

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) έλαβε υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που αναφέρονται ακολούθως και οι οποίες διατυπώθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK με ημερομηνία 10 Οκτωβρίου 2013 σε ό,τι αφορά τα φαρμακευτικά διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο:

1. Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τα φαρμακευτικά διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο

Στα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο περιλαμβάνονται προϊόντα που περιέχουν άμυλο πατάτας ή αραβοσίτου με διαφορετικό μοριακό βάρος και ποσοστό υποκατάστασης. Τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο ενδείκνυνται κυρίως για τη θεραπεία και προφύλαξη της υποογκαιμίας και της υποογκαιμικής καταπληξίας.

Τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο αποτέλεσαν αντικείμενο δύο εξετάσεων. Η πρώτη εξέταση κινήθηκε αρχικά δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK. Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης εξέτασης, η PRAC διατύπωσε σύσταση τον Ιούνιο του 2013 σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να ανασταλούν για όλους τους πληθυσμούς ασθενών. Κατόπιν αιτημάτων επανεξέτασης που υπέβαλαν οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), τον Οκτώβριο του 2013 η PRAC επιβεβαίωσε την αρχική της γνώμη που διατύπωσε στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 31. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης, ορισμένα κράτη μέλη αποφάσισαν να αναστείλουν ή να περιορίσουν την κυκλοφορία ή τη χρήση των εν λόγω φαρμάκων στην επικράτειά τους. Σύμφωνα με τη νομοθεσία της ΕΕ, για τέτοιου είδους ενέργειες απαιτείται η διενέργεια επανεξέτασης σε επίπεδο ΕΕ. Ως εκ τούτου, ξεκίνησε δεύτερη εξέταση των διαλυμάτων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο, δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, η οποία διενεργήθηκε ξεχωριστά αλλά παράλληλα με την επανεξέταση δυνάμει του άρθρου 31, ολοκληρώθηκε δε και αυτή τον Οκτώβριο του 2013. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διαδικασία του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK λήφθηκαν υπόψη νέα αποδεικτικά στοιχεία. Τα νέα αυτά στοιχεία δεν ήταν διαθέσιμα κατά τη διατύπωση της σύστασης της PRAC στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK τον Ιούνιο του 2013 και, ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατόν να ληφθούν υπόψη κατά την τελευταία επανεξέταση του Οκτωβρίου του 2013. Τον Οκτώβριο του 2013, στο πλαίσιο της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC κατέληξε σε συμπέρασμα λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων και των νέων αποδεικτικών στοιχείων. Συνεπώς, τα πορίσματα που προέκυψαν ακολούθως της διαδικασίας του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK αντανακλούν την πλέον ολοκληρωμένη και επικαιροποιημένη αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο.

Ακολούθως παρατίθενται οι λεπτομέρειες της εν λόγω σύστασης.

Κατά τη διαδικασία του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC έλαβε υπόψη τις συστάσεις για το υδροξυαιθυλάμυλο οι οποίες διατυπώθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, ενώ παράλληλα εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ των οποίων δεδομένα από κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών, δεδομένα μετεγκριτικής εμπειρίας, απαντήσεις των κατόχων των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) που υποβλήθηκαν εγγράφως ή στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, αυθόρμητες αναφορές σχετικά με την ασφάλεια και την

αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών διαλυμάτων έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο, καθώς και από πληροφορίες που υπέβαλαν τα ενδιαφερόμενα μέρη, ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, ιδίως δε τα αποτελέσματα των μελετών VISEP, 6S και CHEST, η PRAC απεφάνθη ότι το υδροξυαιθυλάμυλο (HES) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με σήψη, σε βαριά νοσούντες ασθενείς και ασθενείς με εγκαύματα, ενώ τα οφέλη του HES δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό στους συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών.

