

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvene podlage
skupine CMDh za odstopanja od priporočila odbora PRAC**

Znanstveni zaključki

Leta 2013 je Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) po pregledu tveganja za poškodbo ledvic in umrljivost, povezanega z raztopinami hidroksietil škroba (HES) za infundiranje pri bolnikih s sepso ali kritično boleznijo, priporočil ukrepe za zmanjševanje tveganja, kot so omejitve uporabe teh zdravil. Odbor PRAC je priporočil tudi študijo o uporabi zdravil za ovrednotenje učinkovitosti teh ukrepov za zmanjševanje tveganja.

Rezultati dveh študij o uporabi zdravil, ki so ju predložili zadevni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom leta 2017, kažejo, da se priporočene omejitve uporabe ne upoštevajo v zadostni meri.

Švedska je 17. oktobra 2017 sprožila nujni postopek Unije v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjega neupoštevanja informacij o zdravilu na razmerje med tveganji in koristmi raztopin hidroksietil škroba (HES) za infundiranje ter izda priporočilo, ali naj se dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Odbor PRAC je 11. januarja 2018 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Raztopine hidroksietil škroba (HES) za infundiranje vsebujejo škrob različnih molekulskih mas (večinoma 130 kD; 200 kD) in substitucijskih vzorcev (število hidroksietilnih skupin na molekulo glukoze). Raztopine HES za infundiranje so odobrene po vsem svetu za zdravljenje hipovolemije, povezane z različnimi stanji.

Leta 2012 in 2013 je odbor PRAC v okviru napotitvenih postopkov v skladu s členoma 31¹ in 107i² pregledal koristi in tveganja raztopin HES za infundiranje pri zdravljenju in profilaksi hipovolemije. Te preglede so sprožili rezultati večjih randomiziranih kliničnih študij^{3, 4, 5}, ki so pokazali, da imajo bolniki s sepso povečano tveganje za umrljivost po zdravljenju z raztopinami HES za infundiranje, kritično bolni bolniki pa povečano tveganje za ledvične poškodbe, zaradi katerih je potrebna dializa.

Na podlagi pregledov je odbor PRAC priporočil, naj se uporaba raztopin HES za infundiranje omeji na zdravljenje hipovolemije zaradi akutne izgube krvi, kadar samo kristaloidi ne zadoščajo. Odbor PRAC je tudi kontraindiciral uporabo raztopin HES za infundiranje pri bolnikih s sepso in kritično bolnih bolnikih. Nadalje je zahteval, da se kot pogoj za pridobitev dovoljenj za promet s temi zdravili opravijo dodatne študije o njihovi uporabi pri elektivnih kirurških posegih in poškodovancih. Odbor PRAC je zahteval tudi, da se preuči uporaba zdravila, in sicer za ovrednotenje učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganja. Študije o uporabi zdravil so se osredotočale na ovrednotenje upoštevanja omejitev uporabe, navedenih v informacijah o zdravilu, kar zadeva indikacijo, odmerjanje in kontraindikacijo za raztopine HES za infundiranje.

Rezultati dveh študij o uporabi zdravil glede učinkovitosti uvedenih ukrepov za zmanjševanje tveganja so postali na voljo 5. julija 2017 in 9. oktobra 2017. Vključevali so podatke o uporabi zdravil iz 11 držav članic EU. Ti podatki zbujejo veliko zaskrbljenost, saj kažejo, da se raztopine HES za

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

infundiranje uporabljajo pri populacijah bolnikov, pri katerih so kontraindicirane, na primer pri kritično bolnih ali bolnikih s sepso^{3, 4, 5}. V luči dobro znanega tveganja za resne škodljive posledice uporabe raztopin HES za infundiranje pri bolnikih s kritično boleznijo, vključno s sepso, skupaj z zgoraj omenjenimi novimi podatki, je Švedska 17. oktobra 2017 sprožila nujni postopek Unije v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES. Zaradi resnega vpliva na javno zdravje je Švedska razmišljala o začasnem umiku dovoljenj za promet z zgoraj navedenimi zdravili in je zato zahtevala nujni pregled zadeve na evropski ravni ter odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi raztopin HES za infundiranje ter izda priporočilo, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Odbor PRAC je pri svoji oceni upošteval vse dokaze, kar vključuje vse nove podatke, pridobljene od prejšnjih napotitvenih postopkov, vključno z rezultati študij o uporabi zdravil, kliničnih študij, metaanaliz kliničnih študij, izkušnjami iz obdobja trženja, podatki Eudravigilance, pregledom literature, odgovori, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili pisno in med ustno obrazložitvijo, predložitvami deležnikov ter stališči strokovnjakov, ki so jih ti izrazili na ad-hoc sestanku, pri čemer je upošteval tudi opredelitev koristi in tveganj iz predhodnih napotitvenih postopkov.

