

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Odbor PRAC je v zadnjem postopku z enotnim poročilom o varnosti (PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) za zdravila, ki vsebujejo terlipresin, opredelil nove podatke o varnosti iz preskušanja CONFIRM (Wong idr., 2021) in ga zaključil decembra 2021. V tem preskušanju kljub znatno povečanemu učinku na reverzijo hepatorealnega sindroma (HRS) tipa 1 v skupini, ki je prejela terlipresin (primarni opazovani dogodek učinkovitosti), 90. dan v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, niso opazili koristi za preživetje. Do 90. dneva je prišlo do smrti pri 101 bolniku (51 %) v skupini, ki je prejela terlipresin, in pri 45 bolnikih (45 %) v skupini, ki je prejela placebo. Od smrtnih primerov, o katerih so poročali v 90 dneh, je zaradi respiratornih motenj umrlo 11 % bolnikov v skupini, ki je prejela terlipresin, v primerjavi z 2 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Poleg tega sta bili pojavnosti respiratorne odpovedi in akutne respiratorne odpovedi večji v skupini, ki je prejela terlipresin, kot v skupini, ki je prejela placebo (10 % v primerjavi s 3 % pri respiratorni odpovedi in 4 % v primerjavi z 2 % pri akutni respiratorni odpovedi). Opazili so tudi neravnovesje med sepsa/septičnim šokom in resnimi neželenimi dogodki (7 % v primerjavi z 0 %).

Naknadna analiza preskušanja CONFIRM je pokazala slabše rezultate v skupini s terlipresinom v primerjavi s skupino s placebom v podskupini bolnikov z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu nad 5 mg/dl. Zato je bila upravičena nadaljnja preiskava skupin bolnikov in dejavnikov tveganja, povezanih s povečanim tveganjem za respiratorno odpoved in smrt.

V skladu s smernico Evropskega združenja za preučevanje jeter (European Association for the Study of the Liver – EASL) za obravnavo bolnikov z dekompenzirano cirozo (EASL, 2018) je pri bolnikih s cirozo z začetnim stadijem akutne okvare ledvic (AKI) > 1a priporočena uporaba albumina za indukcijo in vzdrževanje normovolemije sočasno z uporabo terlipresina. V skladu s tem so v preskušanju CONFIRM v obeh skupinah študij kot standardno zdravljenje uporabili albumin. Na podlagi rezultatov preskušanja CONFIRM je bila postavljena hipoteza, da je opažena visoka pojavnost respiratorne disfunkcije lahko posledica morebitne farmakodinamične interakcije med albuminom in terlipresinom. Zato so bile za razmerje med tveganji in koristmi kombinirane uporabe albumina in terlipresina potrebne nadaljnje raziskave.

V informacijah o zdravilu za EU je priporočeno bolusno dajanje terlipresina, bolusno dajanje pa je bilo uporabljeno tudi v preskušanju CONFIRM. V študiji, ki so jo izvedli Cavallin et al. (2016), so nakazali, da je neprekinjena infuzija terlipresina povezana z boljšim varnostnim profilom kot bolusno dajanje, s čimer so se izognili visokim koncentracijam terlipresina v plazmi, in posledično možnemu zmanjšanju resnih neželenih učinkov, vključno s preobremenitvijo s prostornino in odpovedjo dihal. Potrebna je bila nadaljnja raziskava dokazov, da bi pojasnili, ali je razmerje med koristmi in tveganji za terlipresin pri indikaciji hepatorealnega sindroma mogoče izboljšati s posodobitvijo priporočenega odmerjanja.

V okviru zgoraj navedenega postopka z enotnim poročilom o varnosti je odbor PRAC menil, da je za oceno razmerja med tveganji in koristmi terlipresina pri hepatorealnem sindromu potreben temeljit pregled ustreznega postopka.

Zaradi zgoraj navedenih pomislekov je danska agencija za zdravila 22. decembra 2021 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo terlipresin, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti. Obseg tega postopka je bil omejen na indikacijo za hepatorealni sindrom tipa 1.