Ωστόσο, επισημάνθηκε ότι σε άλλες κατηγορίες ασθενών, μεταξύ των οποίων ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και ασθενείς με τραύματα, παρατηρήθηκε βραχυχρόνια αιμοδυναμική βελτίωση. Η PRAC αναγνώρισε τους περιορισμούς των εν λόγω μελετών, όπως το περιορισμένο μέγεθός τους και η σύντομη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, επεσήμανε όμως ότι στη μελέτη Madi-Jebara *et al*, 2008 παρατηρήθηκε μικρή μείωση του όγκου, η οποία υποδεικνύει ότι το υδροξυαιθυλάμυλο 130/0,4 6% φαίνεται να είναι επωφελές σε σύγκριση με το γαλακτικό διάλυμα Ringer διπλάσιου όγκου σε ό,τι αφορά την πρόληψη της υπότασης που προκαλείται λόγω αναισθησίας της σπονδυλικής στήλης. Επίσης, έχουν αναφερθεί ορισμένα οφέλη για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις σε ό,τι αφορά τα βραχυχρόνια αιμοδυναμικά εναλλακτικά αποτελέσματα, σε συνδυασμό με μέτρια επίδραση στη μείωση του όγκου (Hartog *et al*. 2011). Σε ασθενείς με υποογκαιμία και φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, η χρήση κολλοειδών για τη διατήρηση της κολλοειδοσωματικής πίεσης ενδέχεται να περιορίζει την ανάπτυξη περιφερικού αλλά και πνευμονικού οιδήματος (Vincent JL 2000). Ορισμένες δημοσιεύσεις υποδηλώνουν επίσης ότι τα κολλοειδή ενδέχεται να βοηθούν στην πρόληψη εμφάνισης θετικού ισοζυγίου ρευστών ή/και υπερέγχυσης ρευστών (Wills 2005, Naing CM and Win DK 2010). Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το θετικό καθαρό ισοζύγιο ρευστών σχετίζεται με μείωση της διαπότισης οργάνων και αύξηση της θνησιμότητας (e.g. Sadaka F *et al*. 2013, Payen D *et al*. 2008). Οι Meybohm P *et al*. 2013 υποδηλώνουν ότι το υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην αρχική φάση της αναζωογόνησης με τη χορήγηση διαλυμάτων, ήτοι για χρονικό διάστημα 24 ωρών το μέγιστο. Σύμφωνα με τη δημοσίευση των Martin *et al* 2002, η θεραπεία με υδροξυαιθυλάμυλο επέφερε σημαντικά μικρότερη εκτιμώμενη απώλεια αίματος και δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων στα ερυθροκύτταρα ή στη χρήση προϊόντων αίματος. Η δημοσίευση των Hamaji *et al* 2013 έδειξε, ομοίως, ότι στην ομάδα που έλαβε υδροξυαιθυλάμυλο χρειάστηκαν σημαντικά λιγότερες μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων.

Ως εκ τούτου, η PRAC έλαβε υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τις μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και ασθενείς με τραύματα, έκρινε δε ότι παρόλο που οι εν λόγω μελέτες ήταν περιορισμένες σε μέγεθος και διάρκεια παρακολούθησης, παρέχουν ορισμένες διασφαλίσεις ως προς το ότι οι κίνδυνοι θνησιμότητας και νεφρικής βλάβης σε χειρουργημένους ασθενείς και ασθενείς με τραύμα ενδέχεται να είναι μικρότεροι από αυτούς που διατρέχουν οι βαριά νοσούντες ασθενείς και οι ασθενείς με σήψη. Παρά το γεγονός ότι οι μηχανισμοί εμφάνισης των αυξημένων νεφρικών βλαβών και θνησιμότητας δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένοι, είναι πιθανόν ο βαθμός φλεγμονής που παρατηρείται σε ασθενείς με σήψη και βαριά νοσούντες ασθενείς να είναι υψηλότερος και να σχετίζεται με σημαντική διαρροή από τα τριχοειδή αγγεία σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς ασθενών, όπως οι ασθενείς σε περιεγχειρητικό περιβάλλον μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με μη επιπλεγμένο τραύμα, στους οποίους η συστηματική διεργασία δημιουργίας φλεγμονής και η έκταση της διαρροής από τα τριχοειδή αγγεία ενδέχεται να είναι μικρότερη.