Odbor PRAC je preučil tudi stališča posameznih članov odbora PRAC o razmerju med tveganji in koristmi raztopin HES za infundiranje ter o uporabi teh zdravil na nacionalni ravni. Ta stališča temeljijo na rutinskih pregledih in pripravi članov odbora PRAC. Ta stališča so bila skupaj z vsemi bistvenimi podatki in informacijami, ki so ključnega pomena za celovito razumevanje teh stališč, posredovana vsem vključenim osebam ali so bila kako drugače na voljo v teku postopka.

Kar zadeva učinkovitost, je odbor PRAC menil, da ni nobene nove pomembne informacije, povezane z odobreno indikacijo. Dokazi pri tej indikaciji na splošno temeljijo na študijah, v katerih sta bila velikost vzorca in trajanje spremljanja omejena. Opozoriti je treba tudi, da so bile sicer koristi v smislu učinka ohranjanja volumna dokazane in obstaja nekaj dokazov za kratkotrajne hemodinamične učinke, a je še vedno negotovo, kaj to pomeni za izide, povezane z bolnikom. Koristi pri odobreni indikaciji torej ostajajo skromne.

Kar zadeva podatke o varnosti, povezane s temi izdelki, je odbor PRAC pregledal vse razpoložljive dokaze od zadnje napotitve in zaključil, da so potrjeni predhodni zaključki, ki so navajali, da so raztopine HES za infundiranje povezane s povečanim tveganjem za umrljivost in ledvično odpoved pri bolnikih s sepso ali kritično boleznijo, in da razpoložljive informacije, vključno s predloženimi najnovjšimi kliničnimi podatki, ugotovljenega tveganja pri teh populacijah bolnikov ne spreminjajo.

Pri zdravljenju hipovolemije je treba nadomestiti izgubljeni volumen krvi, da se obnovita perfuzija in oksigenacija tkiva in se tako v končni fazi preprečita ledvična poškodba in smrt. Obstaja neposredna povezava med stopnjo hipovolemije in tveganjem za ledvično poškodbo in smrt. Izrazitejša hipovolemija zahteva večji volumen (odmerek) raztopin HES za infundiranje in je tudi povezana z večjim tveganjem za ledvično poškodbo in smrt. Posledično je mogoče pričakovati neposredno povezavo med indikacijo za zdravljenje z raztopinami HES za infundiranje, potrebnim odmerkom raztopin HES za infundiranje ter tveganjem za ledvično poškodbo in smrt. Opozoriti je treba tudi, da je končna korist, pričakovana od raztopin HES za infundiranje (in od zdravljenja hipovolemije na splošno), zmanjšanje umrljivosti in manjša pojavnost ledvične odpovedi. Najpomembnejši varnostni pomisleki v tej napotitvi so povečana umrljivost in večja pojavnost ledvične odpovedi, kar je ravno nasprotno od pričakovane koristi.

Med drugimi podatki, povezanimi z varnostjo, je odbor PRAC pregledal rezultate dveh ločenih študij o uporabi zdravil, v katerih so ocenjevali učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja, uvedenih kot izid napotitve iz leta 2013, in zaključil, da sta ti študiji kljub potencialni omejitvi zaradi morebitne napačne razvrstitve reprezentativni za klinično uporabo v Evropski uniji in da so glavni rezultati zanesljivi. Rezultati kažejo, da se uvedene omejitve uporabe ne upoštevajo v zadostni meri. Na splošno so

poročali, da je neupoštevanje popravljene informacije o zdravilu precejšnje. Odbor PRAC je bil zlasti zaskrbljen, da je bilo približno 9 % bolnikov, izpostavljenih raztopinam HES za infundiranje, kritično bolnih, da je imelo približno 5–8 % bolnikov ledvično okvaro in približno 3–4 % bolnikov sepso.

Glede na skupno izpostavljenost raztopinam HES za infundiranje v EU, ki je ocenjena na približno 1,5 do 2 milijona bolnikov na leto od leta 2014, in razširjenost uporabe pri bolnikih s sepso, o kateri so poročali v dveh študijah o uporabi zdravila, ocenjena stopnja neprekinjene uporabe pri populacijah, pri katerih so dokazali resne škodljive učinke, vzbuja pomembne skrbi za javno zdravje, vključno s potencialno povečano umrljivostjo.

