

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Noi date de siguranță din studiul CONFIRM (Wong et al, 2021) au fost identificate în ultima procedură de evaluare unică a raportului periodic actualizat privind siguranța (RPAS) (PSUSA/00002905/202104) pentru medicamentele care conțin terlipresină, încheiată în decembrie 2021 de PRAC. În acest studiu, în pofida unui efect crescut semnificativ asupra inversării SHR de tip 1 în grupul tratat cu terlipresină (criteriul principal de evaluare a eficacității), nu s-a observat niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea în ziua 90 comparativ cu grupul placebo. Până în ziua 90, decesul s-a produs la 101 pacienți (51 %) din grupul tratat cu terlipresină și la 45 de pacienți (45 %) din grupul tratat cu placebo. Dintre decesele raportate în decurs de 90 de zile, 11 % din pacienții din grupul tratat cu terlipresină au decedat din cauza afecțiunilor respiratorii, comparativ cu 2 % din pacienții din grupul tratat cu placebo. În plus, incidența insuficienței respiratorii și a insuficienței respiratorii acute a fost mai mare în grupul tratat cu terlipresină decât în grupul tratat cu placebo (10 % față de 3 % în cazul insuficienței respiratorii și 4 % față de 2 % în cazul insuficienței respiratorii acute). De asemenea, s-a observat un dezechilibru al evenimentelor adverse grave (EAG) asociate cu septicemia/șocul septic (7 % față de 0 %).

Analiza post-hoc a studiului CONFIRM a demonstrat o agravare a rezultatelor în grupul la care s-a administrat terlipresină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, în subgrupul de pacienți cu un nivel inițial al creatininei serice de peste 5 mg/dl. Prin urmare, s-a justificat o investigație suplimentară a grupurilor de pacienți și a factorilor de risc asociați cu risc crescut de insuficiență respiratorie și deces.

Administrarea de albumină pentru a induce și a menține normovolemia concomitent cu administrarea de terlipresină este recomandată la pacienții cirofici cu un stadiu inițial de injurie renală acută (IRA) >1a, conform ghidului Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL) pentru tratarea pacienților cu ciroză decompensată (EASL, 2018). Prin urmare, albumina a fost utilizată ca tratament standard în cadrul studiului CONFIRM în ambele brațe de studiu. Din rezultatele studiului CONFIRM, s-a emis o ipoteză conform căreia incidența ridicată observată a disfuncției respiratorii ar putea fi cauzată de o potențială interacțiune farmacodinamică între albumină și terlipresină. Prin urmare, a fost necesar ca raportul beneficiu-risc al utilizării combinate a albuminei și a terlipresinei să fie investigat suplimentar.

Informațiile referitoare la medicament din UE recomandă administrarea în bolus a terlipresinei, iar administrarea în bolus a fost utilizată, de asemenea, în cadrul studiului CONFIRM. Un studiu realizat de Cavallin et al. (2016) a sugerat că perfuzia continuă cu terlipresină este asociată cu un profil de siguranță mai bun decât administrarea în bolus, evitându-se astfel valori mari ale concentrațiilor plasmatiche maxime de terlipresină și, prin urmare, cu o posibilă reducere a evenimentelor adverse grave, inclusiv supraîncărcarea lichidiană și insuficiența respiratorie. Investigarea suplimentară a dovezilor a fost justificată pentru a clarifica dacă raportul beneficiu-risc pentru terlipresină în indicația de SHR poate fi îmbunătățit prin actualizarea posologiei recomandate.

În contextul RPAS de mai sus, PRAC a considerat că este necesară o revizuire amănunțită în cadrul procedurii corespunzătoare pentru evaluarea raportului beneficiu-risc pentru terlipresină în SHR.

Prin urmare, la 22 decembrie 2021, având în vedere motivele de îngrijorare de mai sus, Agenția Daneză pentru Medicamente a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin terlipresină și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate. Domeniul de aplicare al acestei proceduri a fost limitat la indicația de SHR de tip 1.

