1. tüüpi HRSi üksikjuhtumite raviotsused tuleb jätta arsti otsustada, sest neid patsiente ravitakse individuaalse olukorra alusel asjatundlikus meditsiinasutuses. Seda toetasid eksperdid, kellega ravimiohutuse riskihindamise komitee konsulteeris menetluse ajal. Kooskõlas tähelepanekute ja aruteluga oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et läbivaadatud andmed tõstatavad küsimusi terlipressiinravi riski kohta 1. tüüpi HRSiga patsientide erirühmades, ning järelanalüüs seepärast, et ravimiteabesse on kasulik lisada hoiatus ACLFi 3. astme ja/või MELD-skooriga ≥ 39 seose kohta hingamispuudulikkuse arengu ja seega suurenenud suremusega (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4 ja pakendi infolehe vastavad lõigud).

Arutati ka albumiini muutvat rolli terlipressiini ja hingamispuudulikkuse seoses. Seerumi suure albumiinisaldusega patsientidel on terlipressiinravi ajal eeldatavalt suurem hingamispuudulikkuse risk. Uuringus CONFIRM kasutati eelneva albumiini suuremaid annuseid kui need, mida soovitatakse EASLi suunistes ja millest teatasid eksperdid, kellega konsulteeriti teabe läbivaatamisel; see võis mõjutada nimetatud ohutustähelepanekuid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et arvestades USA ja ELi teatatud tavade erinevusi ja asjaolu, et albumiin on osa standardravist, ning terlipressiini efektiivsus sõltub albumiini infusioonist, ei ole albumiini samaaegse kasutamise suhtes vaja võtta meetmeid. Samas on oluline täiendada terlipressiini sisaldavate ravimite ravimiteavet, et soovitada ettevaatlikkust terlipressiini manustamisel koos inimalbumiini ja kaalutleda inimalbumiini annuse vähendamist hingamispuudulikkuse või vedeliku ülekoormuse nähtude või sümptomite korral (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4 ja pakendi infolehe vastavad lõigud).

Arvestades sepsise / septilise šoki juhtude tasakaalustamatust kõigis 3 uuringus terlipressiini- ja platseeborühma vahel, asjaolu, et uuringu CONFIRM riskierinevus 7% (95% usaldusvahemik: 3,5; 10,5) on statistiliselt oluline ning sepsis/septiline šokk on raske sündmus ja võimalik fataalne tüsistus nendele patsientidele (uuringus CONFIRM suri selle sündmuse tõttu 60% sepsisega patsientidest), pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee sepsist / septilist šokki oluliseks tuvastatud terlipressiini riskiks, mis tuleb lisada ravimiteabesse loetletud kõrvaltoimena koos hoiatusega ravimi määrajatele ja patsientidele nende sündmuste kohta. Lisaks peab ravimiteave sisaldama infektsioonile viitavate sümptomite igapäevase jälgimise juhiseid (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.4 ja 4.8 ning pakendi infolehe vastavad lõigud).

Arutati tõendeid intravenoosse pidevinfusioonina manustamise kui alternatiivse meetodi kohta. Müügiloa hoidjad esitasid kirjanduses avaldatud teabe mitme uuringu kohta¹, mis käsitles terlipressiini intravenoosse pidevinfusiooni toimet 1. tüüpi HRSi ravim mitmesugustes tingimustes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et pidevinfusiooni ohutuse ja efektiivsuse andmed on piiratud, eriti uuringutes, kus pidevinfusiooni võrreldakse boolussüstega. Sellele vaatamata ilmneb läbivaadatud kirjandusandmete ja eelkõige suurima tuvastatud uuringu (Cavallin, 2016) põhjal terlipressiini intravenoosse pidevinfusiooni korral ravivastus, mis on võrreldav terlipressiini intravenoosse boolusannuse ja kõrvalnähtude väiksema esinemissagedusega. Kliiniliste uuringute ajal oli algannus 2 mg ööpäevas. Kui ravivastust ei täheldatud, võis annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 12 mg ööpäevas. Nende annuste kasutamisel oli raviga seotud kõrvalnähtude esinemissagedus endiselt väike. Lisaks oli terlipressiini üldkontsentratsioon veres pärast intravenoosset infusiooni väiksem kui booluse korral. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et positiivsete uuringutulemuste põhjal on pidevinfusioon lisatud kliinilise ravi suunistesse (EASL, 2018) ja kliinilisse praktikasse. Tuleb märkida, et neid tulemusi toetavad ka ajutise eksperdirühma teatatud kliinilised kogemused. Ajutise eksperdirühma eksperdid kirjeldasid, et nende kliiniline kogemus toetab kehtivaid intravenoosse pidevinfusiooni annustamissoovitusi kliinilise ravi suunistes (EASL 2018) ning mõlemat olemasolevat riiklikku ravimi omaduste kokkuvõtte uuendust seoses pidevinfusiooni kui boolusinfusiooni alternatiiviga, mida on juba tehtud Itaalias ja Austrias.