Odbor PRAC je preučil še druge ukrepe za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi v zadostni meri zmanjšali to izpostavljenost, vključno s spremembami informacij o zdravilu, neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce, izobraževalnim gradivom, opozorilom na primarnem vsebniku zdravila, podpisovanjem obrazca za zdravilo, listi/kontrolnimi seznama za recepte. Vendar razpoložljivi dokazi kažejo, da neupoštevanje navodil ni le posledica dejstva, da predpisovalci ne poznajo omejitev, pač pa gre v nekaterih primerih za namerno odločitev, zato nadaljnje obveščanje in izobraževanje verjetno ne bo dovolj vplivalo na učinkovito za obravnavo prepoznanih tveganj. Obrazci/kontrolni seznama za zdravila bi sprožili tudi vprašanje o izvedljivosti v nujnih primerih. Predlogi za spreminjanje indikacij in kontraindikacij niso bili ocenjeni kot zadostni, da bi imeli pomemben vpliv na obnašanje predpisovalcev. Odbor PRAC je opozoril tudi, da dosedanje klinične izkušnje kažejo, da je populacije bolnikov, pri katerih so randomizirana klinična preskušanja pokazala resne škodljive posledice, težko ločevati od populacij, ki jim je namenjena odobrena indikacija. Bolniki z odobreno indikacijo lahko postanejo kritično bolni ali se pri njih pojavi sepsa kmalu po prejemu raztopin HES za infundiranje in teh bolnikov ni mogoče določiti vnaprej. Tako se učinkovito zmanjšanje tveganja pri teh bolnikih zaplete.

Odbor PRAC je zaključil, da nobeni dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe raztopin HES za infundiranje ne bi bili učinkoviti ali izvedljivi v razumnem časovnem okviru, pri čemer bi bili številni bolniki z velikim tveganjem še naprej izpostavljeni.

Odbor PRAC se je posvetoval tudi z ad-hoc skupino strokovnjakov in skrbno upošteval stališča, izražena med sestankom, ki je potekal 18. decembra 2017. Odbor PRAC je ustrezno upošteval stališče večine strokovnjakov na sestanku, da se HES uporablja v klinični praksi. Odbor PRAC je upošteval tudi stališče strokovnjaka glede izmenjave kliničnih izkušenj pri obravnavi primerov v državi članici EU, v kateri se raztopine HES za infundiranje uporabljajo le malo in medicinska potreba ne obstaja.

To odraža dolgoletno polemiko med zdravstvenimi delavci in razpon odzivov deležnikov, prejetih med trenutnim pregledom.

Z upoštevanjem razhajanj med strokovnjaki glede nekaterih pomembnih vprašanj, stališča članov odbora PRAC o nacionalnih razmerah glede klinične uporabe teh zdravil in predložitve deležnikov je odbor PRAC presodil, da klinična uporabnost teh zdravil ne odtehta tveganja za umrljivost in ledvično odpoved pri deležu bolnikov s kritično boleznijo ali sepso, ki so še naprej izpostavljeni raztopinam HES za infundiranje.

Zaradi resnosti vprašanj glede varnosti in dejstva, da bi delež bolnikov, izpostavljenih tem tveganjem, v odsotnosti učinkovitih ukrepov za zmanjševanje tveganja lahko imel pomembne posledice za javno zdravje, vključno s potencialno povečano umrljivostjo, je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi raztopin hidroksetil škroba za infundiranje ni več ugodno, in priporočil začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom.

Odbor PRAC je ugotovil, da trenutno potekata klinični študiji, zahtevani po predhodnih napotitvenih postopkih (TETHYS in PHOENICS), ki sta namenjeni opredelitvi učinkovitosti in varnosti pri

poškodovancih in bolnikih z elektivnimi kirurškimi posegi, kar je trenutno ciljna populacija, pri kateri je zdravilo indicirano.

Po pregledu priporočila⁶ odbora PRAC se je skupina CMDh 24. januarja 2018 večinsko strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo. Svoje stališče je nato posredovala Evropski komisiji, državam članicam, Islandiji in Norveški ter imetnikom dovoljenj za promet z zdravilom za zgoraj navedena zdravila, skupaj s prilogami in dodatki.

Revizija priporočila odbora PRAC

Med odločanjem na sestanku Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini so nekatere države članice EU sprožile nova vprašanja tehnične narave, za katera so menile, da v priporočilu odbora PRAC in stališču skupine CMDh niso bila obravnavana v zadostni meri. Zato je Evropska komisija priporočilo odbora PRAC in stališče skupine CMDh napotila nazaj do agencije v nadaljnjo obravnavo morebitnih neizpoljenih medicinskih potreb, ki bi lahko bile posledica začasnega umika dovoljenj za promet za zdravila, na katera se nanaša napotitev, ter izvedljivosti in verjetne učinkovitosti dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Odbor PRAC je razpravljal o zgornjih dveh točkah na svojem majskem sestanku in upošteval informacije, ki so jih predložile države članice.

Odbor PRAC je upošteval vse elemente, izražene v povezavi z vplivom začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje glede morebitnih neizpoljenih medicinskih potreb na nacionalni ravni, vključno s pripombami, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili pisno in med ustno obrazložitvijo, odgovori držav članic ter stališči drugih deležnikov.