Επίσης, κατέστησαν διαθέσιμα νέα αποτελέσματα από τη μελέτη CRYSTAL. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης που επισημάνθηκαν, τα αποτελέσματα της μελέτης CRYSTAL η οποία συνέκρινε τα κολλοειδή με τα κρυσταλλοειδή, κατέδειξαν ότι σε ασθενείς με υποογκαιμία, η χρήση κολλοειδών έναντι

κρυσταλλοειδών δεν επέφερε σημαντικές διαφορές ως προς τη θνησιμότητα εντός των επόμενων 28 ημερών. Παρά το γεγονός ότι η θνησιμότητα στις 90 ημέρες ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν κολλοειδή, η παρατήρηση αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Επιπλέον, στη μελέτη BaSES, ο χρόνος νοσηλείας ήταν σημαντικά μειωμένος για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διάλυμα 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0, 4 σε σύγκριση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0, 9%. Τα αποτελέσματα από το μητρώο RaFTinG των μονάδων εντατικής θεραπείας (μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης που είχε ως στόχο τη συλλογή περισσότερων πληροφοριών από την «πραγματική» κλινική πρακτική) δεν κατέδειξαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με κρυσταλλοειδή (n=2482) και των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κολλοειδή (όλα τα παρασκευάσματα που περιείχαν υδροξυαιθυλάμυλο και ζελατίνη, n=2063) σε ό,τι αφορά το τελικό σημείο θνησιμότητας στις 90 ημέρες. Ως εκ τούτου, η PRAC αποδέχθηκε τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, τα οποία δείχνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος θνησιμότητας που να σχετίζεται με τη χρήση υδροξυαιθυλαμύλου. Ωστόσο έκρινε ότι, λαμβανομένων υπόψη των περιορισμών της συγκεκριμένης μελέτης, τα ευρήματά της δεν μπορούν να αναιρέσουν τα ευρήματα των μελετών 6S και VISEP, οι οποίες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε βαριά νοσούντες ασθενείς.

Πρόσθετες συμβουλές ζητήθηκαν από ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων. Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ως προς το ότι σε σοβαρές περιπτώσεις υποογκαιμίας ενδέχεται να παρατηρηθούν οφέλη μόνο στο πλαίσιο βραχυχρόνιας χρήσης και στην αρχή της θεραπείας, ήτοι σε περιεγχειρητικό περιβάλλον, ενώ τα οφέλη αυτά μειώνονται ταχύτατα με τη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενή. Οι εμπειρογνώμονες τόνισαν ότι το υδροξυαιθυλάμυλο ενδέχεται να παρουσιάσει οφέλη ιδίως σε περιπτώσεις περιεγχειρητικής αιμορραγίας.

Ως εκ τούτου, η PRAC συμφώνησε ως προς το ότι η θεραπευτική ένδειξη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να αφορά μόνο τη θεραπεία της υποογκαιμίας που οφείλεται στην οξεία απώλεια αίματος, στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με κρυσταλλοειδή δεν κρίνεται επαρκής. Ωστόσο, πρέπει να ληφθούν πρόσθετα μέτρα για την ελαχιστοποίηση των δυνητικών κινδύνων που διατρέχουν οι εν λόγω ασθενείς. Τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στην αρχική φάση της αναζωογόνησης με τη χορήγηση διαλυμάτων εντός 24 ωρών το μέγιστο. Στην ενότητα που αφορά τη δοσολογία πρέπει να προσδιορίζεται η μέγιστη ημερήσια δόση και να συνιστάται η χορήγηση της μικρότερης δυνατής αποτελεσματικής δόσης. Τα προϊόντα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο αντενδείκνυνται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, αλλά οι αντενδείξεις πρέπει να επεκταθούν ώστε να συμπεριληφθούν και άλλοι πληθυσμοί ασθενών, όπως ασθενείς με σήψη, βαριά νοσούντες ασθενείς και ασθενείς με εγκαύματα. Η PRAC έκρινε ότι η χρήση υδροξυαιθυλαμύλου πρέπει να διακόπτεται με τις πρώτες ενδείξεις νεφρικής βλάβης. Συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών για τουλάχιστον 90 ημέρες. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία ή ασθενών με διαταραχές στην πήξη του αίματος. Οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να συμπεριληφθούν οι συγκεκριμένοι περιορισμοί και προειδοποιήσεις.