Kuigi tõendid olid piiratud, nagu kirjeldatud, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiselt arvamusel, et terlipressiini intravenoosne pidevinfusioon parendab üldist ohutusprofiili kliiniliselt olulisel määral, kuid efektiivsust ei peeta mõjutatuks; terlipressiini väiksem ööpäevane annus koos püsivate plasmakontsentratsioonidega, mida seostatakse pidevinfusiooniga, võib ohutusprofiili parendada, saavutades siiski ravivastuse sarnase määra. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et raviga seotud raskete kõrvalnähtude arvu täheldatud vähenemist (nagu on eelmääratletud artiklis Cavallin, 2016) pidevinfusiooni kasutamisel saab ekstrapoleerida konkreetselt hingamishäirete ja sepsise ägedatele kõrvaltoimetele, mida arutati ohustusteabe läbivaatamisel. Jääb siiski määramatuks, kas see manustamisviis võib võrreldes boolussüstiga vähendada hingamispuudulikkuse ja sepsise riski. Hinnatud andmeid arvestades on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et ravimiteavet tuleb ajakohastada, et soovitada boolusmanustamise alternatiivina pidevinfusiooni. Ravivigade vältimiseks tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 esitada selged annustamissoovitused.

Samuti lepiti kokku, et koostatakse tervishoiutöötajate teatis ja teavituskava, millega teavitatakse asjaomaseid tervishoiutöötajaid eespool kirjeldatud uutest soovitustest ja riskivähendusmeetmetest.

Eelöeldut arvestades on komitee arvamusel, et 1. tüüpi HRSi raviks näidustatud terlipressiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles 1. tüüpi HRSi raviks näidustatud terlipressiini sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmete hindamist.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki andmeid, sealhulgas uuringu CONFIRM kliinilisi andmeid, 3 uuringu (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) koondandmeid ja müügiloa

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

hoidja(te) kirjalikult esitatud andmeid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka ajutise eksperdirühmaga konsulteerimise tulemust.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas olemasolevate efektiivsusandmete põhjal (sh andmed, mis muutusid kättesaadavaks pärast esmase müügiloa andmist), et tõendid ei tekita suuri kahtlusi tõestatud efektiivsuse suhtes 1. tüüpi HRSi tagasipööramise tulemuste suhtes, kuid kasulikkus elumusele on endiselt ebaselge.
- Samuti järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et terlipressiini sisaldavate ravimite kasutamine 1. tüüpi HRSi ravis on seotud hingamispuudulikkuse ja sepsise / septilise šoki suurema riskiga. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis albumiini ja terlipressiini samaaegse kasutamise võimalikku aditiivset toimet, sest albumiin ise on seotud mahuülekoormuse ja hingamispuudulikkuse riskiga ning uuringus CONFIRM kasutati üldiselt suuremaid albumiini annuseid kui ELi kliinilistes suunistes.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas ajakohastada ravimiteavet, et arvestada praegusi kliinilisi teadmisi terlipressiini ohutuse kohta kasutamisel 1. tüüpi HRSi ravis koos hoiatuste ja ettevaatusabinõudega hingamispuudulikkuse ja sepsise / septilise šoki kohta. Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada ravimiteabesse hoiatuse albumiini ettevaatliku kasutamise kohta manustamisel koos terlipressiiniga.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et läbivaadatud andmed tõstatavad küsimusi terlipressiinravi kasulikkuse ja riski kohta teatud patsiendirühmades, nimelt kaugelearenenud neerupuudulikkusega (määratletud kui sCr lähteväärtus üle 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) ja raske maksahaigusega (määratletud kui ACLFi 3. aste ja/või MELD-skoor ≥ 39) patsientidel, sest terlipressiini kasutamine nendes patsiendirühmades on seotud suurenenud suremusriski, vähenenud efektiivsuse ja suurema kõrvalnähtude, sealhulgas hingamispuudulikkuse riskiga (eriti ACLFi 3. astme ja/või MELD-skooriga ≥ 39 patsientidel). Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas seega, et ravimiteavet tuleb ajakohastada, et näidata, et terlipressiini kasutamist 1. tüüpi HRSi raviks patsientidel, kellel oli sCr lähteväärtus üle 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) või ACLFi 3. aste ja/või MELD-skoor ≥ 39 , tuleb vältida, v.a kui tervishoiutöötajad on arvamusel, et terlipressiinravi kasulikkus ületab konkreetsel patsiendil tuvastatud riske.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas täiendavaid tõendeid terlipressiini manustamise kohta intravenoosse pidevinfusioonina kui heakskiidetud manustamisviisi (boolussüste) alternatiivina. Kuigi ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et olemasolevad tõendid on piiratud, viitavad need siiski sellele, et pidevinfusioon parendab terlipressiini üldist ohutusprofiili kliiniliselt olulisel määral, samas kui efektiivsus säilib. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas seepärast lisada riskivähendusmeetmena ravimiteabesse alternatiivse manustamismeetodina intravenoosse pidevinfusiooni.
- Samuti leppis ravimiohutuse riskihindamise komitee kokku, et avaldatakse tervishoiutöötajate teatis ja teavituskava, milles juhitakse tähelepanu ravimiteabesse lisatud uuele teabele ja hoiatustele seoses tuvastatud riskidega.

Eelöeldut arvestades on komitee arvamusel, et 1. tüüpi HRSi raviks näidustatud terlipressiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Seega soovitab inimravimite komitee muuta 1. tüüpi HRSi raviks näidustatud terlipressiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldised järeldused

Seega on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et 1. tüüpi HRSi raviks näidustatud terlipressiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muuta 1. tüüpi HRSi raviks näidustatud terlipressiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.