Kar zadeva vpliv začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje, so petnajst držav članic EU in Norveška navedle, da v primeru umika dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje ne pričakujejo neizpoljenih medicinskih potreb.

Odbor PRAC je skrbno preučil vse predložene informacije v povezavi z morebitnimi neizpoljenimi medicinskimi potrebami na nacionalni ravni v primeru umika dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje. Osem držav članic EU je navedlo, da bi začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje vplival na nacionalno klinično prakso, saj raztopine HES za infundiranje trenutno zadovoljujejo medicinske potrebe na njihovem ozemlju. Odbor PRAC je kljub argumentom, ki so jih navedle nekatere države članice, ocenil, da potencial za neizpoljene medicinske potrebe ni opredeljen. Večina argumentov se nanaša na uporabo raztopin HES za infundiranje zunaj pogojev dovoljenja za promet z zdravilom ali na domnevne koristi, ki niso klinično pomembne oziroma jih ne podpirajo tehtni podatki.

Odbor PRAC je zaključil, da domnevna klinična uporabnost teh zdravil ne odtehta tveganja za umrljivost in ledvično odpoved pri deležu bolnikov s kritično boleznijo ali sepsa, ki so še vedno izpostavljeni raztopinam HES za infundiranje.

Odbor PRAC je nadalje preučil tudi izvedljivost in verjetno učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Odbor PRAC je preučil še druge ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki bi lahko v zadostni meri zmanjšali to izpostavljenost, vključno z omejenim dostopom/distribucijo bolnišnicam in zdravnikom, spremembami informacij o zdravilu, neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce, izobraževalnim gradivom, ki bi se delilo v sodelovanju s strokovnimi združenji, opozorilom na primarnem vsebniku zdravil, obrazcem za zdravilo in kontrolnim vprašalnikom. Vendar razpoložljivi dokazi kažejo, da

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

neupoštevanje navodil ni le posledica dejstva, da predpisovalci ne poznajo omejitev, pač pa gre tudi za namerno odločitev, zato ni verjetno, da bi bilo nadaljnje obveščanje in izobraževanje dovolj učinkovito za obravnavo prepoznanih tveganj. Sistem omejene distribucije akreditiranim bolnišnicam ali zdravnikom bi vzbudil resne pomisleke o izvedljivosti in verjetno ne bi bil učinkovit, glede na poseben način distribucije in uporabe raztopin HES za infundiranje. Tudi glede obrazca za zdravilo, ki bi ga bilo treba izpolniti pred dajanjem, bi se porodilo vprašanje o izvedljivosti v nujnih primerih. Kontrolni vprašalnik, ki bi ga bilo treba izpolniti po dajanju, pri zmanjševanju tveganja ne bi bil učinkovit. Predlogi za spremembo indikacij in kontraindikacij po oceni ne bi imeli zadostnega vpliva na obnašanje predpisovalcev in niso podprti z ustreznimi znanstvenimi dokazi.

Prepoznali torej niso nobenih ukrepov za zmanjšanje tveganja ali kombinacije ukrepov, ki bi bili dovolj učinkoviti ali izvedljivi za izvedbo v razumnem časovnem okviru, pri čemer bi bili številni bolniki z velikim tveganjem za resne škodljive posledice še naprej izpostavljeni.

V luči zgornjih informacij je odbor PRAC na svojem plenarnem sestanku maja 2018 potrdil svoje predhodne znanstvene zaključke, da je razmerje med tveganji in koristmi raztopin HES za infundiranje negativno, in je priporočil začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom za ta zdravila.

Revidirana podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za raztopino hidroksietil škroba (HES) za infundiranje (glejte Prilogo I);
- odbor PRAC je pregledal vse nove razpoložljive podatke, vključno z rezultati študij o uporabi zdravil, kliničnih študij, metaanaliz kliničnih študij, izkušnjami iz obdobja trženja, podatki Eudravigilance, pregledom literature, odgovori, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili pisno in med ustno obrazložitvijo, predložitvami deležnikov ter stališči strokovnjakov, ki so jih ti izrazili na ad-hoc sestanku. Odbor PRAC je pregledal tudi odgovore držav članic v zvezi z morebitnimi neizpolnjenimi medicinskimi potrebami in predloge za dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja;
- kar zadeva učinkovitost, je odbor PRAC menil, da ni nobene nove pomembne informacije, povezane z odobreno indikacijo. Dokazi pri tej indikaciji na splošno temeljijo na študijah, v katerih sta bila velikost vzorca in trajanje spremljanja omejena. Opozoriti je treba tudi, da čeprav so dokazali koristi v smislu učinka ohranjanja volumna in čeprav obstaja nekaj dokazov za kratkotrajne hemodinamične učinke, je še vedno negotovo, kaj to pomeni za izide, povezane z bolnikom. Koristi pri odobreni indikaciji torej ostajajo skromne;
- kar zadeva dve ločeni študiji o uporabi zdravil, v katerih so ocenjevali učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja, uvedenih kot izid napotitve iz leta 2013, je odbor PRAC zaključil, da sta ti študiji kljub omejitvi zaradi morebitne napačne razvrstitve reprezentativni za klinično uporabo v Evropski uniji in da so glavni rezultati zanesljivi. Rezultati kažejo, da se uvedene omejitve uporabe ne upoštevajo. Na splošno so poročali, da je neupoštevanje popravljenih informacij o zdravilu precejšnje. Odbor PRAC je bil zlasti zaskrbljen, da je bilo približno 9 % bolnikov, izpostavljenih raztopinam HES za infundiranje, kritično bolnih, da je imelo približno 5–8 % bolnikov ledvično okvaro in približno 3–4 % bolnikov sepso;
- odbor PRAC je po predhodnih pregledih v skladu s členom 31 in členom 107i Direktive 2001/83/ES zaključil, da so raztopine HES za infundiranje pri bolnikih s sepso ali

