

Prilog II.

Znanstveni zaključci i detaljno objašnjenje CMDh-a o znanstvenim osnovama za odstupanja od preporuke PRAC-a

Znanstveni zaključci

Godine 2013., nakon ocjenjivanja rizika od oštećenja bubrega i smrtnosti povezanog s otopinama za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES) kada se primjenjuju u bolesnika sa sepsom ili kritičnom bolešću, Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) preporučio je mjere minimizacije rizika kao što su ograničenja primjene tih lijekova. PRAC je također preporučio ispitivanje potrošnje lijeka radi ocjenjivanja učinkovitosti tih mjera.

Rezultati dvaju ispitivanja potrošnje lijeka, koje su 2017. dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, upućuju na nedostatno poštovanje uvedenih ograničenja primjene.

Dana 17. listopada 2017. Švedska je pokrenula hitan postupak Europske unije u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ te je zatražila od PRAC-a procjenu utjecaja navedenog nepoštovanja navedenih informacija o lijeku u pogledu omjera koristi i rizika otopina za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES) i izdavanje preporuke o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je 11. siječnja 2018. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Otopine za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES) sadrže škrob različitih molekularnih masa (uglavnom 130 kD i 200 kD) i supstitucijskog omjera (broj hidroksietil grupa po molekuli glukoze). Otopine za infuziju koje sadrže HES odobrene su diljem svijeta za liječenje hipovolemije povezane s različitim stanjima.

U okviru postupka upućivanja u skladu s člancima 31.¹ i 107.i² PRAC je 2012. i 2013. pregledao omjer koristi i rizika primjene otopina za infuziju koje sadrže HES za liječenje i profilaksu hipovolemije. Poticaj za te preglede bili su rezultati velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja^{3,4,5} kojima su utvrđeni povećani rizik od smrtnosti u bolesnika sa sepsom i povećani rizik od oštećenja bubrega, pri čemu je bolesnicima u kritičnom stanju potrebna dijaliza nakon liječenja otopinama za infuziju koje sadrže HES.

Kao rezultat tih pregleda PRAC je preporučio ograničenje primjene otopina za infuziju koje sadrže HES na liječenje hipovolemije zbog akutnog gubitka krvi kada se liječenje samo kristaloidima ne smatra dostatnim. PRAC je također zaključio da je primjena otopina za infuziju koje sadrže HES kontraindicirana u bolesnika sa sepsom ili u bolesnika u kritičnom stanju. Nadalje, PRAC je kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za te lijekove zatražio dodatna ispitivanja o primjeni tih lijekova u neobaveznoj kirurgiji i u bolesnika s traumom. PRAC je također zatražio ispitivanje potrošnje lijeka kako bi se ocijenila učinkovitost mjera minimizacije rizika. Ispitivanja potrošnje lijeka (DUS) bila su usmjerena na ocjenu postupanja u skladu s ograničenjima primjene koja su uvrštena u informacije o lijeku i odnose se na indikaciju, doziranje i kontraindikaciju primjene otopina za infuziju koje sadrže HES.

Rezultati dvaju DUS-ova o učinkovitosti uvedenih mjera minimizacije rizika postali su dostupni 5. srpnja i 9. listopada 2017. Sadrže podatke o potrošnji lijeka u 11 država članica EU-a. Ti podatci

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

² http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

³ Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 124-34

⁴ Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125-39

⁵ Myburgh J, Finder S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11

⁶ PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Corr.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Corr.1

izazivaju ozbiljnu zabrinutost jer je iz njih vidljiva uporaba otopina za infuziju koje sadrže HES u populacijama bolesnika u kojih je primjena kontraindicirana, kao što su bolesnici u kritičnom stanju ili bolesnici sa sepsom^{3,4,5}. S obzirom na jasno utvrđen rizik od ozbiljnih štetnih događaja pri primjeni otopina za infuziju koje sadrže HES u bolesnika u kritičnom stanju, uključujući sepsu, kao i prethodno navedene odnedavno dostupne podatke, Švedska je 17. listopada 2017. pokrenula hitan postupak Europske unije u skladu s člankom 107. i Direktive 2001/83/EZ. Zbog ozbiljnog utjecaja na javno zdravlje Švedska je razmatrala obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prethodno navedene lijekove. Stoga je podnijela zahtjev za hitan pregled tog pitanja na europskoj razini te je zatražila od PRAC-a procjenu utjecaja navedenih zabrinjavajućih podataka na omjer koristi i rizika otopina za infuziju koje sadrže HES i izdavanje preporuke o tome treba li jedno ili više odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je u procjeni razmotrio sve dokaze, što obuhvaća sve podatke koji su odnedavno dostupni nakon prethodnih postupaka upućivanja, uključujući rezultate DUS-ova, kliničkih ispitivanja, metaanalize kliničkih ispitivanja, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, podatke iz baze podataka Eudragilance, pregled literature, odgovore koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili u pisanom obliku i usmenim obrazloženjima, kao i podneske dionika i stajališta stručnjaka iznesena na *ad hoc* sastanku stručne skupine, uzimajući u obzir i karakterizaciju koristi i rizika iz prethodnih postupaka upućivanja.

PRAC je također razmotrio stajališta pojedinih članova PRAC-a u pogledu omjera koristi i rizika otopina za infuziju koje sadrže HES te u pogledu primjene tih lijekova na nacionalnoj razini. Ta se stajališta temelje na rutinskim postupcima pregleda i pripremi članova PRAC-a. Ta su stajališta prosljeđena svim uključenim stranama, zajedno sa svim bitnim podacima i informacijama koji su bitni za njihovo potpuno razumijevanje, ili su na drugi način stavljena na raspolaganje tijekom postupka.