La 29 septembrie 2022, PRAC a adoptat o recomandare care ulterior a fost analizată de CMD(h), în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

### **Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC**

Beneficiul terlipresinei în tratamentul SHR de tip 1 este considerat a fi stabilit pe baza dovezilor din studiile clinice și din meta-analiza care demonstrează un efect constant al terlipresinei asupra inversării SHR de tip 1 în comparație cu placebo și midodrină/octreotidă. Noile date obținute din studiul CONFIRM au susținut eficacitatea stabilită a terlipresinei în tratamentul SHR de tip 1 în ceea ce privește rezultatul inversării SHR de tip 1. În plus, au fost identificate și alte meta-analize, cu rezultate raportate de eficacitate similare în favoarea terlipresinei. Cu toate acestea, datele cumulate din studiile Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE și CONFIRM) nu au indicat nicio diferență statistică în ceea ce privește supraviețuirea între terlipresină și placebo la un moment dat, până la 90 de zile. În consecință, singura meta-analiză în care este inclus CONFIRM nu a constatat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea între terlipresină și placebo. PRAC a considerat că această constatare reprezintă un motiv de îngrijorare, întrucât cel mai relevant rezultat pentru pacienții cu SHR de tip 1 este prelungirea intervalului de timp în care se poate efectua un transplant de ficat, prin creșterea duratei de supraviețuire. Cu toate acestea, există un anumit nivel de incertitudine cu privire la rezultatul privind supraviețuirea, întrucât rezultatele diferă între dovezile (studii și meta-analiză) evaluate, din cauza eterogenității studiilor și în funcție de criteriile de selecție specifice aplicate în meta-analize. Câteva dintre cele mai mici studii randomizate controlate (SCR-uri) realizate indică un beneficiu de supraviețuire nesemnificativ în favoarea terlipresinei, iar cele mai mari SCR-uri nu indică acest lucru. Prin urmare, beneficiile de supraviețuire par să dispară atunci când sunt combinate și ponderate în funcție de mărimea studiilor.

La evaluarea factorilor de risc pentru un răspuns redus sau non-răspuns la tratamentul cu terlipresină, s-a observat că efectul proporțional al terlipresinei asupra inversării SHR a părut a fi redus când a fost utilizat pentru tratarea pacienților cu valori inițiale ale sCr de peste 5 mg/dl. În plus, în datele cumulate din studiile OT-0401, REVERSE, CONFIRM, pacienții cu valori inițiale ale sCr mai mari de 5 mg/dl au avut risc de deces de 2 ori mai mare, comparativ cu placebo după 14 zile. În valori absolute, diferența este de 27,2 % în ceea ce privește mortalitatea în favoarea tratamentului cu placebo și, prin urmare, pacienții cu disfuncție renală în stadiu avansat, cu valori ale creatininei de peste 5 mg/dl, nu au obținut beneficii în cadrul studiului în urma tratamentului cu terlipresină. PRAC a discutat despre capacitatea de prognostic a pragului (sCr peste 5 mg/dl) de a anticipa un rezultat nefavorabil pentru fiecare pacient în parte și a considerat că prognosticul pacienților cu SHR de tip 1 tratați cu terlipresină este complex și va depinde, cel mai probabil, și de mulți alți factori de prognostic importanți, inclusiv, de exemplu, vârsta, cauza cirozei (de exemplu, alcoolică sau nealcoolică) și comorbiditățile. În mod similar, din analiza post-hoc a studiului CONFIRM realizată de Wong et al (2022), s-a observat eficacitate redusă și mortalitate crescută la pacienții cu boală hepatică foarte avansată, definită ca ACLF de gradul 3. PRAC a remarcat că acestea sunt analize post-hoc, care trebuie interpretate cu precauție. În plus, s-a remarcat că deciziile privind tratamentul pentru cazurile individuale de SHR de tip 1 trebuie lăsate la latitudinea medicului, întrucât acești pacienți sunt tratați în funcție de circumstanțele lor individuale într-un cadru de expertiză avansată. Acest lucru a fost susținut de experții consultați de PRAC în cursul procedurii. În conformitate cu observațiile și discuția, PRAC a considerat că datele analizate ridică motive de îngrijorare cu privire la raportul beneficiu-risc al tratamentului cu terlipresină la anumite grupuri de pacienți și, prin urmare, PRAC a considerat că trebuie introdusă în informațiile referitoare la medicament o declarație de atenționare pentru a evita tratamentul cu terlipresină la pacienții cu niveluri inițiale de sCr de peste 5 mg/dl și/sau ACLF de gradul 3 (punctele 4.2 și 4.4 din RCP și punctele relevante din prospect).