Επιπλέον, πρέπει να διενεργηθούν δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης IV με κατάλληλους μάρτυρες και κλινικά σημαντικά τελικά σημεία προκειμένου να παραχθούν πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, περιλαμβανομένου του κινδύνου θνησιμότητας στις 90 ημέρες και της νεφρικής ανεπάρκειας, σε περιεγχειρητικούς πληθυσμούς και πληθυσμούς με τραύματα. Επίσης, θα διενεργηθεί μια ευρωπαϊκή μελέτη χρήσης του φαρμάκου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Τα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών θα υποβληθούν στις εθνικές αρμόδιες αρχές κατά τα συμφωνηθέντα χρονοδιαγράμματα. Επίσης, συνιστάται στους ΚΑΚ να υποβάλουν στις εθνικές αρμόδιες αρχές σχέδια διαχείρισης κινδύνου.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC έκρινε ότι το υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία της υποογκαιμίας που οφείλεται στην οξεία απώλεια αίματος, στις περιπτώσεις όπου η μονοθεραπεία με κρυσταλλοειδή δεν κρίνεται επαρκής, εφόσον όμως προστεθούν στις πληροφορίες προϊόντος οι περιορισμοί, οι αντενδείξεις, οι προειδοποιήσεις και οι λοιπές τροποποιήσεις που έχουν συμφωνηθεί και ληφθούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Το πόρισμα της PRAC στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK βασίστηκε σε πρόσθετα δεδομένα τα οποία δεν ήταν διαθέσιμα κατά το χρόνο έκδοσης της σύστασης της PRAC που διατύπωσε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK τον Ιούνιο του 2013 και, ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατόν να ληφθούν υπόψη κατά τη διαδικασία επανεξέτασης της εν λόγω παραπομπής τον Οκτώβριο του 2013. Συνεπώς, τα πορίσματα που προέκυψαν κατόπιν της διαδικασίας του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK αντανακλούν την πλέον ολοκληρωμένη και επικαιροποιημένη αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο.

Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, για τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο.
- Η PRAC μελέτησε τα πορίσματα της εξέτασης δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK. Ωστόσο, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC επανεξέτασε τα νέα διαθέσιμα δεδομένα, με ιδιαίτερη έμφαση στον κίνδυνο θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας, εξετάζοντας δεδομένα από κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις κλινικών δοκιμών, από τη μετεγκριτική εμπειρία, τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ τόσο εγγράφως όσο και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων, καθώς και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από ενδιαφερόμενους φορείς.
- Η PRAC έκρινε ότι η χρήση υδροξυαιθυλαμύλου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σήψη, σε βαριά νοσούντες ασθενείς και σε ασθενείς με εγκαύματα.
- Η PRAC, λαμβανομένων υπόψη των νέων αποδεικτικών στοιχείων (στα οποία περιλαμβάνονται δεδομένα από κλινικές δοκιμές, πρόσθετες συμβουλές εμπειρογνομώνων, νέες προτάσεις για πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, μεταξύ των οποίων περιορισμοί ως προς τη χρήση και δέσμευση των ΚΑΚ για τη διενέργεια πρόσθετων μελετών σε ασθενείς με τραύματα και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις), έκρινε ότι τα οφέλη των προϊόντων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό στη θεραπεία της υποογκαιμίας που οφείλεται στην οξεία απώλεια αίματος στις περιπτώσεις όπου η μονοθεραπεία με κρυσταλλοειδή δεν κρίνεται επαρκής. Η χρήση των φαρμάκων υπόκειται σε περιορισμούς, προειδοποιήσεις και άλλες τροποποιήσεις, οι οποίες αναφέρονται στις πληροφορίες του προϊόντος.
- Η PRAC απεφάνθη ότι τα προϊόντα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να αντενδίκνυνται σε ασθενείς με σήψη, σε βαριά νοσούντες ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με εγκαύματα. Επιπλέον, για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις και τους ασθενείς με τραύματα έχουν συμπεριληφθεί ειδικές προειδοποιήσεις.