Odbor PRAC je 29. septembra 2022 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Šteje se, da je korist terlipresina pri zdravljenju hepatorenalnega sindroma tipa 1 dokazana na podlagi dokazov iz kliničnih preskušanj in metaanalize, ki kažejo dosleden učinek terlipresina na reverzijo hepatorenalnega sindroma tipa 1 v primerjavi s placebom in midodrinom/oktreotidom. Novi podatki iz preskušanja CONFIRM so podprli ugotovljeno učinkovitost terlipresina pri zdravljenju hepatorenalnega sindroma tipa 1 glede na izid reverzije hepatorenalnega sindroma tipa 1. Poleg tega so opredelili druge metaanalize s podobnimi rezultati učinkovitosti, o katerih so poročali, v korist terlipresina. Vendar združeni podatki iz študij (OT-0401, REVERSE in CONFIRM), ki jih je izvedlo podjetje Mallinckrodt, niso pokazali nobenih statističnih razlik v preživetju med terlipresinom in placebom v kateri koli časovni točki do 90 dni. V skladu s tem v eni metaanalizi, v katero so vključeni rezultati študije CONFIRM, niso našli razlike v preživetju med terlipresinom in placebom. Odbor PRAC je menil, da je ta ugotovitev zaskrbljujoča, saj je najpomembnejši izid pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom tipa 1 podaljšanje obdobja priložnosti za presaditev jeter s povečanjem preživetja. Vendar obstaja določena stopnja negotovosti glede izida preživetja, saj se rezultati razlikujejo med pregledanimi dokazi (preskušanja in metaanalizo), in sicer zaradi heterogenosti študij in glede na specifična izbirna merila, uporabljena pri metaanalizah. Nekaj izvedenih najmanjših randomiziranih kontroliranih preskušanj kaže zanemarljivo korist preživetja, ki daje prednost terlipresinu, medtem ko največja randomizirana kontrolirana preskušanja te koristi ne izkazujejo. Zato se ob kombinaciji in tehtanju glede na velikosti študij zdi, da so koristi glede preživetja nične.

Pri ocenjevanju dejavnikov tveganja za zmanjšan odziv ali neodziv na zdravljenje s terlipresinom so opazili, da se je sorazmerni učinek terlipresina na reverzijo hepatorenalnega sindroma pri uporabi za zdravljenje bolnikov z izhodiščnim sCr nad 5 mg/dl zmanjšal. Poleg tega so v združenih podatkih iz študij OT-0401, REVERSE in CONFIRM bolniki z izhodiščnim sCr nad 5 mg/dl po 14 dneh doživeli dvakratno povečanje tveganja smrti v primerjavi s placebom. V absolutnih merilih gre za 27,2-odstotno razliko v umrljivosti, ki daje prednost zdravljenju s placebom, zato bolniki z napredovalo ledvično disfunkcijo z ravnmi kreatinina nad 5 mg/dl v študiji niso imeli koristi pri zdravljenju s terlipresinom. Odbor PRAC je razpravljal o prognostični zmožnosti praga (sCr nad 5 mg/dl) za napoved neugodnega izida za posameznega bolnika in menil, da so bolniki s hepatorenalnim sindromom tipa 1, ki se zdravijo s terlipresinom, kompleksni in da je njihova prognoza najverjetneje odvisna tudi od številnih drugih pomembnih prognostičnih dejavnikov, vključno z npr. starostjo, vzrokom ciroze (npr. alkoholnim ali nealkoholnim) in pridruženimi boleznimi. Podobno so iz post-hoc analize preskušanja CONFIRM, ki so jo izvedli Wong idr. (2022), opazili zmanjšano učinkovitost in povečano umrljivost pri bolnikih z zelo napredovalo boleznijo jeter, opredeljeno kot ACLF stopnje 3. Odbor PRAC je opozoril, da so to post-hoc analize, ki jih je treba razlagati previdno. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da mora o odločitvah o zdravljenju posameznih primerov hepatorenalnega sindroma tipa 1 presoditi klinični zdravnik, saj se ti bolniki zdravijo v skladu z njihovimi individualnimi okoliščinami v naprednem strokovnem okolju. To so podprli strokovnjaki, s katerimi se je odbor PRAC posvetoval med postopkom. V skladu z opažanji in razpravo je odbor PRAC menil, da pregledani podatki vzbujajo pomisleke o koristih in tveganjih zdravljenja s terlipresinom pri posebnih skupinah bolnikov, zato je menil, da je treba v informacije o zdravilu vključiti opozorilo o izogibanju zdravljenju s terlipresinom pri bolnikih z izhodiščnimi ravnmi sCr nad 5 mg/dl in/ali stopnjo 3 ACLF (povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavji 4.2 in 4.4 ter ustrezna poglavja navodil za uporabo).