U pogledu djelotvornosti PRAC je zaključio da ne postoje nove značajne informacije povezane s odobrenom indikacijom. Ukupno gledajući, dokazi za tu indikaciju temelje se na ispitivanjima u kojima su veličina uzorka i trajanje praćenja bili ograničeni. Iako je utvrđena korist u smislu učinka štednje volumena, a kratkoročni hemodinamički učinci donekle su potkrijepljeni, također je uočeno da i dalje nije jasno u kojoj mjeri to rezultira brojnijim ishodima koji su relevantni za bolesnike. Stoga su u odobrenoj indikaciji koristi i dalje skromne.

U pogledu podataka o sigurnosti tih lijekova PRAC je pregledao sve dokaze dostupne nakon posljednjeg postupka upućivanja te je potvrdio prethodne zaključke u pogledu povezanosti otopina za infuziju koje sadrže HES s povećanim rizikom od smrtnosti i zatajenja bubrega u bolesnika sa sepsom ili u kritičnom stanju te je zaključio da dostupne informacije, uključujući nedavno dostavljene kliničke podatke, ne mijenjaju rizik koji je utvrđen u tim populacijama bolesnika.

Liječenjem hipovolemije trebao bi se nadoknaditi izgubljeni volumen krvi kako bi se obnovila perfuzija tkiva i oksigenacija te u konačnici spriječilo oštećenje bubrega i smrt. Stupanj hipovolemije i rizik od oštećenja bubrega i smrti izravno su povezani. U slučaju hipovolemije jačeg intenziteta, povezane s većim rizikom od oštećenja bubrega i smrti, potreban je veći volumen (doza) otopina za infuziju koje sadrže HES. Stoga se može očekivati postojanje izravne povezanosti između indikacije za liječenje otopinama za infuziju koje sadrže HES, potrebne doze otopina za infuziju koje sadrže HES i rizika od oštećenja bubrega te smrti. Također treba napomenuti da je korist koja se u konačnici očekuje od otopina za infuziju koje sadrže HES (i liječenja hipovolemije općenito) smanjenje smrtnosti i učestalosti zatajenja bubrega. Suprotno očekivanoj koristi, razlozi za zabrinutost od primarne važnosti u ovom postupku upućivanja jesu povećana smrtnost i veća učestalost zatajenja bubrega.

Među ostalim podacima koji se odnose na sigurnost, PRAC je pregledao rezultate dvaju zasebnih DUS-ova provedenih kako bi se procijenila učinkovitost mjera minimizacije rizika koje su uvedene kao rezultat postupka upućivanja iz 2013. te je zaključio da se ta ispitivanja, unatoč potencijalnom

ograničenju zbog mogućeg pogrešnog razvrstavanja, podudaraju s kliničkom praksom u Europskoj uniji te da su ključni rezultati pouzdani. Rezultati upućuju na nedostatno pridržavanje uvedenih ograničenja primjene. Zabilježena je visoka razina ukupnog nepridržavanja revidiranih informacija o lijeku, a PRAC je izrazio osobitu zabrinutost zbog toga što je otprilike 9 % bolesnika izloženih otopinama za infuziju koje sadrže HES bilo u kritičnom stanju, otprilike 5 % do 8 % bolesnika imalo je oštećenje bubrega i otprilike 3 % do 4 % bolesnika imalo je sepsu.

S obzirom na ukupnu izloženost u EU-u otopinama za infuziju koje sadrže HES, koja se procjenjuje na otprilike 1,5 do 2 milijuna bolesnika godišnje od 2014., te na opseg primjene u bolesnika sa sepsom zabilježen u dvama DUS-ovima, procijenjena razina daljnje primjene u populacijama u kojima su utvrđeni ozbiljni štetni događaji izaziva značajnu zabrinutost u pogledu javnog zdravlja, uključujući potencijalno povećanu smrtnost.

Kako bi se ta izloženost dostatno smanjila, PRAC je razmotrio druge dodatne mjere minimizacije rizika, uključujući izmjene informacija o lijeku, izravnu obavijest zdravstvenim radnicima, edukacijske materijale, upozorenje na primarnom spremniku lijekova, obrazac za prijavu primjene lijeka, recepte / kontrolne popise. Međutim, dostupni dokazi pokazuju da se propisivači ne pridržavaju ograničenja ne samo zato što nisu s njima upoznati nego, u nekim slučajevima, i namjerno, zbog čega dodatna komunikacija i edukacija vjerojatno ne bi bile dostatno učinkovite za suzbijanje utvrđenih rizika. Također je upitna izvedivost uporabe obrazaca za prijavu primjene lijeka i kontrolnih popisa u hitnim situacijama. Smatra se da prijedlozi za izmjenu indikacija i kontraindikacija nisu dostatni da bi značajnije utjecali na ponašanje osoba koje propisuju lijek. PRAC je također uočio da postojeća klinička iskustva upućuju na teškoće u jasnom razlikovanju populacija bolesnika u kojih su u randomiziranim kliničkim ispitivanjima utvrđeni ozbiljni štetni događaji od ciljnih populacija u odobrenoj indikaciji. Bolesnici obuhvaćeni odobrenom indikacijom mogu postati kritično bolesni ili dobiti sepsu ubrzo nakon primjene otopine za infuziju koja sadrži HES, a takve bolesnike nije moguće unaprijed prepoznati. Zbog toga je u tih bolesnika otežana učinkovita minimizacija rizika.

PRAC je zaključio da dodatne mjere minimizacije rizika kojima bi se zajamčila sigurna i učinkovita primjena otopina za infuziju koje sadrže HES ne bi bile djelotvorne ni izvedive u prihvatljivom vremenskom roku te bi značajan broj visokorizičnih bolesnika i dalje bio izložen riziku.