kritično boleznijo povezane s povečanim tveganjem za umrljivost in ledvično odpoved.

Odbor PRAC je potrdil, da razpoložljive informacije, vključno z novejšimi predloženimi kliničnimi podatki, ne spreminjajo ugotovljenega tveganja za povečano umrljivost in ledvično odpoved, povezano z uporabo raztopin HES za infundiranje pri teh bolnikih. Predloženi novi podatki ne spreminjajo zaključkov predhodne napotitve iz leta 2013, ki navajajo, da koristi raztopin HES za infundiranje ne odtehtajo resnih tveganj pri bolnikih s sepsa ali kritično boleznijo;

- odbor PRAC je opozoril tudi, da je skupna izpostavljenost raztopinam HES za infundiranje v EU od leta 2014 ocenjena na približno 1,5 do 2 milijona bolnikov na leto. Glede na to izpostavljenost in rezultate dveh študij o uporabi zdravil je odbor PRAC zaključil, da ocenjena stopnja neprekinjene uporabe pri populacijah, pri katerih so dokazali resne škodljive posledice, vzbuja veliko zaskrbljenost za javno zdravje, vključno s potencialno povečano umrljivostjo;
- odbor PRAC je nadalje priznal, da dosedanje klinične izkušnje kažejo, da je populacije bolnikov, pri katerih so randomizirana klinična preskušanja pokazala resne škodljive posledice, težko ločevati od populacij, ki jim je namenjena odobrena indikacija. Bolniki z odobreno indikacijo lahko postanejo kritično bolni ali se pri njih pojavi sepsa kmalu po prejemu raztopin HES za infundiranje in teh bolnikov ni mogoče določiti vnaprej. Tako se učinkovito zmanjšanje tveganja pri teh bolnikih zaplete;
- odbor PRAC je preučil še možnosti ukrepov za nadaljnje zmanjšanje teh tveganj, vključno s spremembami informacij o zdravilu, neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce, izobraževalnim gradivom, opozorilom na primarnem vsebniku zdravila, podpisovanjem obrazca za zdravilo, listi/kontrolnimi seznama za recepte, sistemom omejenega dostopa in distribucije akreditiranim bolnišnicam/zdravnikom. Vendar razpoložljivi dokazi kažejo, da neupoštevanje navodil ni le posledica dejstva, da predpisovalci ne poznajo omejitev, zato ni verjetno, da bi bilo nadaljnje obveščanje in izobraževanje dovolj učinkovito. Obrazci/kontrolni seznama za zdravila bi sprožili tudi vprašanje o izvedljivosti v nujnih primerih, uvedba programa omejenega dostopa/distribucije pa je v vseh državah članicah EU verjetno neizvedljiva in ne dovolj učinkovita, glede na poseben način distribucije in uporabe raztopin HES za infundiranje in določenih nacionalnih omejitev. Odbor PRAC je zaključil, da ni mogoče določiti nobenih dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja oziroma kombinacije ukrepov za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi lahko zagotovili varno in učinkovito uporabo raztopin HES za infundiranje.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES tveganja, povezana z uporabo HES, presegajo njegovo korist, zato razmerje med tveganji in koristmi raztopin HES za infundiranje ni več ugodno.

Zato priporoča začasni umik dovoljenj za promet z vsemi zdravili, navedenimi v Prilogi I.

Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložiti zanesljive in prepričljive dokaze o ugodnem razmerju med tveganji in koristmi v dobro opredeljeni populaciji, z izvedljivimi in učinkovitimi ukrepi za ustrezno zmanjšanje izpostavljenosti bolnikov, ki imajo povečano tveganje za resne škodljive posledice.