Ocenjeni podatki o varnosti so pokazali, da je bila smrtnost do 90. dneva v študiji CONFIRM večja v skupini, ki je prejela terlipresin, kot v skupini, ki je prejela placebo. V študiji CONFIRM so poročali o smrtnih neželenih učinkih, povezanih z respiratorno odpovedjo, sepsa in septičnim šokom, pri višjem odstotku preiskovancev v skupini, zdravljeni s terlipresinom; analize zbranih podatkov iz

študije so razkrile podobne ugotovitve. Neželeni respiratorni dogodki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili respiratorna odpoved, dispneja, pljučni edem in plevralni izliv, pri teh dogodkih pa so poročali pri večji pojavnosti v skupini, ki je prejela terlipresin, kot pri skupini, ki je prejela placebo. Na podlagi združenih podatkov iz treh pregledanih preskušanj je odbor PRAC ugotovil, da je bila incidenca respiratorne odpovedi in povezanih neželenih dogodkov v skupini, ki je prejela terlipresin, občutno večja od ocenjene pojavnosti v skladu s trenutnim poglavjem 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kjer je npr. respiratorna odpoved trenutno navedena z občasno pogostnostjo. Odbor PRAC je zato presodil, da je treba v informacijah o zdravilu posodobiti pogostnosti neželenih učinkov „respiratorna odpoved“, „pljučni edem“, „respiratorna stiska“, „dispneja“. Razpravljali so o spremljanju pojava teh reakcij. Strokovnjaki so se strinjali, da je v skladu s protokoli centrov za zdravljenje, ki ustrezno prilagajajo zdravljenje z albuminom in diuretiki, potrebno opozorilo o spremljanju preobremenitve s tekočinami, obenem pa ni bilo mogoče prepoznati jasno opredeljenega protokola ali orodja. Informacije o zdravilu morajo vključevati besedilo z navodili za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, in bolnike o zahtevah za redno spremljanje, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem (krvni tlak, srčni utrip, nasičenost s kisikom, ravni natrija in kalija v serumu ter ravnovesje tekočin), in posebno oskrbo, ki je potrebna pri obravnavanju bolnikov s srčno-žilno ali pljučno boleznijo. Poleg tega je treba dodati navodila, naj se zdravljenje s terlipresinom ne začne pri bolnikih z novim pojavom težav z dihanjem ali poslabšanjem respiratorne bolezni ter da se zdravljenje prekine, če so simptomi respiratorne odpovedi hudi ali ne izginejo (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezno(-a) poglavje(-a) navodila za uporabo).

