

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused ning üksikasjalik selgitus ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel erinevuste kohta

Teaduslikud järeldused ja tingimuslike müügilubade tingimuste muutmise alused ning üksikasjalik selgitus ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel erinevuste kohta

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arutas Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamiskomitee 10. oktoobri 2013. aasta soovitusi, mis esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohases menetluses hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kohta:

1. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee läbiviidud hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Hüdroksüetüülärklis sisaldavad infusioonilahused hõlmavad ka lahuseid, mis sisaldavad kartuli- või maisitärklis, millel võib olla erinev molekulmass ja asendussuhe. Hüdroksüetüülärklis sisaldavad infusioonilahused olid näidustatud peamiselt hüpovolemia ja hüpovoleemilise šoki raviks ning profülaktikaks.

Hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid on varem hinnatud kahel korral. Esimene hindamine algatati esialgu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee võttis 2013. aasta juunis nimetatud hindamise ajal kättesaadavate andmete alusel vastu soovitusi, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamine tuleb kõigis patsiendipopulatsioonides peatada. Pärast müügiloo hoidjate taotlust soovitus uuesti läbi vaadata kinnitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee oktoobris 2013 oma esialgset seisukohta, mis tugines eelnimetatud direktiivi artiklile 31. Soovitusi taaskäsitamise ajal otsustasid mõned liikmesriigid peatada nimetatud ravimite turustamise või piirata nende kasutamist oma territooriumil. Euroopa Liidu õigusaktide kohaselt tuleb sellisel juhul algatada üleeuroopaline käsitamine. Seetõttu algatati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i alusel hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste teine hindamine, mis toimus eraldi, aga paralleelselt artikli 31 kohase menetluse käsitamisega, mis samuti lõppes 2013. aasta oktoobris. Siinjuures on oluline märkida, et direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohases menetluses võeti arvesse ka uusi tõendeid. Need tõendid ei olnud kättesaadavad, kui ravimiohutuse riskihindamiskomitee võttis direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse raames juunis 2013 vastu soovitusi, mistõttu neid ei saanud arvestada ka selle soovitusi taaskäsitamisel 2013. aasta oktoobris. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee võttis 2013. aasta oktoobris direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase menetluse käigus vastu otsuse kõigi olemasolevate andmete, sh ka uute tõendite alusel. Seetõttu on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase menetluse järeldused tehtud kõige täielikumate ja uuemate hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid puudutavate andmete alusel.

Allpool on esitatud kõnealuse soovitusi üksikasjalik teave.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee arutas hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahustega seotud küsimusi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohaselt nii, nagu need olid sõnastatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse raames, ning vaatas samuti läbi kõik olemasolevad andmed, sh kliinilised uuringud, metaanalüüsid, turustamisjärgse kogemuse, müügiloo hoidjate kirjalikud ja suulised selgitused, spontaansed teated hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste ohutuse ja efektiivsuse kohta ning kõigi osaliste esitatud andmed, eelkõige mis puudutas suuremuse ja neerupuudulikkuse riski.

Olemasolevate andmete alusel, eelkõige aga võttes arvesse uuringute VISEP, 6S ja CHEST tulemusi, otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et hüdroksüetüülärklis sisaldavad infusioonilahused on seotud suuremuse ja neerupuudulikkuse suurenenud riskiga sepsisega, kriitilises seisundis ja

põletustega patsientidel ja et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasulikkus ei ületa nimetatud patsiendipopulatsioonides nende lahustega kaasnevaid riske.