Datele evaluate privind siguranța au arătat că mortalitatea până în ziua 90 a fost mai mare în grupul de tratament cu terlipresină decât în grupul de tratament cu placebo din cadrul studiului CONFIRM. Au fost raportate evenimente adverse letale asociate cu insuficiența respiratorie, septicemia și șocul septic la un procent mai mare de subiecți din grupul de tratament cu terlipresină din cadrul studiului CONFIRM; analizele datelor cumulate ale studiului au relevat constatări similare. Evenimentele adverse respiratorii raportate cel mai frecvent în grupul de tratament cu terlipresină au fost insuficiență respiratorie, dispnee, edem pulmonar și efuziune pleurală, iar aceste evenimente au fost raportate cu o incidență mai mare în grupul de tratament cu terlipresină decât în cel cu placebo. Pe baza datelor cumulate din cele 3 studii analizate, PRAC a observat că incidența insuficienței respiratorii și a evenimentelor adverse asociate din grupul de tratament cu terlipresină a fost semnificativ mai mare decât incidența estimată conform punctului 4.8 din RCP-ul actual, în care, de exemplu, insuficiența respiratorie este menționată în prezent mai puțin frecventă. Prin urmare, PRAC a considerat că frecvențele reacțiilor adverse „insuficiență respiratorie”, „edem pulmonar”, „detresă respiratorie”, „dispnee” trebuie actualizate în informațiile referitoare la medicament. S-a discutat despre monitorizarea apariției acestor reacții. Experții au fost de acord că se justifică o atenționare privind monitorizarea supraîncărcării lichidiene, în conformitate cu protocoalele centrelor de tratament, adaptând tratamentul cu albumină și diuretice în mod corespunzător, deși nu a putut fi identificat niciun protocol sau instrument clar definit. Informațiile referitoare la medicament trebuie să includă formulări care să instruiască medicii prescriptori și pacienții cu privire la cerințele de monitorizare periodică care trebuie luate în considerare în timpul tratamentului (tensiune arterială, frecvență cardiacă, saturație în oxigen, niveluri serice de sodiu și potasiu, precum și echilibru hidric) și cu privire la precauția deosebită necesară pentru tratamentul pacienților cu boli cardiovasculare sau pulmonare. În plus, trebuie adăugate instrucțiuni pentru a nu începe tratamentul cu terlipresină la pacienții cu debut nou de dificultăți de respirație sau de agravare a bolii respiratorii și pentru a întrerupe tratamentul dacă simptomele de insuficiență respiratorie sunt severe sau nu dispar [punctul 4.4 din RCP și punctul (punctele) relevant(e) din prospect].