Revidirano stališče skupine CMDh

Po pregledu revidiranega priporočila⁷ odbora PRAC se skupina CMDh ni strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

Podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Skupina CMDh je upoštevala revidirano priporočilo odbora PRAC za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine za infundiranje, ki ga je odbor PRAC sprejel na svojem majskem plenarnem zasedanju. Skupina CMDh je upoštevala tudi odgovore na vprašanja Evropske komisije in elemente, ki jih je zbral odbor PRAC ter informacije, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom med ustno obrazložitvijo, ki je potekala 28. maja 2018 in 25. junija 2018.

- **Vpliv morebitnega začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje na klinično prakso**

Korist raztopin HES za infundiranje so dokazali v smislu učinka ohranjanja volumna, in čeprav obstaja nekaj dokazov za kratkotrajne hemodinamične učinke, še vedno obstaja nekaj negotovosti, kaj to pomeni za izide, povezane z bolnikom.

Positivno razmerje med tveganji in koristmi so ugotovili pri bolnikih z elektivnim kirurškim posegom in poškodovancih. Kot izid napotitve iz leta 2013 so od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahtevali študije po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom v okviru tovrstnega kliničnega zdravljenja, ki so bile pogoj za dovoljenja za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje. S temi študijami in potekajočimi prostovoljnimi kliničnimi študijami (npr. študijo FLASH) bi nadalje opredelili profil učinkovitosti in varnosti pri bolnikih z elektivnim kirurškim posegom in poškodovancih. Skupina CMDh je poudarila, da je zelo pomembno čim prej pridobiti tehtne rezultate teh študij. Skupina CMDh je upoštevala zaključke odbora PRAC, da ni bilo na voljo nobenih novih podatkov o varnosti, ki bi spremenili zaključke o varnostnem profilu, določenem v sklopu predhodnih napotitev za raztopine HES za infundiranje.

Skupina CMDh je upoštevala tudi, da se značilnosti zdravljenja v nekaterih predhodno ocenjenih kliničnih študijah, kot so jakost, odmerki ali dolžina zdravljenja, razlikujejo od trenutne prakse.

Skupina CMDh je preučila tudi razhajanja v stališčih strokovnih združenj v EU. Evropsko združenje za anesteziologijo in nekatera nacionalna strokovna združenja so navedla, da imajo raztopine HES za infundiranje svoje mesto v naboru terapevtskih sredstev za zdravljenje hipovolemičnega šoka pri bolnikih, ki jih ni mogoče stabilizirati samo s kristaloidi. Skandinavsko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino (SSAI) in pet skandinavskih strokovnih združenj pa je, nasprotno, podprlo začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje.

Ta stališča so pogosto odražala trenutne nacionalne medicinske prakse in razpravo v medicinski skupnosti.

Skupina CMDh je priznala, da je obravnava bolnikov s hipovolemijo kompleksna, in sicer zaradi akutne izgube krvi in dejstva, da ti bolniki potrebujejo posamično ovrednotenje. Upoštevala je tudi, da se raztopine HES za infundiranje uporabljajo za zdravljenje smrtno nevarnih zdravstvenih stanj.

Skupina CMDh je upoštevala vse nove elemente, na voljo od njenega zadnjega stališča. Upoštevala je zlasti rezultate posvetovanja držav članic, v katerih bi začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje vplival na klinično prakso, v okviru katere je HES primerna terapevtska možnost.

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

Skupina CMDh je upoštevala, da je osem držav članic EU izrazilo pomisleke o medicinski potrebi, ki bi nastala v primeru začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje. Medtem ko so se nekateri pomisleki nanašali na uporabo teh zdravil v okviru kliničnega zdravljenja, ki ni zajeto v pogoje dovoljenja za promet z zdravilom, je skupina CMDh sprejela pomisleke o medicinski potrebi, povezani z odobreno uporabo, ki jo je treba upoštevati, čeprav je morda redka.

- **Predlogi za dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja in farmakovigilančne aktivnosti**

Skupina CMDh je razpravljala o tem, ali bi bili ukrepi za zmanjšanje tveganj, povezanih z raztopinami HES za infundiranje, vključno zlasti s tveganjem za povečano umrljivost in ledvično odpoved pri kritično bolnih bolnikih in bolnikih s sepsa, učinkoviti in izvedljivi, in sicer z upoštevanjem novih elementov, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom in države članice. Skupina CMDh je zlasti upoštevala dodatne podrobnosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, o predlaganem programu nadzorovanega dostopa.

Skupina CMDh meni, da bi bili predlagani spodaj opisani dodatni ukrepi izvedljivi in učinkoviti za zadostno zmanjšanje tveganja s povečanjem ozaveščenosti zdravstvenih delavcev ter zagotavljanjem, da je dostop do raztopin HES za infundiranje omejen na zdravstvene delavce, ki so prestali ustrezno usposabljanje.

