

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Nové údaje o bezpečnosti zo skúšania CONFIRM (Wong a kol., 2021) boli identifikované v poslednom postupe jedného hodnotenia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti (PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) pre lieky obsahujúce terlipresín, ktorý výbor PRAC uzavrel v decembri 2021. V tomto skúšaní sa napriek výrazne zvýšenému účinku na reverziu hepatorenálneho syndrómu (HRS) typu 1 v skupine, ktorej sa podával terlipresín, (primárny parameter účinnosti) na 90. deň nepozoroval žiadny prínos pre prežitie v porovnaní so skupinou, ktorej sa podávalo placebo. Na 90. deň došlo k úmrtiu v prípade 101 pacientov (51 %) v skupine liečenej terlipresínom a u 45 pacientov (45 %) v skupine liečenej placebom. Z úmrtí hlásených do 90 dní zomrelo z dôvodu respiračných porúch 11 % pacientov v skupine, ktorej sa podával terlipresín, v porovnaní s 2 % pacientov v skupine, ktorej sa podávalo placebo. Okrem toho výskyt respiračného zlyhania a akútneho respiračného zlyhania bol vyšší v skupine, ktorej sa podával terlipresín, ako v skupine, ktorej sa podávalo placebo, (10 % v porovnaní s 3 % v prípade respiračného zlyhania a 4 % v porovnaní s 2 % v prípade akútneho respiračného zlyhania). Pozorovala sa aj nerovnováha v seapse/septickej šoku – závažné nežiaduce udalosti (SAE) (7 % oproti 0 %).

V *post hoc* analýze skúšania CONFIRM sa preukázalo zhoršenie výsledku v skupine, ktorej sa podával terlipresín, v porovnaní so skupinou s placebom v podskupine pacientov s východiskovou hladinou kreatinínu v sére nad 5 mg/dl. Preto bol potrebný ďalší výskum skupín pacientov a rizikových faktorov súvisiacich so zvýšeným rizikom respiračného zlyhania a smrti.

Podľa usmernenia Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) pre liečbu pacientov s dekompenzovanou cirhózou (EASL, 2018) sa odporúča podávanie albumínu na vyvolanie a udržanie normovolémie súbežne s podávaním terlipresínu u pacientov s cirhózou s cirhózou v cirhóze s počiatočným akútnym poškodením obličiek (AKI) štádiom >1a. V skúšaní CONFIRM sa preto v oboch skupinách štúdie použil ako štandardná liečba albumín. Z výsledkov skúšania CONFIRM bola vznesená hypotéza, že pozorovaný vysoký výskyt dysfunkcie dýchacích ciest môže byť spôsobený potenciálnou farmakodynamickou interakciou medzi albumínom a terlipresínom. Pomer prínosu a rizika kombinovaného používania albumínu a terlipresínu si preto vyžiadala ďalší výskum.

V informáciách o lieku v EÚ sa odporúča bolusové podanie terlipresínu a bolusové podanie sa použilo aj v skúšaní CONFIRM. Zo štúdie, ktorú uskutočnili Cavallin a kol. (2016), vyplývalo, že kontinuálna infúzia terlipresínu je spojená s lepším bezpečnostným profilom ako bolusové podávanie, čím sa zabráni vysokým maximálnym plazmatickým koncentráciám terlipresínu, a tým aj možnému zníženiu závažných nežiaducich udalostí vrátane objemového preťaženia a respiračného zlyhania. Bolo potrebné ďalšie preskúmanie dôkazov s cieľom objasniť, či by sa pomer prínosu a rizika terlipresínu v indikácii pre HRS mohol zlepšiť prostredníctvom aktualizácie odporúčaného dávkovania.

V kontexte uvedeného hodnotenia PSUSA výbor PRAC usúdil, že na posúdenie pomeru prínosu a rizika terlipresínu pri HRS je potrebné dôkladné preskúmanie v príslušnom postupe.