De asemenea, au fost evaluați factorii de risc pentru apariția evenimentelor respiratorii. Conform unei analize post hoc de subgrup a studiului CONFIRM, grupul de pacienți cu reducere severă a funcției hepatice, în special pacienții cu scor ACLF de gradul 3 și MELD  $\geq$  39, a avut cea mai mare diferență de risc pentru apariția insuficienței respiratorii și a evenimentelor adverse grave asociate supraîncărcării lichidiene când au fost tratați cu terlipresină, comparativ cu placebo. În prezent, mecanismul dintre reducerea severă a funcției hepatice și creșterea sensibilității la afecțiuni respiratorii induse de terlipresină nu este clar, iar asocierea poate fi influențată de alți factori. PRAC a remarcat că acestea sunt analize post-hoc, care trebuie interpretate cu precauție. În plus și în mod similar concluziilor privind beneficiul redus în aceste subgrupuri de pacienți, s-a remarcat că deciziile privind tratamentul pentru cazurile individuale de SHR de tip 1 trebuie lăsate la latitudinea medicului, întrucât acești pacienți sunt tratați în funcție de circumstanțele lor individuale într-un cadru de expertiză avansată. Acest lucru a fost susținut de experții consultați de PRAC în cursul procedurii. În conformitate cu observațiile și discuția, PRAC a considerat că datele analizate ridică motive de îngrijorare cu privire la riscul asociat tratamentului cu terlipresină la anumite grupuri de pacienți cu SHR de tip 1 și, prin urmare, a concluzionat că este utilă includerea unei atenționări în informațiile referitoare la medicament cu privire la asocierea dintre scorul ACLF de gradul 3 și/sau scorul MELD  $\geq$  39 și apariția insuficienței respiratorii, determinând astfel creșterea mortalității [punctul 4.4 din RCP și punctul (punctele) relevant(e) din prospect].

De asemenea, s-a discutat despre rolul modificador al albuminei în asocierea cu insuficiența respiratorie cauzată de terlipresină. Se presupune că pacienții cu valori mari ale albuminei serice sunt expuși unui risc mai mare de insuficiență respiratorie atunci când sunt tratați cu terlipresină. În studiul CONFIRM, albumina anterioară a fost utilizată în doze mai mari decât cele recomandate în ghidurile EASL și așa cum au raportat experții consultați în cadrul evaluării, ceea ce ar fi putut contribui la constatările de

mai sus privind siguranța. PRAC a considerat că, având în vedere diferențele dintre practicile raportate în SUA și UE și întrucât albumina face parte din tratamentul standard, iar eficacitatea terlipresinei depinde de perfuzia cu albumină, nu se consideră necesară nicio măsură privind utilizarea concomitentă a albuminei. Totuși, este relevant să se consolideze informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin terlipresină, pentru a se recomanda prudență atunci când se administrează terlipresină împreună cu albumină umană și pentru a se lua în considerare reducerea dozei de albumină umană în cazul semnelor sau simptomelor de insuficiență respiratorie sau supraîncărcare lichidiană [punctul 4.4 din RCP și punctul (punctele) relevant(e) din prospect].

Având în vedere dezechilibrul de cazuri de septicemie/șoc septic între grupul de tratament cu terlipresină și grupul de tratament cu placebo în toate cele 3 studii, faptul că diferența de risc (RD) de 7 % (ÎI 95 % = 3,5, 10,5) din studiul CONFIRM este semnificativă din punct de vedere statistic și că septicemia/șocul septic este un eveniment grav și o posibilă complicație letală pentru acești pacienți (60 % din pacienții cu septicemie din studiul CONFIRM au decedat din cauza evenimentului), PRAC a considerat că septicemia/șocul septic este un risc important identificat al terlipresinei care trebuie adăugat la informațiile referitoare la medicament ca reacție adversă enumerată, împreună cu o atenționare pentru medicii prescriptori și pacienți cu privire la aceste evenimente. În plus, informațiile referitoare la medicament trebuie să includă instrucțiuni pentru monitorizarea zilnică a simptomelor care sugerează infecția [punctele 4.4 și 4.8 din RCP și punctul (punctele) relevant(e) din prospect].