1. Spremembe, ki jih je treba vključiti v informacije o zdravilu

Rezultati študij o uporabi zdravil so pokazali, da je približno 9 % bolnikov, izpostavljenih raztopinam HES za infundiranje, kritično bolnih, da ima približno 5–8 % bolnikov ledvično okvaro in približno 3–4 % bolnikov sepsa. Predloga se, da se v novem opozorilu poleg „sepse“ in „kritično bolnih“ izrecno navede „ledvična okvara“, s čimer bi dodatno poudarili zlasti te kritično bolne bolnike.

(1) Dodatek naslednjega opozorila na zunanjo ovojnino in stično ovojnino: „Ne uporabljajte pri bolnikih s sepsa, ledvično okvaro ali kritično bolnih bolnikih. Za vse kontraindikacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.“

Skupina CMDh je priznala, da predpisovalci pogosto ne dajejo raztopine in zato te opozorilne oznake ne bi videli. Vendar je treba ta ukrep obravnavati kot del celovitega programa ukrepov za zmanjšanje tveganja. Torej:

- ta ukrep bo deloval kot opomnik ob času dajanja, kar je pomembno pri nujnih primerih. Dopolnjeval bo druge ukrepe, kot je usposabljanje zdravstvenih delavcev;
- omogočil bo ciljno usmerjenost na zdravstvene delavce, odgovorne za dajanje zdravila, ki imajo pomembno vlogo pri zagotavljanju upoštevanja ustrezne uporabe raztopin HES za infundiranje;
- stalna prisotnost tega opozorila na obojnini bo prispevala tudi k dolgoročni ozaveščenosti zdravstvenih delavcev;
- sklic na poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila bo preprečil slabitev pomena drugih kontraindikacij in zagotovil njihovo nadaljnje upoštevanje.

V smislu berljivosti mora biti opozorilo močno poudarjeno (npr. s krepkimi, velikimi tiskanimi črkami ali z uporabo barv). Opozorilo in njegove vizualne značilnosti morajo prestati uporabniški test v skladu s „Smernicami o berljivosti označevanja zdravil za uporabo v humani medicini in navodila za njihovo uporabo“, ki ga je treba predložiti v enem mesecu po sklepu Komisije.

(2) Dodatek dobro vidnega opozorila na vrhu povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Da bi pritegnili pozornost prejemnikov informacij o zdravilu v zvezi z zgoraj opisanimi kliničnimi situacijami, mora biti na vrhu povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo navedeno opozorilo, da se raztopine HES za infundiranje ne smejo uporabljati pri bolnikih s sepsa, ledvično okvaro in kritično bolnih bolnikih.

2. Program nadzorovanega dostopa

Namen tovrstnega programa je zagotoviti dobavo raztopin HES za infundiranje samo tistim bolnišnicam/centrom, v katerih so bili zdravstveni delavci, ki naj bi zdravilo predpisovali ali dajali (v nadaljevanju „zadevni zdravstveni delavci“), ustrezno usposobljeni za primerno uporabo raztopin HES za infundiranje, ne glede na oddelek, kjer delajo.

Skupina CMDh je upoštevala pomisleke odbora PRAC o določenih modelih programa nadzorovanega dostopa za raztopine HES za infundiranje, zlasti glede izvedljivosti zaradi težavne opredelitve zadevnih predpisovalcev/oddelkov/bolnišnic in njihove učinkovitosti.

Skupina CMDh je prek svojih predstavnikov iz nacionalnih pristojnih organov nadalje razpravljala o nacionalnih posebnostih zdravstvenih sistemov in menila, da bi bil predlagani program nadzorovanega dostopa izvedljiv, in sicer zaradi naslednjih razlogov:

- Bolnikov, primernih za zdravljenje z raztopinami HES za infundiranje, sicer ni mogoče omejiti na določene bolnišnice ali bolnišnične oddelke, vendar je mogoče znotraj bolnišnice/centra opredeliti zadevne zdravstvene delavce, ki bi predpisovali/dajali raztopine HES za infundiranje.
- Nujno zdravljenje, v sklopu katerega se uporabljajo ta zdravila, ne onemogoča izvajanja programa nadzorovanega dostopa, saj se ustrezno usposabljanje za zadevne zdravstvene delavce v obliki izobraževalnega programa lahko organizira in izvede precej pred uporabo zdravil.
- Ob upoštevanju težav s stalnim usposabljanjem pa bi te izzive lahko obravnavali s centralizacijo njihove organizacije in spremljanjem s strani imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom.