Vzhľadom na uvedené výhrady preto Dánska agentúra pre lieky iniciovala 22. decembra 2021 postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/EC vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich terlipresín a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné rozhodnutia o registrácii zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Rozsah tohto postupu bol obmedzený na indikáciu HRS typu 1

Výbor PRAC prijal 29. septembra 2022 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Prínos terlipresínu pri liečbe HRS typu 1 sa považuje za stanovený na základe dôkazov z klinických skúšaní a metaanalýzy, v ktorých sa preukázal konzistentný účinok terlipresínu na reverziu HRS typu 1 v porovnaní s placebom a midodrínom/oktreotidom. Nové údaje zo skúšania CONFIRM podporili stanovenú účinnosť terlipresínu pri liečbe HRS typu 1 na základe výsledku reverzie HRS typu 1. Okrem toho boli identifikované ďalšie metaanalýzy s hlásenými podobnými výsledkami účinnosti v prospech terlipresínu. Zo súhrnných údajov zo štúdií skúmajúcich liek Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE a CONFIRM) však nevyplývajú žiadne štatistické rozdiely v prežívaní medzi používaním medzi používaním terlipresínu a placebo v akomkoľvek časovom úseku až do 90 dní. Na základe toho sa v jednej metaanalýze, do ktorej bol zahrnutý CONFIRM, nezistil žiadny rozdiel v prežívaní medzi terlipresínom a placebom. Výbor PRAC usúdil, že toto zistenie je dôvodom na obavu, pretože najdôležitejším výsledkom pre pacientov s HRS typu 1 je predĺženie časového intervalu na uskutočnenie transplantácie pečene prostredníctvom zvýšenia dĺžky prežitia. Existuje však určitá miera neistoty, pokiaľ ide o výsledok prežitia, keďže výsledky sa medzi preskúmanými dôkazmi (skúšaniami a metaanalýzou) líšia, a to v dôsledku heterogenity štúdií a v závislosti od konkrétnych výberových kritérií použitých v metaanalýzach. Z niekoľkých najmenších randomizovaných kontrolovaných skúšaní (RCT), ktoré sa uskutočnili, vyplýva, že prežitie je nevýznamným prínosom terlipresínu, zatiaľ čo z takýchto najväčších skúšaní to nevyplýva. Preto sa zdá, že po kombinovaní a vážení podľa veľkosti štúdie prínos pre prežitie zmizne.

Pri posudzovaní rizikových faktorov pre zníženú odpoveď alebo neodpovedanie na liečbu terlipresínom sa pozorovalo zníženie pomerného účinku terlipresínu na reverziu HRS, keď sa použil na liečbu pacientov s východiskovou hodnotou sCr vyššou ako 5 mg/dl. Okrem toho v súhrnných údajoch zo štúdií OT-0401, REVERSE, CONFIRM, pacienti s východiskovou hodnotou sCr nad 5 mg/dl mali po 14 dňoch dvojnásobne vyššie riziko úmrtia v porovnaní s placebom. V absolútnych hodnotách je to 27,2 % rozdiel v úmrtnosti, ktorý je v prospech placeba, a preto pre pacientov s pokročilou poruchou funkcie obličiek s hladinami kreatinínu nad 5 mg/dl liečba terlipresínom nebola prínosom. Výbor PRAC diskutoval o prognostickej schopnosti prahovej hodnoty (sCr nad 5 mg/dl) predpovedať nepriaznivý výsledok pre jednotlivého pacienta a usúdil, že pacienti s HRS typu 1 liečení terlipresínom sú komplexní a ich prognóza bude s najväčšou pravdepodobnosťou závisieť aj od mnohých iných dôležitých prognostických faktorov vrátane napr. veku, príčiny cirhózy (napr. alkoholovej alebo nealkoholovej) a komorbidít. Podobne z *post-hoc* analýzy skúšania CONFIRM, ktorú uskutočnili Wong et al (2022), sa pozorovala znížená účinnosť a zvýšená mortalita u pacientov s veľmi pokročilým ochorením pečene vymedzeným ako 3. stupeň podľa ACLF. Výbor PRAC poznamenal, že ide o analýzy *post-hoc*, ktoré je potrebné interpretovať opatrne. Okrem toho sa konštatovalo, že rozhodnutia o liečbe pre jednotlivé prípady HRS typu 1 majú byť ponechané na uváženie lekára, keďže títo pacienti sú liečení podľa individuálnych okolností na špecializovaných pracoviskách. Túto skutočnosť podporili odborníci, ktorých konzultoval výbor PRAC počas postupu. V súlade s pripomienkami a diskusiou výbor PRAC dospel k názoru, že preskúmané údaje vyvolávajú obavy týkajúce sa prínosu a rizika liečby terlipresínom u konkrétnych skupín pacientov, a preto výbor PRAC usúdil, že v informáciách o lieku (súhrne charakteristických vlastností lieku 4.2 a 4.4 a príslušných častiach písomnej informácie pre používateľa) má byť uvedené upozornenie, aby sa liečba terlipresínom nepoužívala u pacientov s východiskovými hladinami sCr vyššími ako 5 mg/dl a/alebo 3. stupeň podľa ACLF.