Samas märkis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et teistes patsiendipopulatsioonides, nt opereeritud või traumapatsientidel, on kõnealuste infusioonilahuste kasutamisel täheldatud lühiaegset hemodünaamika paranemist. Tunnistades küll allpool nimetatud uuringute puudusi, nagu osalevate patsientide väike arv või lühike jälgimisperiood, märkis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et teatavat ringleva vere mahtu säilitavat toimet täheldati Madi-Jebara jt uuringus (2008). Uuring näitas, et hüdroksüetüülärklis sisaldav 6% infusioonilahus 130/0,4 on spinaalanesteesiast tingitud vererõhu languse ärahoidmisel efektiivsem kui kaks korda suuremas mahus manustatud Ringeri laktaadilahus. Mõningat lühiajalist kasulikkust koos ringleva vere mahtu säilitava mõõduka toimega on hemodünaamika surrogaattulemusnäitajate osas näidatud ka plaaniliste kirurgiliste operatsioonidega patsientidel (Hartog jt 2011). Normaalse kopsufunktsiooniga hüpovoleemilistel patsientidel võib kolloidlahuste kasutamine kolloidosmootse rõhu säilitamiseks vähendada perifeersetel tursetel ja ka kopsuturse teket (Vincent, J.L. 2000). Teatud kirjandusandmete kohaselt võivad kolloidid aidada ära hoida positiivset vedelikutasakaalu ja/või vedeliku üleinfusiooni (Wills 2005, Naing, C.M. ja Win, D.K. 2010). Mõne autori arvates on positiivne vedeliku netotasakaal seotud elundite verevoolu vähenemise ja suurenenud suremusega (nt Sadaka, F. jt 2013, Payen, D. jt 2008). Meybohm, P. jt (2013) soovitusel peaks hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamine piirduma ringleva veremahu taastamise algse faasiga ja maksimaalselt 24-tunnise ajaperioodiga. Martin jt (2002) näitasid, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamist võis seostada oluliselt väiksema hinnangulise verekaotusega ja et uuringurühmade vahel ei olnud erinevusi erütrotsüütide massi ega veretoodete kasutamise osas. Ka Hamaji jt (2013) näitasid, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste rühma kuulunud patsiendid vajasisid oluliselt vähem erütrotsüütide ülekandeid.

Seetõttu märkis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et olemasolevad andmed opereeritud ja traumapatsientide uuringutest (ehkki neisse oli kaasatud väike arv patsiente ja uuringute jälgimisperiood oli lühike) annavad teatud tõendeid, et suremuse ja neerupuudulikkuse risk opereeritud ja traumapatsientidel võib olla väiksem kui kriitilises seisundis ja sepsisega patsientidel. Kuigi neerukahjustuse ja suremuse suurenenud riski täpne tekkemehhanism ei ole kindlaks tehtud, on võimalik, et põletikuliste protsesside raskusaste sepsisega ja kriitilises seisundis patsientidel on suurem, mis põhjustab suuremat kapillaaride lekete võrreldes teiste patsiendipopulatsioonidega, nagu patsiendid vahetult pärast plaanilisi kirurgilisi operatsioone või tüsistumata traumadega patsiendid, kellel süsteemne põletikuline protsess ja kapillaaride lekete ulatus võivad olla väiksemad.

Hiljuti avaldati ka uuringu CRYSTAL andmed, milles võrreldi kolloidlahuseid ja kristalloidlahuseid hüpovoleemiaga patsientidel. Vaatamata uuringu puudustele, millele eespool juba viidati, ei täheldatud uuringus CRYSTAL olulist erinevust 28-päevase suremuse osas. Kuigi kolloidlahuseid saanud patsientidel täheldati väiksemat 90-päevast suremust, vajab see siiski täiendavat uurimist. Uuringus BaSES leiti, et haiglaravi kestus hüdroksüetüülärklis sisaldavat 6% infusioonilahust 130/0,4 saanud patsientidel oli oluliselt lühem kui 0,9% NaCl lahust saanud patsientidel. Intensiivravi osakondade RaFTinG patsiendiregistri uuringu andmed, mis oli vaatluslik randomiseerimata uuring eesmärgiga koguda rohkem teavet „reaalse elu“ kliinilise praktika kohta, ei näidanud ainult kristalloidlahuste (n=2482) ja kolloidlahustega (kõik hüdroksüetüülärklis ja želatiini sisaldavad infusioonilahused, n=2063) ravitud patsientide vahel 90-päevase suremuse tulemusnäitajate osas statistiliselt olulist erinevust. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee tunnistas, et nende uuringute tulemused ei viita suremuse suurenenud riskile hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamisel, aga otsustas, et puuduste tõttu ei lükka need ümber uuringute 6S ja VISEP tulemusi, milles näidati suremuse suuremat riski kriitilises seisundis patsientidel.