PRAC se također savjetovao s *ad hoc* stručnom skupinom i pažljivo razmotrio mišljenja izražena tijekom sastanka održanog 18. prosinca 2017. PRAC je s dužnom pozornošću razmotrio stajalište da se HES primjenjuje u kliničkoj praksi, koje je na sastanku iznijela većina stručnjaka. PRAC je također primio na znanje stajalište stručnjaka u pogledu zajedničkog kliničkog iskustva liječenja u državi članici EU-a u kojoj se otopine za infuziju koje sadrže HES malo primjenjuju ili u kojoj se ne pokreće pitanje medicinske potrebe.

To odražava proturječnost koja je već dugo prisutna među zdravstvenim radnicima, kao i raspon odgovora dionika koji su zaprimljeni tijekom ovog pregleda.

Ukupno gledajući, uzimajući u obzir neslaganja stručnjaka oko važnih pitanja, stajalište članova PRAC-a o nacionalnim situacijama u pogledu kliničke primjene navedenih lijekova i podnesaka dionika, PRAC je zaključio da s obzirom na udio bolesnika u kritičnom stanju ili sa sepsom koji su i dalje izloženi otopinama za infuziju koje sadrže HES klinička korist navedenih lijekova ne nadmašuje rizik od smrtnosti i zatajenja bubrega.

S obzirom na ozbiljnost sigurnosnih pitanja i činjenicu da bi udio bolesnika izloženih tim rizicima bez učinkovitih mjera minimizacije rizika mogao imati značajne posljedice za javno zdravlje, uključujući potencijalno povećanu smrtnost, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika otopina za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob više nije povoljan te je preporučio obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

PRAC je primio na znanje da su u tijeku klinička ispitivanja u kojima se primjenjuju postupci iz prethodnih postupaka upućivanja (TETHYS i PHOENICS) radi karakteriziranja učinkovitosti i sigurnosti u traumatološkoj i neobaveznoj kirurgiji, što obuhvaća sadašnju ciljnu populaciju za koju je lijek indiciran.

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a⁶, CMDh je 24. siječnja 2018. većinom glasova postigao suglasnost s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a. Stajalište je nakon toga zajedno s prilogima i dodatcima proslijeđeno Europskoj komisiji, državama članicama, Islandu i Norveškoj te nositeljima odobrenja za stavljanje prethodno navedenih lijekova u promet.

Preispitivanje preporuke PRAC-a

Tijekom postupka donošenja odluke neke su države članice EU-a na sastanku Stalnog odbora za lijekove za humanu uporabu postavile nova pitanja tehničke naravi za koja su smatrale da im nije posvećena dovoljna pozornost u preporuci PRAC-a i stajalištu CMDh-a. S obzirom na navedeno Europska komisija uputila je Agenciji preporuku PRAC-a i stajalište CMDh-a radi daljnjeg razmatranja moguće neispunjene medicinske potrebe koja bi mogla proizaći iz obustave odobrenja za stavljanje u promet lijekova na koje se odnosi upućivanje, kao i izvedivosti i vjerojatne učinkovitosti dodatnih mjera minimizacije rizika.

PRAC je održao raspravu o prethodnim dvama pitanjima na svojem sastanku održanom u svibnju, uzimajući u obzir informacije koje su dostavile države članice.

PRAC je razmotrio sve elemente u pogledu učinka obustave odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES na moguću neispunjenu medicinsku potrebu na nacionalnoj razini, uključujući opaske koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku i usmena obrazloženja, odgovore država članica i mišljenja ostalih dionika.

Što se tiče učinka obustave odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES, petnaest država članica i Norveška spomenule su da se u slučaju obustave odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES ne očekuje neispunjena medicinska potreba.

PRAC je pažljivo razmotrio sve dostavljene informacije u pogledu potencijalne neispunjene medicinske potrebe na nacionalnoj razini u slučaju obustave odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES. Osam država članica EU-a spomenulo je da bi obustava odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES utjecala na nacionalnu kliničku praksu jer otopine za infuziju koje sadrže HES trenutačno ispunjavaju medicinsku potrebu na njihovom državnom području. PRAC je zaključio da, unatoč argumentima određenih država članica, nije utvrđen potencijal za neispunjenu medicinsku potrebu. Većina se argumenata odnosi na otopine za infuziju koje sadrže HES izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet ili na navodne koristi koje nisu klinički značajne ili za koje ne postoje pouzdani podatci.

PRAC je zaključio da navedena klinička korist tih lijekova ne nadmašuje rizik od smrtnosti i zatajenja bubrega s obzirom na udio bolesnika u kritičnom stanju ili sa sepsom koji su i dalje izloženi otopinama za infuziju koje sadrže HES.

Nadalje, PRAC je razmatrao izvedivost i vjerojatnu učinkovitost mjera minimizacije rizika.

PRAC je razmotrio dodatne mjere minimizacije rizika koje bi potencijalno mogle dostatno smanjiti izloženost, uključujući ograničeni pristup/distribuciju bolnicama i liječnicima, izmjenu informacija o lijeku, izravnu obavijest zdravstvenim radnicima, podjelu edukacijskih materijala u suradnji s određenim zdravstvenim udrugama, upozorenja na primarnom spremniku lijekova, obrazac za prijavu

⁶ PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Corr.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Corr.1

primjene lijeka i upitnik koji se ispunjava nakon primjene lijeka. Međutim, dostupni dokazi pokazuju da se propisivači lijekova ne pridržavaju ograničenja ne samo zato što nisu s njima upoznati nego i namjerno, zbog čega dodatna komunikacija i edukacija vjerojatno ne bi bile dostatno učinkovite za suzbijanje utvrđenih rizika. Ograničeni sustav distribucije akreditiranim bolnicama ili liječnicima doveo bi do značajnih pitanja u pogledu izvedivosti i vjerojatno bi bio učinkovit s obzirom na posebnu vrstu distribucije i čuvanja otopina za infuziju koje sadrže HES. Također je upitna izvedivost uporabe obrazaca za prijavu primjene lijeka koje treba ispuniti prije primjene lijeka u hitnim situacijama. Upitnik koji se ispunjava nakon primjene lijeka ne bi bio učinkovit u minimizaciji rizika. Smatra se da prijedlozi izmjene indikacija i kontraindikacija nisu dostatni da bi značajnije utjecali na ponašanje osoba koje propisuju lijek i za njih ne postoje prikladni znanstveni dokazi.