Posudzované údaje o bezpečnosti odhalili, že mortalita do 90. dňa bola v porovnaní so skupinou s placebom v štúdiu CONFIRM vyššia. Smrteľné nežiaduce udalosti spojené s respiračným zlyhaním, sepsou a septickým šokom boli hlásené u vyššieho percenta účastníkov v skupine s terlipresínom v štúdiu CONFIRM; analýzy združených údajov štúdie odhalili podobné zistenia. Najčastejšie hlásené respiračné udalosti v skupine, ktorej sa podával terlipresín, boli respiračné zlyhanie, dyspnoe, pľúcny edém a pleurálny výpotok a tieto udalosti boli hlásené s vyšším výskytom v skupine, ktorej sa

podával terlipresín, ako v skupine, ktorej sa podávalo placebo. Na základe súhrnných údajov z troch preskúmaných skúšaní výbor PRAC poznamenal, že výskyt respiračného zlyhania a súvisiacich nežiaducich udalostí v skupine, ktorej sa podával terlipresín, bol výrazne vyšší ako odhadovaný výskyt podľa aktuálnej časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, kde je napr. respiračné zlyhanie v súčasnosti uvedené s frekvenciou menej častá. Výbor PRAC preto usúdil, že v informáciách o lieku sa majú aktualizovať frekvencie nežiaducich reakcií, a to respiračné zlyhanie, pľúcny edém, respiračná tieseň a dyspnoe. Diskutovalo sa o monitorovaní výskytu týchto reakcií. Odborníci sa zhodli na tom, že upozornenie na sledovanie hypervolémie je opodstatnené v súlade s protokolmi liečebných stredísk, ktorými sa v súlade s tým upravuje liečba albumínom a diuretikami, pričom nebolo možné identifikovať jasne definovaný protokol alebo nástroj. Informácie o lieku majú obsahovať znenie, v ktorom sa predpisujúcim lekárom a pacientom odporúča pravidelné monitorovanie počas liečby (krvného tlaku, srdcovej frekvencie, saturácie kyslíkom, sérovej hladiny sodíka a draslíka, ako aj hypervolémie) a osobitná starostlivosť potrebná na liečbu pacientov s kardiovaskulárnym alebo pľúcny ochorením. Okrem toho je potrebné pridať pokyny, aby sa liečba terlipresínom nezačala u pacientov s novým nástupom dýchacích ťažkostí alebo so zhoršením respiračného ochorenia a aby sa liečba ukončila, ak sú symptómy respiračného zlyhania závažné alebo nevymiznú (súhrn charakteristických vlastností lieku, 4.4 a príslušná časť (časti) písomnej informácie pre používateľa).