Ajutisel eksperdirühmal paluti samuti selles küsimuses oma arvamus esitada. Eksperdid nõustusid, et hüdroksüetüülärklis sisaldavad infusioonilahused võivad olla lühikest aega kasulikud raske hüpovoleemia algfaasis (nt vahetult pärast operatsiooni), kusjuures see kasulikkus kaob patsiendi seisundi stabiliseerumisel. Ekspertide arvates võivad hüdroksüetüülärklis sisaldavad infusioonilahused olla kasulikud eelkõige verejooksu korral vahetult pärast operatsiooni.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamise näidustust tuleb piirata ägedast verekaotusest tingitud hüpovoleemia raviga, kui ainult kristalloidlahuste kasutamist ei peeta piisavaks. Siiski tuleb võimalike riskide vähendamiseks võtta nende patsientide puhul lisameetmeid. Hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid võib kasutada üksnes ringleva vere mahu taastamise algfaasis ja maksimaalselt 24 tunni vältel. Ravimi omaduste kokkuvõtte annustamise alalõigus peab olema välja toodud maksimaalne ööpäevane annus koos soovitusena, et kasutada tuleb väikseimat efektiivset annust. Hüdroksüetüülärklis sisaldavad infusioonilahused on vastunäidustatud neerupuudulikkusega ja neeruasendusravi saavatel patsientidel, aga nende kasutamise vastunäidustusi tuleb laiendada ka teistele patsiendipopulatsioonidele, nagu sepsisega, kriitilises seisundis ja põletustega patsiendid. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsustas, et hüdroksüetüülärklis sisaldava infusioonilahuse kasutamine tuleb lõpetada esimese neerukahjustusele viitava nähu ilmnemisel. Patsientide neerufunktsiooni on soovitatav jälgida vähemalt 90 päeva vältel. Eriti ettevaatlik tuleb olla maksafunktsiooni kahjustuse või vere hüübimishäiretega patsientide ravimisel. Ravimi omaduste kokkuvõtet tuleb täiendada nimetatud piirangute ja hoiatustega.

Peale selle tuleb läbi viia kaks sobiva kontrollrühma ja kliiniliselt oluliste tulemusnäitajatega IV faasi randomiseeritud kliinilist uuringut, et koguda rohkem tõendeid efektiivsuse ja ohutuse, sh 90-päevase suremuse ja neerupuudulikkuse riski kohta operatsioonijärgsetel ja traumapatsientidel. Samuti tuleb läbi viia Euroopa ravimikasutusuring, et hinnata soovitatud riskivähendusmeetmete efektiivsust. Uuringukavad ja uuringute tulemused tuleb kokkulepitud tähtaegadel esitada riiklikele pädevatele asutustele. Samuti on müügiloa hoidjatel soovitatav esitada riiklikele pädevatele asutustele riskijuhtimiskavad.

Kasulikkuse ja riski suhe

Võttes arvesse kõiki tõendeid, mis olid kättesaadavad direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase menetluse raames, otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamist tuleb piirata ägedast verekaotusest tingitud hüpovoleemia raviga, kui ainult kristalloidlahuste kasutamist ei peeta piisavaks, ja et ravimiteabesse tuleb lisada kokkulepitud piirangud, vastunäidustused, hoiatused ja muud muudatused ning võtta tuleb täiendavaid riskivähendusmeetmeid.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohases menetluses võtab arvesse täiendavaid andmeid, mis ei olnud kättesaadavad ajal, kui ravimiohutuse riskihindamiskomitee esitas 2013. aasta juunis oma soovitusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohases menetluses, ja mida seetõttu ei saanud kasutada kõnealuse otsuse ülevaatamisel 2013. aasta oktoobris. Seetõttu on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase menetluse järeldused tehtud kõige täielikumate ja uuemate hüdroksüetüülärklis sisaldavaid infusioonilahuseid puudutavate andmete alusel.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel alused

Võttes arvesse, et

- ravimiohutuse riskihindamiskomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohast menetlust hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kohta;