Ocenjeni so bili tudi dejavniki tveganja za razvoj respiratornih dogodkov. V skladu z analizo podskupin v okviru preskušanja CONFIRM je imela skupina bolnikov z resnim zmanjšanjem jetrne funkcije, zlasti bolnikov z ACLF stopnje 3 in oceno MELD ≥ 39 , največjo razliko v tveganju za pojav respiratorne odpovedi in resnih neželenih dogodkov, povezanih s preobremenitvijo s tekočino, pri zdravljenju s terlipresinom v primerjavi s placebom. Mehanizem med močno zmanjšano jetrno funkcijo in povečano občutljivostjo na respiratorne motnje, ki jih povzročata terlipresin, trenutno ni jasen, na to povezavo pa lahko vplivajo drugi dejavniki. Odbor PRAC je ugotovil, da so to post-hoc analize, ki jih je treba razlagati previdno. Poleg tega je bilo podobno kot pri zaključkih o manjši koristi pri teh podskupinah bolnikov ugotovljeno, da morajo odločitve o zdravljenju posameznih primerov hepatorenalnega sindroma tipa 1 prepuščati presoji zdravnika, saj se ti bolniki zdravijo v skladu z njihovimi individualnimi okoliščinami v napredovalem strokovnem okolju. To so podprli strokovnjaki, s katerimi se je odbor PRAC posvetoval med postopkom. V skladu z opažanji in razpravo je odbor PRAC menil, da pregledani podatki vzbujajo pomisleke o tveganju, povezanem z zdravljenjem s terlipresinom pri posebnih skupinah bolnikov s hepatorenalnim sindromom tipa 1, in je zato zaključil, da je vključitev opozorila v informacije o zdravilu v zvezi s povezavo med oceno ACLF stopnje 3 in/ali MELD ≥ 39 in pojavom respiratorne odpovedi ter s tem povečano umrljivostjo pomembna (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezno(-a) poglavje(-a) informacij o varnosti zdravila).

Razpravljali so tudi o spreminjajoči vlogi albumina v povezavi s terlipresinom in respiratorno odpovedjo. Pri bolnikih z visokimi ravnmi albumina v serumu obstaja večje tveganje za respiratorno odpoved, če se zdravijo s terlipresinom. V preskušanju CONFIRM je bila predhodno uporabljena količina albumina, kot je priporočeno v smernicah EASL in kot so poročali strokovnjaki, s katerimi je bilo v pregledu opravljeno posvetovanje in ki so morda prispevali k zgoraj omenjenim ugotovitvam v zvezi z varnostjo. Odbor PRAC je menil, da glede na razlike v praksi med ZDA in EU, o katerih so poročali, in glede na to, da je albumin del standardne nege in da je učinkovitost terlipresina odvisna od infuzije albumina, ni treba izvajati nobenih ukrepov glede sočasne uporabe albumina. Pomembno pa je okrepiti informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo terlipresin, in priporočiti previdnost pri uporabi terlipresina skupaj s humanim albuminom ter razmisliti o zmanjšanju odmerka humanega albumina v primeru znakov ali simptomov respiratorne odpovedi ali preobremenitve s tekočino (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezna poglavja navodil za uporabo).

Na podlagi neravnovesja primerov sepse/septičnega šoka med skupino, ki je prejela terlipresin, in skupino, ki je prejela placebo, v vseh treh preskušanjih, dejstva, da je razlika v tveganju (RD) 7 % (95 % IZ = 3,5, 10,5) v preskušanju CONFIRM statistično pomembna in da je sepsa/septični šok resen dogodek in da je morebitni smrtni zaplet pri teh bolnikih (60 % bolnikov s sepsa v preskušanju CONFIRM je umrlo zaradi dogodka), je odbor PRAC menil, da je sepsa/septični šok pomembno ugotovljeno tveganje pri terlipresinu, ki ga je treba dodati v informacije o zdravilu kot navedeni neželeni učinek skupaj z opozorilom zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, in bolnikom o teh dogodkih. Poleg tega morajo informacije o zdravilu vključevati navodila za dnevno spremljanje morebitnih simptomov, ki kažejo na okužbo (poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter ustrezni poglavji v navodilih za uporabo).