Zaključno, nisu utvrđene mjere minimizacije rizika ili kombinacija mjera koje bi bile dovoljno učinkovite ili izvedive u razumnom roku kada bi značajan broj bolesnika izložen visokom riziku od ozbiljnih štetnih događaja i dalje bio izložen.

S obzirom na prethodno navedene informacije, PRAC je na svojoj plenarnoj sjednici održanoj u svibnju 2018. potvrdio svoje prethodne znanstvene zaključke da je omjer koristi i rizika otopina za infuziju koje sadrže HES negativan i preporučio je obustavu odobrenja za stavljanje tih lijekova u promet.

Revidirani razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) razmotrio je postupak u skladu s člankom 107. i Direktive 2001/83/EZ za otopine za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES) (vidjeti Prilog I.).
- PRAC je pregledao sve odnedavno dostupne podatke, uključujući rezultate ispitivanja potrošnje lijeka (DUS), kliničkih ispitivanja, metaanalize kliničkih ispitivanja, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, podatke iz baze podataka Eudravigilance, pregled literature, odgovore koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili u pisanom obliku i usmenim obrazloženjima, podneske dionika i stajališta stručnjaka iznesena na *ad hoc* sastanku stručne skupine. PRAC je također pregledao odgovore država članica u pogledu potencijalne neispunjene potrebe i prijedloge dodatnih mjera minimizacije rizika.
- U pogledu djelotvornosti PRAC je zaključio da ne postoje nove značajne informacije povezane s odobrenom indikacijom. Ukupno gledajući, dokazi za tu indikaciju temelje se na ispitivanjima u kojima su veličina uzorka i trajanje praćenja bili ograničeni. Iako je utvrđena korist u smislu učinka štednje volumena, a kratkoročni hemodinamički učinci donekle su potkrijepljeni, također je uočeno da i dalje nije jasno u kojoj mjeri to rezultira brojnijim ishodima koji su relevantni za bolesnike. Stoga su u odobrenoj indikaciji koristi i dalje skromne.
- S obzirom na dva zasebna DUS-a provedena kako bi se procijenila učinkovitost mjera minimizacije rizika koje su uvedene kao rezultat postupka upućivanja iz 2013., PRAC je zaključio da se ta ispitivanja, unatoč ograničenjima zbog mogućeg pogrešnog razvrstavanja, podudaraju s kliničkom praksom u Europskoj uniji te da su ključni rezultati pouzdani. Rezultati upućuju na nepoštovanje uvedenih ograničenja primjene. Zabilježena je visoka razina ukupnog nepridržavanja revidiranih informacija o lijeku, a PRAC je izrazio osobitu zabrinutost zbog toga što je otprilike 9 % bolesnika izloženih otopinama za infuziju koje sadrže HES bilo u kritičnom

stanju, otprilike 5 % do 8 % bolesnika imalo je oštećenje bubrega i otprilike 3 % do 4 % bolesnika imalo je sepsu.

- Zaključci PRAC-a iz prethodnih pregleda u skladu s člancima 31. i 107. i Direktive 2001/83/EZ bili su da su otopine za infuziju koje sadrže HES povezane s povećanim rizikom od smrtnosti i zatajenja bubrega u bolesnika sa sepsom ili u kritičnom stanju. PRAC je potvrdio da dostupne informacije, uključujući nedavno dostavljene kliničke podatke, ne mijenjaju utvrđen rizik od povećane smrtnosti i zatajenja bubrega povezan s primjenom otopina za infuziju koje sadrže HES u tih bolesnika. Novi podatci koji su dostavljeni ne mijenjaju zaključke prethodnog postupka upućivanja iz 2013. da koristi otopina za infuziju koje sadrže HES ne nadmašuju ozbiljne rizike u bolesnika sa sepsom ili u kritičnom stanju.
- PRAC je također primio na znanje da se od 2014. u EU-u ukupna izloženost otopinama za infuziju koje sadrže HES procjenjuje na otprilike 1,5 do 2 milijuna bolesnika godišnje. S obzirom na tu izloženost i rezultate dvaju DUS-ova, PRAC je zaključio da procijenjena razina daljnje primjene u populacijama u kojima su utvrđeni ozbiljni štetni događaji izaziva značajnu zabrinutost u pogledu javnog zdravlja, uključujući potencijalno povećanu smrtnost.
- PRAC je dodatno potvrdio da postojeća klinička iskustva upućuju na teškoće u jasnom razlikovanju populacija bolesnika u kojih su u randomiziranim kliničkim ispitivanjima utvrđeni ozbiljni štetni događaji od ciljnih populacija u odobrenoj indikaciji. Bolesnici obuhvaćeni odobrenom indikacijom mogu postati kritično bolesni ili dobiti sepsu ubrzo nakon primjene otopine za infuziju koja sadrži HES, a takve bolesnike nije moguće unaprijed prepoznati. Zbog toga je u tih bolesnika otežana učinkovita minimizacija rizika.
- Nadalje, PRAC je razmotrio druge mogućnosti u pogledu mjera kojima bi se ti rizici dodatno ublažili, uključujući izmjene informacija o lijeku, izravnu obavijest zdravstvenim radnicima, edukacijske materijale, upozorenje na primarnom spremniku lijekova, obrazac za prijavu primjene lijeka, recepte / kontrolne popise, ograničeni pristup i sustav distribucije akreditiranim bolnicama ili liječnicima. Međutim, dostupni dokazi pokazuju da se propisivači lijekova ne pridržavaju ograničenja ne samo zato što nisu s njima upoznati, zbog čega dodatna komunikacija i edukacija vjerojatno ne bi bile dostatno učinkovite. Obrazac za prijavu primjene lijeka/kontrolni popisi također bi doveli do pitanja izvedivosti u hitnim situacijama, a provedba programa ograničenog pristupa/distribucije vjerojatno neće biti izvediva i dovoljno učinkovita u svim državama članicama s obzirom na specifični način distribucije i primjene otopina za infuziju koje sadrže HES i neka nacionalna ograničenja. PRAC je zaključio da se ne mogu utvrditi dodatne mjere minimizacije rizika ili kombinacija tih mjera kojima bi se dostatno zajamčila sigurna i učinkovita primjena otopina za infuziju koje sadrže HES.