- ravimiohutuse riskihindamiskomitee viitas oma varasematele järeldustele, mis tehti direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohases menetluses. Samas vaatas ravimiohutuse riskihindamiskomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohases menetluses üle uued olemasolevad tõendid, mis käsitlesid eelkõige suremuse ja neerupuudulikkuse riski ning pärinesid kliinilistest uuringutest, kliiniliste uuringute metaanalüüsides, turustamisjärgsest kogemusest, müügiloa hoidjate suulistest ja kirjalikest selgitustest ning teiste osaliste esitatud andmetest;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasutamine on sepsisega, kriitilises seisundis ja põletustega patsientidel seotud suremuse ja neeruasendusravi või neerupuudulikkuse suurenenud riskiga;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et uute tõendite alusel, mis pärinevad muu hulgas kliinilistest uuringutest, eksperdiarvamustest, täiendavate riskivähendusmeetmete uutest ettepanekutest, sh kasutamiskiirangud ja müügiloa hoidjate valmisolek korraldada lisauuringuid plaaniliste operatsioonide patsientidel ja traumapatsientidel, ületab hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasulikkus nendega kaasnevad riskid ägedast verekaotusest tingitud hüpovoleemia ravis, kui ainult kristalloidlahuste kasutamist ei peeta piisavaks. Seda juhul, kui ravimiteabesse lisatakse kokkulepitud kiirangud, hoiatused ja muud muudatused;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee järeldas, et hüdroksüetüülärklis sisaldavad infusioonilahused peavad olema vastunäidustatud sepsisega, kriitilises seisundis ja põletustega patsientidele. Peale selle tuleb ravimiteabesse sisse viia lisahoiatused opereeritud ja traumapatsientidele;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee järeldas samuti, et tuleb võtta täiendavaid riskivähendusmeetmeid, nt patsientide ja tervishoiutöötajate teavitamine. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leppis kokku tervishoiutöötajate teatise põhipunktides koos selle saatmise ajakavaga ja vajaduses korraldada lisauuringuid, et koguda rohkem tõendeid hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste efektiivsuse ja ohutuse kohta vahetult pärast operatsiooni ja traumade korral.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsustas, et hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt positiivne ägedast verekaotusest tingitud hüpovoleemia ravis, kui ainult kristalloidlahuste kasutamist ei peeta piisavaks, aga tingimusel, kui ravimiteabesse lisatakse kokkulepitud kiirangud, hoiatused ja muud muudatused ning et võetakse täiendavaid riskivähendusmeetmeid.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohases menetluses võtab arvesse lisaandmeid, mis ei olnud kättesaadavad ajal, kui ravimiohutuse riskihindamiskomitee esitas 2013. aasta juunis oma soovitusi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohases menetluses, ja mida seetõttu ei saanud arvestada selle otsuse läbivaatamisel 2013. aasta oktoobris. Seetõttu on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase menetluse järeldused tehtud kõige täielikumate ja uuemate hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste puudutavate andmete alusel.

2. Üksikasjalik selgitus ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel erinevuste kohta

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm üldiste teaduslike järelduste ja soovitusel alustega. Mis puudutab kahte nõutud IV faasi randomiseeritud kliinilist uuringut hüdroksüetüülärklis sisaldavate infusioonilahuste efektiivsuse ja ohutuse lisatõendite saamiseks operatsioonijärgsetes ja traumadega patsiendipopulatsioonides, sealhulgas 90-päevase suremuse ja

neerupuudulikkuse riski kohta, siis kutsus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm müügiloa hoidjaid üles esitama koos ühised uuringukavad. Samuti soovitati müügiloa hoidjatel paluda Euroopa Raviametilt õigel ajal teaduslikku nõu, et esitada riiklikele pädevatele asutustele uuringukavad 6 kuu jooksul pärast Euroopa Komisjoni otsust. Sellest tulenevalt otsustas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et enne soovitatava teadusliku nõuande küsimist ei ole vaja esitada uuringute lühikokkuvõtteid.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muutis ravimikasutusuringu kava esitamise tähtaega, mis tuleb nüüd samuti esitada 6 kuud pärast Euroopa Komisjoni otsust, et ühtlustada kõik tingimuste täitmise tähtajad.

Ülaltoodud arvesse võttes ja arvestades, et ravimikasutusuringu ja kahe randomiseeritud uuringu kavad on müügiloa tingimusteks, märkis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et need peavad kajastuma ka riskijuhtimiskavas. Varem soovitati ettevõtetel esitada riskijuhtimiskava olulisemad osad, aga inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm otsustas, et see peab olema müügiloa tingimuseks. Seetõttu peavad müügiloa hoidjad esitama 6 kuu jooksul pärast Euroopa Komisjoni otsust Euroopa Liidu formaadis riskijuhtimiskava olulisemad osad (sh ravimikasutusuringu ja randomiseeritud kliiniliste uuringute kavad), mis sätestati ka IV lisas.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm otsustas samuti, et riikides, kus hüdroksüetüülärklist sisaldavaid infusioonilahuseid turustatakse, tuleb ühe nädala jooksul pärast inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma otsuse vastuvõtmist esitada riiklikele pädevatele asutustele ravimiohutuse riskihindamiskomitee heakskiidetud teavitamiskavale vastav tervishoiutöötajate teatis.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamiskomitee 10. oktoobri 2013. aasta soovituselga direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 alusel ning müügiloa hoidjate poolt 21. oktoobril 2013. aastal antud suuliste selgitustega, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm seisukohale, et hüdroksüetüülärklist sisaldavate infusioonilahuste müügilubasid tuleb muuta IV lisas sätestatud tingimuste kohaselt. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on III lisas ja müügilubade tingimused IV lisas..