Posudzovali sa aj rizikové faktory vzniku respiračných udalostí. Podľa *post hoc* analýzy podskupiny skúšania CONFIRM sa v skupine pacientov so závažným znížením funkcie pečene, najmä pacientov so skóre ACLF 3 a MELD ≥ 39 , pozoroval najvyšší rozdiel rizika vzniku zlyhania dýchania a závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s hypervolémiou pri liečbe terlipresínom v porovnaní s placebo. Mechanizmus medzi závažne zníženou funkciou pečene a zvýšenou citlivosťou na respiračné poruchy vyvolané terlipresínom nie je v súčasnosti jasný a túto súvislosť môžu narušiť iné faktory. Výbor PRAC poznamenal, že ide o analýzu *post-hoc*, ktorú je potrebné interpretovať opatrne. Okrem toho, a podobne ako v záveroch týkajúcich sa zníženého prínosu v týchto podskupinách pacientov, sa poznamenalo, že rozhodnutia o liečbe pre jednotlivé prípady HRS typu 1 majú byť ponechané na uváženie lekára, keďže títo pacienti sú liečení podľa individuálnych okolností na špecializovaných pracoviskách. Túto skutočnosť podporili odborníci, ktorých konzultoval výbor PRAC počas postupu. V súlade s pozorovaniami a diskusiou výbor PRAC dospel k názoru, že preskúmané údaje vyvolávajú obavy v súvislosti s rizikom spojeným s liečbou terlipresínom v konkrétnych skupinách pacientov s HRS typu 1, a preto dospel k záveru, že je dôležité uviesť v informáciách o lieku upozornenie týkajúce sa súvislosti medzi skóre 3. a/alebo MELD stupňa ≥ 39 podľa ACLF a rozvojom respiračného zlyhania, a tým aj zvýšenej mortality (súhrn charakteristických vlastností lieku 4.4 a príslušná časť (časti) písomnej informácie pre používateľa).

Diskutovalo sa aj o modifikujúcej úlohe albumínu v súvislosti s respiračným zlyhaním terlipresínu. Predpokladá sa, že u pacientov s vysokými hladinami sérového albumínu je pri liečbe terlipresínom vyššie riziko respiračného zlyhania. V skúšaní CONFIRM sa vopred použil albumín vo vyššej dávke ako sa odporúča v usmerneniach EASL a ako uviedli odborníci, s ktorými sa pri preskúmaní konzultovalo, mohlo to prispieť k horeuvedeným zisteniam týkajúcich sa bezpečnosti. Výbor PRAC usúdil, že vzhľadom na rozdiely v praxi hlásené medzi USA a EÚ a vzhľadom na to, že albumín je súčasťou štandardnej starostlivosti a účinnosť terlipresínu závisí od infúzie albumínu, nie je potrebné žiadne opatrenie týkajúce sa súbežného používania albumínu. Je však dôležité zdôrazniť v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce terlipresín, že sa odporúča postupovať opatrne, keď sa terlipresín podáva spolu s ľudským albumínom, a zväziť zníženie dávky ľudského albumínu v prípade príznakov alebo symptómov respiračného zlyhania alebo hypervolémie (súhrn charakteristických vlastností lieku, 4.4 a príslušná časť (časti) písomnej informácie pre používateľa).

Na základe nerovnováhy prípadov sepsy/septického šoku medzi skupinou, ktorej sa podával terlipresín, a skupinou, ktorej sa podávalo placebo, vo všetkých troch skúšaniach je skutočnosť, že rozdiel rizika

(RD) 7 % (95 % IS = 3,5, 10,5) v skúšaní CONFIRM je štatisticky významný a sepsa/septický šok je závažná udalosť a potenciálna smrteľná komplikácia pre týchto pacientov (60 % pacientov so sepsou v skúšaní CONFIRM zomrelo na túto udalosť), výbor PRAC považoval sepsu/septický šok za dôležité identifikované riziko terlipresínu, ktoré sa má pridať do informácií o lieku ako uvedená nežiaduca reakcia spolu s upozornením pre predpisujúcich lekárov a pacientov na tieto udalosti. Informácie o lieku majú okrem toho obsahovať pokyny na denné monitorovanie akýchkoľvek príznakov naznačujúcich infekciu (súhrn charakteristických vlastností lieku 4.4 a 4.8 a príslušné časti písomnej informácie pre používateľa).