- Η PRAC απεφάνθη επίσης ότι υπάρχει ανάγκη λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως η ενημέρωση των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Καθόρισε τα βασικά στοιχεία για την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και το χρονοδιάγραμμα για τη διενέργεια μελετών. Η PRAC έκρινε επίσης ότι πρέπει να διενεργηθούν μελέτες για την παραγωγή περισσότερων αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του υδροξυαιθυλαμύλου σε περιεγχειρητικό περιβάλλον και σε ασθενείς με τραύματα.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο παραμένει θετική για τη θεραπεία της υποογκαιμίας που οφείλεται σε οξεία απώλεια αίματος στις περιπτώσεις όπου η μονοθεραπεία με κρυσταλλοειδή δεν κρίνεται επαρκής, εφόσον όμως προστεθούν στις πληροφορίες προϊόντος οι περιορισμοί, οι αντενδείξεις, οι προειδοποιήσεις και οι λοιπές τροποποιήσεις που έχουν συμφωνηθεί και ληφθούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Το πόρισμα της PRAC στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK βασίστηκε σε πρόσθετα δεδομένα τα οποία δεν ήταν διαθέσιμα κατά το χρόνο έκδοσης της σύστασης της PRAC βάσει της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK τον Ιούνιο του 2013 και, ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατόν να ληφθούν υπόψη κατά τη διαδικασία επανεξέτασης τον Οκτώβριο του 2013. Συνεπώς, τα πορίσματα που προέκυψαν κατόπιν της διαδικασίας του άρθρου 107θ αντανakλούν την πλέον ολοκληρωμένη και επικαιροποιημένη αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο.

2. Λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τις συστάσεις της PRAC

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), αφού εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων. Ωστόσο, σε ό,τι αφορά τις δύο τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης IV που ζητήθηκαν για την παραγωγή περισσότερων αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε περιεγχειρητικούς πληθυσμούς και πληθυσμούς με τραύματα, περιλαμβανομένου του κινδύνου θνησιμότητας στις 90 ημέρες και νεφρικής ανεπάρκειας, η CMDh παρότρυνε τους ΚΑΚ να υποβάλουν πρωτόκολλα μελετών από κοινού. Για τον σκοπό αυτό, συνιστάται θερμά στους ΚΑΚ να απευθυνθούν στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για επιστημονικές συμβουλές πριν από την υποβολή των πρωτοκόλλων των μελετών στις εθνικές αρμόδιες αρχές και εντός 6 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Κατά συνέπεια, η CMDh έκρινε ότι δεν απαιτείται η σύνταξη περίληψης πριν από τη διατύπωση των επιστημονικών συμβουλών.

Η CMDh άλλαξε την προθεσμία υποβολής του πρωτοκόλλου της μελέτης για τη χρήση του φαρμάκου, το οποίο πλέον αναμένεται εντός 6 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, προκειμένου να εναρμονίσει τις ημερομηνίες υποβολής των πρωτοκόλλων για όλες τις παθήσεις.

Βάσει των ανωτέρω και θεωρώντας ότι τα πρωτόκολλα της μελέτης χρήσης των φαρμάκων όπως και αυτά των δύο τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών αποτελούν προϋποθέσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, η CMDh επεσήμανε ότι τα εν λόγω στοιχεία πρέπει να αντανakλώνται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου. Οι εταιρείες παροτρύνονται να υποβάλουν τα βασικά στοιχεία του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, αλλά η CMDh κρίνει ότι αυτό θα πρέπει να αποτελεί προϋπόθεση. Οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν εντός 6 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής τα βασικά στοιχεία (περιλαμβανομένου του πρωτοκόλλου της μελέτης χρήσης φαρμάκων και των πρωτοκόλλων των τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών) του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου σε ευρωπαϊκό μορφότυπο, προϋπόθεση που συμπεριλήφθηκε στο Παράρτημα IV.

Η CMDh έκρινε επίσης ότι η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) πρέπει να υποβληθεί στις εθνικές αρμόδιες αρχές των χωρών όπου κυκλοφορούν τα προϊόντα τα οποία περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο, εντός μίας εβδομάδας από την έγκριση της γνώμης της CMDh, όπως προβλέπεται στο συμφωνηθέν σχέδιο επικοινωνίας.

Θέση της CMDh

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 10 Οκτωβρίου 2013 δυνάμει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK και τις προφορικές εξηγήσεις των κατόχων της άδειας κυκλοφορίας τις οποίες υπέβαλαν στις 21 Οκτωβρίου 2013, η CMDh αποφασίζει την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών διαλυμάτων προς έγχυση που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο, για τα οποία οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα III, υπό τους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα IV.