S obzirom prethodno navedeno, PRAC je zaključio da, sukladno s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, koristi lijekova koji sadrže HES ne nadmašuju rizike povezane s njihovom primjenom te stoga omjer koristi i rizika otopina za infuziju koje sadrže HES više nije povoljan.

Stoga PRAC preporučuje obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove iz Priloga I.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju za ukidanje obustave dostaviti pouzdane i uvjerljive dokaze o povoljnom omjeru koristi i rizika u jasno definiranoj populaciji, s izvedivim i učinkovitim mjerama za odgovarajuće smanjivanje izloženosti bolesnika s povećanim rizikom od ozbiljnih štetnih događaja.

Revidirano stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a⁷, CMDh je izrazio neslaganje s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Detaljno objašnjenje znanstvene osnove za odstupanja od preporuke PRAC-a

CMDh je uzeo u obzir revidiranu preporuku PRAC-a o obustavi odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES donesenu na PRAC-ovoj svibanjskoj plenarnoj sjednici. CMDh je također uzeo u obzir odgovore na pitanja koja je postavila Europska komisija i elemente koje je prikupio PRAC, kao i informacije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet tijekom usmenih obrazloženja danih 28. svibnja 2018. i 25. lipnja 2018.

- **Učinak obustave odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES na kliničku praksu**

Korist otopina za infuziju koje sadrže HES dokazana je u smislu učinka štednje volumena, a učinci na kratkoročne hemodinamičke učinke donekle su potkrijepljeni, iako i dalje nije u potpunosti jasno u kojoj mjeri to rezultira brojnijim ishodima koji su relevantni za bolesnike.

Positivan omjer koristi i rizika utvrđen je za primjenu tih lijekova u neobaveznoj kirurgiji i u bolesnika s traumom. Kao ishod postupka upućivanja iz 2013., nositeljima odobrenja za stavljanje lijekova u promet naložena je provedba ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u tim kliničkim okruženjima, a njihova je provedba jedan od uvjeta odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES. Ovim ispitivanjima, kao i dobrovoljnim kliničkim ispitivanjima koja se trenutačno provode (npr. ispitivanje FLASH), dodatno bi se odredila učinkovitost i sigurnost u neobaveznoj kirurgiji i u bolesnika s traumom. CMDh je istaknuo važnost dobivanja sadržajnih rezultata ovih ispitivanja što je prije moguće. CMDh je primio na znanje zaključke PRAC-a da nisu dostavljeni novi podatci o sigurnosti koji bi promijenili zaključke o sigurnosnom profilu utvrđene u prethodnim upućivanjima za otopine za infuziju koje sadrže HES.

CMDh je također primio na znanje da terapijske značajke u nekima od prethodno ocijenjenih kliničkih ispitivanja, kao što su jačina, doza ili trajanje terapije, mogu odstupati od trenutačne prakse.

CMDh je također razmotrio razliku u stajalištima znanstvenih udruga u EU-u. Europsko društvo za anesteziologiju i neke nacionalne znanstvene udruge naveli su da otopine za infuziju koje sadrže HES imaju ulogu u terapijskom armamentariju koji se koristi u liječenju hipovolemijskog šoka u bolesnika koji se ne mogu stabilizirati samo s kristaloidima. S druge strane, Skandinavsko društvo za anesteziologiju i intenzivnu njegu (SSAI) i pet skandinavskih znanstvenih udruga podržali su obustavu odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES.

Ova stajališta često odražavaju trenutačnu nacionalnu medicinsku praksu i rasprave u medicinskoj zajednici.

CMDh je primio na znanje složenost kontrole bolesnika koji pate od hipovolemije zbog akutnog gubitka krvi, kao i činjenicu da ti bolesnici zahtijevaju pojedinačno ocjenjivanje. Također je uzeta u obzir činjenica da se otopine za infuziju koje sadrže HES primjenjuju u liječenju medicinskih stanja opasnih po život.

CMDh je uzeo u obzir sve nove elemente koji su postali dostupni nakon donošenja posljednjeg stajališta CMDh-a. CMDh je osobito primio na znanje ishode savjetovanja s državama članicama u

⁷ PRAC Recommendation EMA/PRAC/1707/2018 Rev.1 and PRAC AR EMA/PRAC/808891/2017 Rev.1 Corr.1

kojima bi obustava odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuzije koje sadrže HES imala učinak na kliničku praksu u kojoj je HES prijavljen kao prikladna mogućnost liječenja.

CMDh je primijetio da je osam država članica EU-a izrazilo zabrinutost zbog medicinske potrebe koja nastaje u slučaju obustave odobrenja za stavljanje u promet za otopine za infuziju koje sadrže HES. Iako su se neki razlozi za zabrinutost odnosili na primjenu ovih lijekova u kliničkim okruženjima koja nisu obuhvaćena uvjetima odobrenja za stavljanje u promet, CMDh je primio na znanje razloge za zabrinutost u pogledu medicinske potrebe povezane s odobrenom primjenom, zbog čega je valja uzeti u obzir, iako bi mogla biti rijetka.