Au fost luate în considerare dovezile privind metoda alternativă de administrare prin perfuzie intravenoasă (i.v.) continuă. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat informații din mai multe studii<sup>1</sup> publicate în literatura de specialitate care au investigat efectul perfuziei intravenoase continue cu terlipresină în SHR de tip 1 în diferite contexte. PRAC a remarcat că datele privind siguranța și eficacitatea perfuziei continue sunt limitate, în special în studiile care au comparat perfuzia continuă cu injectarea în bolus. Chiar și astfel, pe baza studiilor analizate din literatura de specialitate și, în mod specific, în cel mai amplu studiu identificat (Cavallin, 2016), perfuzia intravenoasă continuă cu terlipresină demonstrează un răspuns la tratament comparabil cu administrarea intravenoasă de terlipresină în bolus și cu frecvențe reduse ale evenimentelor adverse. În timpul studiilor clinice, doza inițială a fost de 2 mg/zi. Dacă nu s-a observat niciun răspuns la tratament, doza a putut fi mărită până la maximum 12 mg/zi. În cazul acestor doze, frecvența evenimentelor adverse asociate tratamentului a fost în continuare scăzută. În plus, concentrația globală de terlipresină în sânge a fost mai scăzută după perfuzia intravenoasă în comparație cu administrarea în bolus. PRAC a remarcat că rezultatele pozitive ale studiilor au dus la includerea perfuziei continue în ghidurile de tratament clinic (EASL, 2018) și în practica clinică. De reținut că aceste rezultate sunt susținute și de experiența clinică raportată de AHEG. Experții AHEG au descris că experiența lor clinică vine în sprijinul recomandărilor actuale privind dozarea perfuziei intravenoase continue din ghidurile de tratament clinic (EASL 2018), precum și al celor două actualizări existente la nivel național ale RCP privind perfuzia continuă ca alternativă la perfuzia în bolus, realizate deja în Italia și Austria.

În general, în pofida dovezilor limitate prezentate, PRAC a considerat că perfuzia intravenoasă continuă cu terlipresină îmbunătățește profilul general de siguranță într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic, iar eficacitatea nu se consideră a fi afectată; doza zilnică mai mică de terlipresină combinată cu concentrații plasmatiche mai stabile asociate perfuziei continue poate îmbunătăți profilul de siguranță, obținând în același timp rate de răspuns similare. PRAC a considerat că reducerea observată a numărului general de evenimente adverse legate de tratament (așa cum au fost predefinite de Cavallin, 2016) pentru perfuzia continuă ar putea fi extrapolată în mod specific la EAG-uri de afecțiuni respiratorii și septicemie vizate în raportul de siguranță. Cu toate acestea, persistă incertitudinea referitoare la posibilitatea ca această metodă de administrare să reducă riscul de insuficiență respiratorie și septicemie în comparație cu injectarea în bolus. Având în vedere datele

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

evaluate, PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament trebuie actualizate pentru a recomanda perfuzia continuă ca alternativă la administrarea în bolus. În plus, sunt necesare recomandări clare de dozaj la punctul 4.2 din RCP pentru a evita erorile de medicație.

De asemenea, s-a convenit asupra unui comunicat direct, adresat personalului medical, însoțit de un plan de comunicare, pentru a informa profesioniștii relevanți cu privire la noile recomandări și la măsurile de reducere la minimum a riscurilor convenite, astfel cum s-a descris mai sus.

Având în vedere cele de mai sus, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin terlipresină indicate pentru tratamentul SHR de tip 1 rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicament.