Proučevali so dokaze o alternativni metodi dajanja z neprekinjeno intravensko (i.v.) infuzijo. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so predložili informacije za več študij¹, objavljenih v literaturi, v katerih so proučevali učinek neprekinjene intravenske infuzije terlipresina pri hepatorenalnem sindromu tipa 1 v različnih okoljih. Odbor PRAC je ugotovil, da so podatki o varnosti in učinkovitosti neprekinjene infuzije omejeni, zlasti v študijah, v katerih so neprekinjeno infuzijo primerjali z bolusno injekcijo. Kljub temu se je glede na pregledane študije iz literature in zlasti v največji ugotovljeni študiji (Cavallin, 2016) pri neprekinjeni intravenski infuziji terlipresina pokazal odziv na zdravljenje, ki je primerljiv z intravenskim bolusom terlipresina in nižjimi stopnjami neželenih učinkov. Med kliničnimi študijami je bil začetni odmerek 2 mg/dan. Če ni bilo opaženega nobenega odziva na zdravljenje, je mogoče odmerek povečati na največ 12 mg/dan. Pri teh odmerkih je bila stopnja z zdravljenjem povezanih neželenih dogodkov še vedno nizka. Poleg tega je bila skupna koncentracija terlipresina v krvi po intravenski infuziji nižja kot v bolusu. Odbor PRAC je ugotovil, da so pozitivni rezultati študij privedli do vključitve neprekinjene infuzije v smernice za klinično zdravljenje (EASL, 2018) in klinično prakso. Upoštevati je treba, da te rezultate podpirajo tudi klinične izkušnje, o katerih so poročali pri skupini AHEG. Strokovnjaki skupine AHEG so opisali, da njihove klinične izkušnje podpirajo trenutna priporočila za odmerjanje neprekinjene intravenske infuzije v smernicah o kliničnem zdravljenju (EASL 2018) ter dve obstoječi nacionalni posodobitvi povzetka glavnih značilnosti zdravila v zvezi z neprekinjeno infuzijo kot alternativo bolusni infuziji, ki so že bile izvedene v Italiji in Avstriji.

Na splošno je odbor PRAC kljub omejitvam v opisanih dokazih menil, da neprekinjena intravenska infuzija terlipresina izboljša celokupni varnostni profil v obsegu, ki je klinično pomemben, medtem ko na učinkovitost ne vpliva; nižji dnevni odmerek terlipresina v kombinaciji s stabilnejšimi koncentracijami v plazmi, ki so povezane z neprekinjeno infuzijo, lahko izboljša varnostni profil, hkrati pa še vedno dosega podobne stopnje odziva. Odbor PRAC je menil, da je mogoče opaženo zmanjšanje splošnih resnih neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem (kot so jih predhodno opredelili v študiji, ki jo je leta 2016 izvedel Cavallin), pri neprekinjeni infuziji posebej ekstrapolirati na resne neželene dogodke respiratornih motenj in sepse, ki so bili obravnavani v varnostnem pregledu. Vendar pa ostaja negotovost, če lahko ta metoda dajanja zmanjša tveganje za respiratorno odpoved in sepsa v primerjavi z bolusno injekcijo. Glede na ocenjene podatke odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilu posodobiti tako, da se kot alternativa bolusnemu dajanju priporoči neprekinjena infuzija. Poleg tega so v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila podana jasna priporočila za odmerjanje, da se preprečijo napake pri uporabi zdravila.

Dogovorili so se tudi za neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, skupaj z načrtom obveščanja, za seznanjanje zadevnih zdravstvenih delavcev z zgoraj opisanimi dogovorjenimi novimi priporočili in ukrepi za zmanjšanje tveganja.