- **Prijedlozi dodatnih mjera minimizacije rizika i farmakovigilancijskih aktivnosti**

CMDh je raspravljao o tome bi li mjere ublaživanja rizika povezanih s otopinama za infuziju koje sadrže HES, uključujući osobito rizik od povećane smrtnosti i zatajenja bubrega u kritičnih bolesnika i bolesnika sa sepsom, bile učinkovite i izvedive uzimajući u obzir nove elemente koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet i države članice. CMDh je osobito uzeo u obzir dodatne pojedinosti koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu predloženog programa kontroliranog pristupa.

CMDh smatra da bi predložene dodatne mjere opisane u nastavku bile izvedive i učinkovite za dostatnu minimizaciju rizika povećanjem razine osviještenosti zdravstvenih radnika i osiguranjem toga da je pristup otopinama za infuziju koje sadrže HES ograničen isključivo na zdravstvene radnike koji su prošli prikladno osposobljavanje.

1. Izmjene koje treba unijeti u informacije o lijeku

Rezultati DUS-ova pokazali su da je otprilike 9 % bolesnika izloženih otopinama za infuziju koje sadrže HES bilo u kritičnom stanju, otprilike 5 % do 8 % bolesnika imalo je oštećenje bubrega, a otprilike 3 % do 4 % bolesnika imalo je sepsu. Predloženo je da se u novim upozorenjima izričito spomene „oštećenje bubrega“ uz „sepsu“ i „bolesnike u kritičnom stanju“; time bi se dodatno stavio naglasak na ove određene bolesnike u kritičnom stanju.

(1) Dodavanje sljedećeg upozorenja na vanjskom i neposrednom pakiranju: „Ne primjenjivati u bolesnika sa sepsom, oštećenjem bubrega ili bolesnika u kritičnom stanju. Vidjeti sve kontraindikacije u sažetku opisa svojstava lijeka.“

CMDh je potvrdio da propisivači lijekova često ne primjenjuju otopinu, zbog čega neće vidjeti naljepnicu s upozorenjem. Međutim, tu mjeru treba shvatiti kao dio potpunog programa mjera minimizacije rizika. Prema tome:

- Ova će mjera djelovati kao podsjetnik u trenutku primjene, što je važno u hitnim situacijama. Njome će se dopuniti druge mjere, kao što je osposobljavanje zdravstvenih radnika.
- Njome će se omogućiti ciljanje zdravstvenih radnika zaduženih za primjenu lijeka, koji će imati važnu ulogu u osiguranju prikladne primjene otopina za infuziju koje sadrže HES.
- Trajna prisutnost ovog upozorenja na pakiranju također će doprinijeti dugoročnoj osviještenosti zdravstvenih radnika.
- Upućivanjem na odjeljak 4.3. sažetka opisa svojstava o lijeku izbjeći će se smanjenje važnosti drugih kontraindikacija i zajamčit će se njihovo pridržavanje.

U smislu čitljivosti upozorenje bi trebalo biti snažno istaknuto (npr. ispisano tiskanim ili masnim slovima ili korištenjem boja). Upozorenje i njegove vizualne pojedinosti trebali bi podlijegati ispitivanju korisnika u skladu sa „Smjernicom o čitljivosti označivanja i upute o lijeku za lijekove za humanu primjenu“, koju valja podnijeti u roku od mjesec dana od Odluke Komisije.

(2) Dodavanje istaknutog upozorenja na vrhu sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku.

Radi privlačenja pozornosti primatelja informacija o lijeku o prethodno opisanim kliničkim situacijama, na vrhu sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku valja navesti upozorenje o tome da se otopine za infuziju koje sadrže HES ne smiju primjenjivati u bolesnika sa sepsom, oštećenjem bubrega i kritičnih bolesnika.

2. Program kontroliranog pristupa

Cilj takvog programa jest osigurati da se otopine za infuziju koje sadrže HES isporučuju isključivo bolnicama/centrima u kojima su zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati lijek (u daljnjem tekstu: relevantni zdravstveni radnici) prikladno osposobljeni za primjenu otopina za infuziju koje sadrže HES, neovisno o odjelu na kojem rade.

CMDh je primio na znanje razloge za zabrinutost koje je istaknuo PRAC u pogledu nekih modela programa kontroliranog pristupa za otopine za infuziju koje sadrže HES, osobito u smislu izvedivosti zbog poteškoća u definiranju relevantnih propisivača/odjela/bolnica i njihove učinkovitosti.

CMDh je putem svojih predstavnika u nacionalnim nadležnim tijelima dodatno raspravljao o nacionalnim specifičnostima sustava zdravstvene skrbi i zauzeo je stajalište da je vjerojatno da će predloženi program kontrole pristupa biti izvediv zbog sljedećih razloga:

- Iako se bolesnici koji ispunjavaju uvjete za liječenje otopinama za infuziju koje sadrže HES ne mogu ograničiti na određene bolnice ili bolničke odjele, moguće je u okviru bolnice/centra utvrditi relevantne zdravstvene radnike koji bi propisivali/primjenjivali otopine za infuziju koje sadrže HES.
- Hitna situacija u kojoj se lijekovi primjenjuju ne ometa provedbu programa kontroliranog pristupa na temelju činjenice da su relevantni zdravstveni radnici prošli osposobljavanje jer se edukacijski program može organizirati i provesti znatno prije primjene lijeka.
- Iako priznaje da postoje poteškoće u pogledu trajnog osposobljavanja, nastali izazovi riješit će se centralizacijom takve organizacije i praćenjem koje provode nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prema tome, CMDh smatra da svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba biti dogovoran za provedbu i nadzor programa kontroliranog pristupa kako slijedi:

- Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba izraditi materijale za osposobljavanje za relevantne zdravstvene radnike za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati otopine za infuziju koje sadrže HES i u pogledu točnog sadržaja i formata tih materijala treba postići dogovor s relevantnim nacionalnim nadležnim tijelima.
- Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba redovito pružati osposobljavanje o prikladnoj primjeni otopina za infuziju koje sadrže HES relevantnim zdravstvenim radnicima, kako je dogovoreno s relevantnim nacionalnim nadležnim tijelima. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet također treba zajamčiti da ti zdravstveni radnici imaju na raspolaganju sljedeće:
 - sažetak opisa svojstava lijeka,

- materijale za osposobljavanje.
- Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba upravljati akreditacijom bolnica/centara kako bi zajamčio da su svi relevantni zdravstveni radnici za koje se predviđa da će propisivati/primjenjivati otopine za infuziju koje sadrže HES prošli prikladno osposobljavanje. To obuhvaća evidenciju o programima osposobljavanja i akreditaciji.
- Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba zajamčiti da se otopine za infuziju koje sadrže HES isporučuju samo akreditiranim bolnicama/centrima.

Prethodno navedeni materijali za osposobljavanje trebaju se temeljiti na sljedećim ključnim elementima:

- rizicima povezanim s primjenom otopina za infuziju koje sadrže HES izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet,
- podsjetniku o indikaciji, dozi, trajanju liječenja i kontraindikacijama i potrebi za postupanjem u skladu s informacijama o lijeku,
- novim dodatnim mjerama minimizacije rizika,
- rezultatima DUS-ova.

Materijali za osposobljavanje trebali bi se temeljiti na interaktivnim alatima za učenje kako bi se zajamčilo aktivno sudjelovanje zdravstvenih radnika.

Materijali za osposobljavanje trebaju se podijeliti svim relevantnim zdravstvenim radnicima za koje se predviđa da će propisivati/primjenjivati otopine za infuziju koje sadrže HES (npr. anesteziolozima, liječnicima intenzivne skrbi, medicinskim sestrama itd.).

Kako bi zdravstveni radnici u što većoj mjeri usvojili materijale i kako bi se poboljšalo njihovo poštovanje prikladnih uvjeta primjene otopina za infuziju koje sadrže HES, u izradi i podjeli takvih materijala trebaju sudjelovati znanstvene udruge.

Konačni materijali za osposobljavanje, uključujući komunikacijske medije i načine distribucije, trebaju se dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelima.

Konačno, CMDh je potaknuo uključivanje prethodno navedenih djelatnosti osposobljavanja u kontinuirano medicinsko obrazovanje na nacionalnoj razini.

S obzirom na prethodno navedeno i uzimajući u obzir PRAC-ovu nesigurnost u pogledu očekivane učinkovitosti ove mjere, osobito s obzirom na činjenicu da je se propisivači ne pridržavaju, i to ne samo zbog manjka osviještenosti, CMDh je zaključio sljedeće:

- Ne postoje dostatni dokazi za pretpostavku da je jedini razlog za nepridržavanje manjak osviještenosti i ona možda nije reprezentativna za značajan dio propisivača.
- Program kontroliranog pristupa ključna je mjera kako bi se osiguralo da se zdravstveni radnici pridržavaju uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet povećanjem razine osviještenosti relevantnih zdravstvenih radnika o rizicima povezanim s primjenom otopina za infuziju koje sadrže HES i osiguranjem da su prošli prikladno osposobljavanje prije nego što mogu primjenjivati otopine za infuziju koje sadrže HES. Očekuje se će sudjelovanje znanstvenih udruga imati značajnu ulogu u prenošenju poruka osposobljavanja. Učinkovitost ove mjere valja razmotriti u kombinaciji s drugim mjerama.

- Mjerom će se zajamčiti dugoročna učinkovitost putem podsjetnika koji se šalju obučanim zdravstvenim radnicima i osposobljavanja novih zdravstvenih radnika. O učestalosti osposobljavanja/podsjetnika valja raspravljati na nacionalnoj razini uzimajući u obzir posebnosti svakog nacionalnog sustava zdravstvene skrbi.
- S obzirom na ozbiljnost rizika povezanih s primjenom otopina za infuziju koje sadrže HES koja nije u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CMDh je zaključio da je ova mjera razmjerna.

Konačno, stajalište CMDh-a jest da je program kontroliranog pristupa izvediv i da će, zajedno s drugim mjerama minimizacije rizika, vjerojatno biti učinkovit u kombinaciji s ostalim mjerama minimizacije.

Program kontroliranog pristupa treba biti opisan u Planu upravljanja rizikom, koji se mora podnijeti nacionalnim nadležnim tijelima radi ocjenjivanja u roku od tri mjeseca od Odluke Komisije.

O pojedinostima programa kontroliranog pristupa, načinima njegove provedbe i konačnim materijalima za osposobljavanje, uključujući komunikacijske medije i načine distribucije, treba postići dogovor s nacionalnim nadležnim tijelima.

Nakon što je razmotrio posebnosti nacionalnih sustava i potrebu za dogovorom s nacionalnim nadležnim tijelima u pogledu pojedinosti o provedbi kontroliranog pristupa i vremena potrebnog za provedbu prikladnog osposobljavanja svih zdravstvenih radnika za koje se predviđa da će primjenjivati lijekove koji sadrže HES te akreditaciju bolnica/centara, CMDh je zatražio da se program kontroliranog pristupa učinkovito provede najkasnije devet mjeseci nakon Odluke Komisije.

3. Komunikacijske mjere

Imajući na umu potrebu za povećanjem sukladnosti s indikacijom i kontraindikacijama, stajalište CMDh-a jest da bi u tu svrhu bila učinkovita ciljana komunikacija putem izravne obavijesti zdravstvenim radnicima.