### **Motive pentru recomandarea PRAC**

Întrucât,

- Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din evaluarea datelor legate de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin terlipresină indicate în tratamentul SHR de tip 1.
- PRAC a analizat toate datele, inclusiv datele clinice din studiul CONFIRM, datele cumulate pentru 3 studii (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) și datele prezentate în scris de titularii autorizațiilor de punere pe piață. De asemenea, PRAC a luat în considerare rezultatul consultării cu un grup de experți ad-hoc.
- PRAC a concluzionat, pe baza datelor disponibile privind eficacitatea (inclusiv a datelor care au devenit disponibile de la data autorizației inițiale de punere pe piață), că dovezile nu ridică îndoeli serioase cu privire la eficacitatea stabilită în ceea ce privește rezultatul inversării SHR de tip 1, iar beneficiul în ceea ce privește supraviețuirea rămâne incert.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că utilizarea medicamentelor care conțin terlipresină pentru tratamentul SHR de tip 1 este asociată cu un risc crescut de insuficiență respiratorie și cu un risc de septicemie/șoc septic. PRAC a remarcat potențialul efect aditiv al utilizării concomitente a albuminei și terlipresinei, deoarece albumina în sine este asociată cu un risc de supraîncărcare lichidiană și de insuficiență respiratorie, iar în CONFIRM au fost utilizate doze de albumină în general mai mari, în comparație cu orientările clinice ale UE.
- PRAC a recomandat ca informațiile referitoare la medicament să fie actualizate, pentru a lua în considerare cunoștințele clinice actuale privind siguranța terlipresinei atunci când este utilizată în tratamentul SHR de tip 1, cu atenționări și precauții privind insuficiența respiratorie și septicemia/șocul septic. De asemenea, PRAC a recomandat ca în informațiile referitoare la medicament să fie inclusă o atenționare privind utilizarea albuminei cu precauție atunci când este administrată împreună cu terlipresina.
- PRAC a considerat că datele analizate ridică motive de îngrijorare cu privire la beneficiul și riscul de tratament cu terlipresină la anumite grupuri de pacienți, și anume la pacienții cu disfuncție renală în stadiu avansat [definită prin valoarea inițială a sCR de peste 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)] și cu boală hepatică severă (definită ca scor ACLF de gradul 3 și/sau MELD  $\geq 39$ ), întrucât utilizarea terlipresinei la aceste grupuri de pacienți este asociată cu creșterea riscului de mortalitate, cu reducerea eficacității și cu creșterea riscului de evenimente adverse, inclusiv de insuficiență respiratorie (în mod specific pentru pacienții cu scor ACLF de gradul 3 și/sau MELD  $\geq 39$ ). Prin urmare, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament trebuie

actualizate pentru a arăta că utilizarea terlipresinei în tratamentul SHR de tip 1 la pacienții cu valori inițiale ale sCR de peste 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl) sau cu un scor ACLF de gradul 3 și/sau MELD  $\geq$  39 trebuie evitată, cu excepția cazului în care profesioniștii din domeniul sănătății consideră că beneficiile tratamentului cu terlipresină sunt mai mari decât riscurile, la fiecare pacient în parte.

- PRAC a analizat dovezi suplimentare privind administrarea de terlipresină prin perfuzie intravenoasă continuă, ca alternativă la metoda de administrare aprobată (injectare în bolus). În general, deși PRAC a remarcat că dovezile disponibile sunt limitate, acestea indică totuși că perfuzia continuă îmbunătățește profilul general de siguranță al terlipresinei într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic, iar eficacitatea se menține. Prin urmare, ca măsură de reducere la minimum a riscurilor, PRAC a recomandat adăugarea perfuziei intravenoase continue la informațiile referitoare la medicament, ca metodă alternativă de administrare.
- De asemenea, PRAC a fost de acord cu diseminarea unui comunicat direct adresat personalului medical, împreună cu un plan de comunicare, pentru a evidenția noile informații și atenționările referitoare la riscurile identificate adăugate informațiilor referitoare la medicament.

Având în vedere cele de mai sus, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin terlipresină indicate în tratamentul SHR de tip 1 rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la medicament.

În consecință, Comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin terlipresină indicate în tratamentul SHR de tip 1.

### **Poziția CMDh**

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

### **Concluzie generală**

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin terlipresină indicate în tratamentul SHR de tip 1 rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament descrise mai sus.

Prin urmare, CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin terlipresină indicate în tratamentul SHR de tip 1.