Posudzovali sa dôkazy o alternatívnej metóde podávania formou kontinuálnej intravenózne infúzie. Držitelia rozhodnutí o registrácii predložili informácie z niekoľkých štúdií¹, ktoré boli uverejnené v literatúre a v ktorých sa skúmal účinok kontinuálnej intravenózne infúzie terlipresínu pri HRS typu 1 v rôznych prostrediach. Výbor PRAC konštatoval, že údaje o bezpečnosti a účinnosti kontinuálnej infúzie sú obmedzené, najmä v štúdiách porovnávajúcich kontinuálnu infúziu s bolusovou injekciou. Napriek tomu na základe preskúmaných štúdií z literatúry a konkrétne v najväčšej identifikovanej štúdií (Cavallin, 2016) sa pri kontinuálnej intravenózne infúzii terlipresínu preukázala odpoveď na liečbu porovnateľná s intravenóznym bolusom terlipresínu a nižšou mierou nežiaducich udalostí. Počas klinických štúdií bola počiatočná dávka 2 mg/deň. Ak sa nepozorovala žiadna odpoveď na liečbu, dávku bolo možné zvýšiť maximálne až na 12 mg/deň. Pri týchto dávkach bola miera nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou stále nízka. Okrem toho bola celková koncentrácia terlipresínu v krvi po intravenózne infúzii nižšia ako pri bolusovom podaní. Výbor PRAC poznamenal, že pozitívne výsledky štúdií viedli k zahrnutiu kontinuálnej infúzie do usmernení pre klinickú liečbu (EASL, 2018) a klinickú prax. Tieto výsledky sú však podporené aj klinickými skúsenosťami, ktoré uviedla skupina AHEG. Odborníci AHEG opísali, že ich klinické skúsenosti podporujú súčasné odporúčania týkajúce sa dávkovania kontinuálnej IV infúzie v usmerneniach pre klinickú liečbu (EASL 2018), ako aj dve existujúce vnútroštátne aktualizácie SPC týkajúce sa kontinuálnej infúzie ako alternatívy bolusovej infúzie, ktoré sa už vykonali v Taliansku a Rakúsku.

Výbor PRAC celkovo napriek obmedzeniam v predložených dôkazoch usúdil, že kontinuálna intravenózna infúzia terlipresínu zlepšuje celkový bezpečnostný profil v klinicky významnej miere, pričom sa nepovažuje za ovplyvnenú účinnosť; nižšia denná dávka terlipresínu v kombinácii so stabilnejšími plazmatickými koncentráciami súvisiacimi s kontinuálnou infúziou môže zlepšiť bezpečnostný profil, pričom sa stále dosahujú podobné miery odpovede. Výbor PRAC usúdil, že pozorované zníženie celkových závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (ako je vymedzené v publikácii Cavallin, 2016) pre kontinuálnu infúziu by sa mohlo extrapolovať konkrétne na závažné nežiaduce udalosti súvisiace s respiračnými poruchami a sepsou v rámci preskúmania bezpečnosti. Pretrváva však neistota, či tento spôsob podania môže znížiť riziko respiračného zlyhania a sepsy v porovnaní s bolusovou injekciou. Vzhľadom na posudzované údaje výbor PRAC dospel k názoru, že informácie o lieku je potrebné aktualizovať, aby sa odporučila kontinuálna infúzia ako alternatíva k bolusovému podaniu. Okrem toho sú v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku potrebné jasné odporúčania týkajúce sa dávkovania, aby sa predišlo chybám v medikácii.

Bolo tiež schválené priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom spolu s plánom komunikácie s cieľom informovať príslušných zdravotníckych pracovníkov o nových odporúčaníach a opatreníach na minimalizovanie rizík schválených, ako je opísané vyššie.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich terlipresín indikovaných na liečbu HRS typu 1 ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.