CMDh je primio na znanje rezultate DUS-ova u kojima je utvrđeno da postoji sukladnost s određenim ključnim ograničenjima preporučene primjene nakon upućivanja iz 2013. (odnosno u pogledu najveće dnevne doze i trajanja liječenja). Nadalje, u većini država članica EU-a uočeno je značajno smanjenje primjene otopina za infuziju koje sadrže HES. To ukazuje na činjenicu da su prethodne komunikacijske mjere, iako nisu bile dostatne da zajamče potpunu sukladnost, bile donekle učinkovite. Stoga se smatra da je vjerojatno da će se izravnom obavijesti zdravstvenim radnicima s više ciljanih poruka i sudjelovanjem znanstvenih udruga u distribuciji ove izravne obavijesti vjerojatno ojačati učinkovitost ove mjere.

Osim toga, CMDh je primio na znanje zabrinutost PRAC-a da do nepridržavanja ne bi došlo samo zbog manjka osviještenosti propisivača lijekova o ograničenjima utvrđenim za otopine za infuziju koje sadrže HES. Međutim, CMDh je zaključio da za tu pretpostavku ne postoje dostatni dokazi i da možda nije reprezentativna za značajan dio propisivača lijekova te da će u svakom slučaju znanstvene udruge imati značajnu ulogu u prenošenju poruka izravne obavijesti zdravstvenim radnicima.

Stoga je CMDh utvrdio izravnu obavijest zdravstvenim radnicima kojom će se zdravstvene radnike obavijestiti o ishodima DUS-ova, uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet i rizicima povezanim s primjenom otopina za infuziju koje sadrže HES izvan tih uvjeta, kao i o novim dodatnim mjerama minimizacije rizika. CMDh je također postigao suglasnost o komunikacijskom planu za širenje ove izravne obavijesti.

CMDh je općenito zaključio da bi prethodno opisane mjere minimizacije rizika bile izvedive i učinkovite i da će imati sinergijski učinak jer će se njima omogućiti ciljanje određenih zdravstvenih radnika u svim fazama propisivanja i primjene otopina za infuziju koje sadrže HES.

4. Ispitivanje potrošnje lijeka (engl. Drug Utilisation Study (DUS))

Nadalje, CMDh smatra da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju provesti ispitivanje potrošnje lijeka (DUS) kako bi ocijenili učinkovitost novih predloženih mjera. Provođenje ovog ispitivanja bit će preduvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje otopina za infuziju koje sadrže HES u promet.

Protokol DUS-a koji trebaju dostaviti nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba sadržavati jasne ciljeve, uz naglasak na odluke o propisivanju, osobito pridržavanje indikacija i kontraindikacija. Protokoli trebaju obuhvaćati reprezentativni uzorak država članica EU-a. Također trebaju omogućavati prikladan opis nacionalnih okolnosti kako bi zajamčili prikladnu analizu i ekstrapolaciju ishoda i obrazloženje potencijalnih prilagodbi (npr. uspješna/neuspješna distribucija sigurnosnih obavijesti, postupanje u skladu s programom kontroliranog pristupa, povratne informacije propisivača o kvaliteti itd.). Za ovaj protokol nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju uzeti u obzir iskustvo stečeno iz prethodno provedenih DUS-ova. Protokol također treba sadržavati mjeru primarnih ishoda pri osnovnim vrijednostima. Primarni ishodi trebaju biti zajednički za sve države članice EU-a obuhvaćene ispitivanjem.

Protokol DUS-a treba biti podnesen PRAC-u radi ocjenjivanja u roku od tri mjeseca od Odluke Komisije.

Napredak u pogledu trenutnog DUS-a treba biti prijavljen u okviru narednog periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR). Konačno izvješće o ispitivanju DUS treba biti podneseno u roku od 24 mjeseca od Odluke Komisije.

Razlozi za odstupanja od preporuke PRAC-a

Budući da:

- CMDh je razmotrio revidiranu preporuku PRAC-a, kao i sve nove elemente koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice o potencijalnoj medicinskoj potrebi te izvedivosti i vjerojatnoj učinkovitosti dodatnih mjera minimizacije rizika u razdoblju nakon prethodnog stajališta CMDh-a donesenog u siječnju 2018.
- CMDh je osobito primio na znanje ishode savjetovanja s državama članicama u kojima bi obustava odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuzije koje sadrže HES imala učinak na kliničku praksu te razloge za zabrinutost koje su iznijele te države članice u pogledu potencijalne medicinske potrebe.
- CMDh je putem svojih predstavnika država članica također razmotrio izvedivost nekih dodatnih mjera minimizacije rizika na nacionalnoj razini za koje je PRAC postavio pitanje izvedivosti. S obzirom na uvid koji CMDh ima u nacionalne sustave zdravstvene skrbi, suglasio se s time da su sljedeće dodatne mjere minimizacije rizika izvedive i da je vjerojatno da će biti učinkovite u minimizaciji rizika od primjene otopina za infuziju koje sadrže HES u populacijama bolesnika u kojih je primjena kontraindicirana: uvođenje istaknutog upozorenja na sažetak opisa svojstava lijeka, upute o lijeku, primarno i sekundarno pakiranje, distribucija ciljane izravne obavijesti zdravstvenim radnicima i provedba programa kontroliranog pristupa.

- CMDh je također zaključio da je potrebno ocijeniti učinkovitost ovih dodatnih mjera minimizacije rizika provedbom ispitivanja potrošnje lijeka.

Stoga je stajalište CMDh-a da omjer koristi i rizika otopina za infuziju koje sadrže HES ostaje povoljan pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene informacija o lijeku i uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet. CMDh je također zaključio da godišnji ciklus PSUR-a treba ostati nepromijenjen kako bi omogućio redovna preispitivanja omjera koristi i rizika za te lijekove i učinak svih dobivenih podataka.

CMDh stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže HES.