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

Glede na zgoraj navedeno odbor meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo terlipresin in so indicirana za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1, še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bil sprožen na podlagi vrednotenja podatkov v zvezi s farmakovigilanco za zdravila, ki vsebujejo terlipresin in so bila indicirana za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1;
- odbor PRAC je proučil vse podatke, vključno s kliničnimi podatki iz preskušanja CONFIRM, združenimi podatki za tri preskušanja (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) in podatki, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom. Odbor PRAC je upošteval tudi izid posvetovanja z ad hoc strokovno skupino;
- odbor PRAC je na podlagi razpoložljivih podatkov o učinkovitosti (vključno s podatki, ki so postali razpoložljivi od izdaje prvotnega dovoljenja za promet) zaključil, da dokazi ne vzbujajo resnih dvomov o dokazani učinkovitosti glede izida reverzije hepatorealnega sindroma tipa 1, medtem ko je korist v zvezi s preživetjem še vedno negotova;
- odbor PRAC je prav tako zaključil, da je uporaba zdravil, ki vsebujejo terlipresin, za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1 povezana s povečanim tveganjem za respiratorno odpoved in tveganjem za sepso/septični šok. Odbor PRAC je upošteval morebitni dodatni učinek sočasne uporabe albumina in terlipresina, saj je albumin sam povezan s tveganjem za preobremenitev z volumnom in okvaro dihal, pri študiji CONFIRM pa so bili v primerjavi s kliničnimi smernicami EU uporabljeni višji odmerki albumina;
- odbor PRAC je priporočil, da se informacije o zdravilu posodobijo z upoštevanjem trenutnega kliničnega poznavanja varnosti terlipresina, kadar se uporablja za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1, z opozorili in previdnostnimi ukrepi glede respiratorne odpovedi in sepse/septičnega šoka. Odbor PRAC je priporočil tudi, da je treba v informacije o zdravilu vključiti opozorilo o previdnosti pri uporabi albumina, kadar se daje skupaj s terlipresinom;
- odbor PRAC je menil, da pregledani podatki vzbujajo pomisleke o koristih in tveganju zdravljenja s terlipresinom pri določenih skupinah bolnikov, in sicer pri bolnikih z napredovalo ledvično disfunkcijo (opredeljeno z izhodiščno vrednostjo sCR nad 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) in hudo boleznijo jeter (opredeljeno kot ocena ACLF stopnje 3 in/ali MELD \geq 39), saj je uporaba terlipresina pri teh skupinah bolnikov povezana s povečanim tveganjem za umrljivost, zmanjšano učinkovitostjo in povečanim tveganjem za neželene dogodke, vključno z odpovedjo dihal (zlasti pri bolnikih z oceno ACLF stopnje 3 in/ali MELD \geq 39). Odbor PRAC je zato zaključil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti in navesti, da se je treba uporabiti terlipresin pri zdravljenju hepatorealnega sindroma tipa 1 pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo sCR nad 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) ali oceno ACLF stopnje 3 in/ali MELD \geq 39 izogibati, razen če zdravstveni delavci menijo, da koristi zdravljenja s terlipresinom odtehtajo tveganja pri posameznem bolniku;
- odbor PRAC je preučil dodatne dokaze o dajanju terlipresina v obliki neprekinjene intravenske infuzije, ki je alternativa odobrenemu načinu dajanja (bolusna injekcija). Čeprav je odbor PRAC ugotovil, da so razpoložljivi dokazi omejeni, vendarle kažejo, da neprekinjena infuzija izboljša splošni varnostni profil terlipresina v tolikšni meri, da je to klinično pomembno, ob hkratnem

ohranjanju učinkovitosti. Odbor PRAC je zato kot ukrep za zmanjšanje tveganja kot alternativni način uporabe priporočil, da se v informacije o zdravilu doda neprekinjena intravenska infuzija;

- odbor PRAC se je dogovoril tudi o razširitvi neposrednega sporočila za zdravstvene delavce, skupaj z načrtom obveščanja, da se poudarijo nove informacije in opozorila v zvezi z ugotovljenimi tveganji, ki so dodana informacijam o zdravilu.

Glede na zgoraj navedeno odbor meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo terlipresin in so indicirana za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1, še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo terlipresin in so indicirana za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo terlipresin in so indicirana za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo terlipresin in so indicirana za zdravljenje hepatorealnega sindroma tipa 1.