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

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/EC vyplývajúci z hodnotenia údajov týkajúcich sa dohľadu nad liekmi obsahujúcimi terlipresín indikovanými na liečbu HRS typu 1.
- Výbor PRAC vzal na vedomie celkové údaje vrátane klinických údajov zo skúšania CONFIRM, spojené údaje pre 3 skúšania (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) a údaje, ktoré písomne predložil držiteľ (držiteľia) rozhodnutia o registrácii. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie výsledok konzultácie so skupinou odborníkov ad hoc.
- Výbor PRAC dospel na základe dostupných údajov o účinnosti (vrátane údajov, ktoré boli k dispozícii od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh) k záveru, že dôkazy nevyvolávajú závažné pochybnosti o stanovenej účinnosti, pokiaľ ide o výsledok zrušenia HRS typu 1, zatiaľ čo prínos pre prežitie je naďalej neistý.
- Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že používanie liekov obsahujúcich terlipresín na liečbu HRS typu 1 súvisí so zvýšeným rizikom respiračného zlyhania a rizikom sepsy/septického šoku. Výbor PRAC vzal na vedomie potenciálny aditívny účinok súbežného používania albumínu a terlipresínu, keďže samotný albumín je spojený s rizikom objemového preťaženia a zlyhania dýchania a v štúdií CONFIRM sa použili celkovo vyššie dávky albumínu v porovnaní s klinickými usmerneniami EÚ.
- Výbor PRAC odporučil, aby sa informácie o lieku aktualizovali tak, aby zohľadňovali súčasné klinické poznatky o bezpečnosti terlipresínu, keď sa používa pri liečbe HRS typu 1 s upozoreniami a opatreniami týkajúcimi sa respiračného zlyhania a sepsy/septického šoku. Výbor PRAC tiež odporučil, aby sa v informáciách o lieku uviedlo upozornenie na používanie albumínu, keď sa podáva opatrne spolu s terlipresínom.
- výbor PRAC dospel k názoru, že preskúmané údaje vyvolávajú obavy týkajúce sa prínosu a rizika liečby terlipresínom u konkrétnych skupín pacientov, konkrétne u pacientov s pokročilou poruchou funkcie obličiek (stanovenou na základe s CR vyššou ako 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) a závažným ochorením pečene (definovaným na základe stupňa s ACLF 3 a/alebo skóre MELD ≥ 39), keďže použitie terlipresínu v týchto skupinách pacientov súvisí so zvýšeným rizikom mortality, zníženou účinnosťou a zvýšeným rizikom nežiaducich udalostí vrátane respiračného zlyhania (konkrétne u pacientov so skóre ACLF 3 a/alebo MELD ≥ 39). Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku sa majú aktualizovať tak, aby sa v nich uvádzalo, že použitie terlipresínu pri liečbe HRS typu 1 u pacientov s východiskovou hodnotou s CR vyššou ako 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) alebo s ACLF stupňa 3 a/alebo MELD skóre ≥ 39 sa má vylúčiť, pokiaľ sa zdravotníci pracovníci nedomnievajú, že prínosy liečby terlipresínom prevyšujú riziká u jednotlivého pacienta.
- Výbor PRAC vzal na vedomie ďalšie dôkazy týkajúce sa podávania terlipresínu kontinuálnou intravenóznou infúziou ako alternatívou ku schválenému spôsobu podávania (bolusová injekcia). Hoci výbor PRAC konštatoval, že dostupné dôkazy sú obmedzené, napriek tomu z nich vyplýva, že kontinuálna infúzia zlepšuje celkový bezpečnostný profil terlipresínu v klinicky významnej miere, pričom sa zachováva účinnosť. Výbor PRAC preto ako opatrenie na minimalizovanie rizík odporučil pridať kontinuálnu intravenóznou infúziu do informácií o lieku ako alternatívnu metódu podávania.

- Výbor PRAC súhlasil aj so zaslaním oznámenia priamo zdravotníckym pracovníkom spolu s plánom komunikácie s cieľom zdôrazniť nové informácie a upozornenia týkajúce sa identifikovaných rizík pridaných do informácií o lieku.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich terlipresín indikovaných na liečbu HRS typu 1 ostáva priaznivý s podmienkou uvedenia schválených zmien v informáciách o lieku.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania rozhodnutí o registrácii pre lieky obsahujúce terlipresín indikované na liečbu HRS typu 1.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich terlipresín indikovaných na liečbu HRS typu 1 ostáva priaznivý s podmienkou vyššie opísaných zmien v informáciách o lieku.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania rozhodnutí o registrácii pre lieky obsahujúce terlipresín indikované na liečbu HRS typu 1.