Zato skupina CMDh meni, da bo vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odgovoren za izvajanje in nadzor programa nadzorovanega dostopa, kot sledi:

- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pripraviti gradivo za usposabljanje zadevnih zdravstvenih delavcev, ki naj bi predpisovali/dajali raztopine HES za infundiranje, in se glede natančne vsebine in oblike tega gradiva dogovoriti z ustreznimi nacionalnimi pristojnimi organi.
- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno, po dogovoru z nacionalnimi pristojnimi organi, izvajati usposabljanja o primerni uporabi raztopin HES za infundiranje za zadevne zdravstvene delavce. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora tem zdravstvenim delavcem priskrbeti tudi naslednje:
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila,
 - gradivo za usposabljanje.
- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora voditi akreditacije bolnišnic/centrov in zagotoviti, da so vsi zadevni zdravstveni delavci, ki naj bi predpisovali/dajali raztopine HES za infundiranje, ustrezno usposobljeni. To vključuje tudi evidence usposabljanj in akreditacije.

- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se raztopine HES za infundiranje dobavljajo samo akreditiranim bolnišnicam/centrom.

Zgornja gradiva za usposabljanje morajo temeljiti na naslednjih ključnih elementih:

- tveganju, povezanim z uporabo raztopin HES za infundiranje zunaj pogojev dovoljenja za promet z zdravilom,
- opomniku o indikaciji, odmerku, trajanju zdravljenja in kontraindikacijah ter nujnosti upoštevanja informacij o zdravilu,
- novih dodatnih ukrepih za zmanjševanje tveganj,
- rezultatih študij o uporabi zdravil.

Gradivo za usposabljanje mora temeljiti na interaktivnih učnih orodjih, ki zagotavljajo aktivno vključenost zdravstvenih delavcev.

Gradivo za usposabljanje je treba razdeliti vsem zadevnim zdravstvenim delavcem, ki naj bi predpisovali/dajali raztopine HES za infundiranje (npr. anesteziologom, zdravnikom specialistom intenzivne medicine, medicinskim sestram ...).

Da bi zdravstveni delavci bolje sprejemali ustrezne pogoje za uporabo raztopin HES za infundiranje in jih upoštevali, je treba v pripravo in razdeljevanje tovrstnega gradiva za usposabljanje vključiti strokovna združenja.

O končni različici gradiva za usposabljanje, vključno s sredstvi obveščanja in načini razdeljevanja, se je treba dogovoriti z nacionalnimi pristojnimi organi.

Skupina CMDh je tudi spodbudila vključevanje zgoraj navedenih aktivnosti usposabljanja v stalno medicinsko izobraževanje na nacionalni ravni.

Glede na zgoraj navedeno in z upoštevanjem zadržkov odbora PRAC glede pričakovane učinkovitosti tega ukrepa, predvsem v smislu neupoštevanja s strani predpisovalcev, ki ni le posledica nepoznavanja, je skupina CMDh menila naslednje:

- domneva, da neupoštevanje ni le posledica nepoznavanja, ni podprta z zadostnimi dokazi in morda ni reprezentativna za velik delež populacije predpisovalcev;
- ta program nadzorovanega dostopa je ključni ukrep za zagotavljanje, da bodo zdravstveni delavci upoštevali pogoje dovoljenj za promet z zdravilom, in sicer s povečevanjem ozaveščenosti zadevnih zdravstvenih delavcev o tveganjih, povezanih z uporabo raztopin HES za infundiranje, in zagotavljanjem, da so ti pred uporabo raztopin HES za infundiranjem deležni ustreznega usposabljanja. Pričakuje se, da bo vključitev strokovnih združenj pomembno vplivala na posredovanje sporočil usposabljanja. Učinkovitost tega ukrepa je treba obravnavati skupaj z drugimi ukrepi;
- ta ukrep bo z opomniki, poslani usposobljenim zdravstvenim delavcem, in usposabljanji za nove zdravstvene delavce zagotovil dolgoročno učinkovitost. O pogostnosti usposabljanja/opomnikov se je treba dogovoriti na nacionalni ravni, in sicer z upoštevanjem posebnosti zdravstvenega sistema posamezne države;
- glede na resnost tveganj, povezanih z uporabo raztopin HES za infundiranje zunaj pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, je skupina CMDh ta ukrep ocenila za sorazmernega.

Skupina CMDh torej meni, da je program nadzorovanega dostopa izvedljiv in bo v kombinaciji z drugimi ukrepi za zmanjševanje tveganja verjetno učinkovito zmanjšal tveganje.

Ta program nadzorovanega dostopa je treba opisati v načrtu za obvladovanje tveganja, ki ga je treba predložiti nacionalnim pristojnim organom v oceno v treh mesecih od sklepa Komisije.

O podrobnostih programa nadzorovanega dostopa, načinih njegove izvedbe in končnih različicah gradiva za usposabljanje, vključno s sredstvi obveščanja in načini razdeljevanja, se je treba dogovoriti z nacionalnimi pristojnimi organi.

Z upoštevanjem posebnosti nacionalnih sistemov in potrebe po dogovoru z nacionalnimi pristojnimi organi glede podrobnosti izvajanja programa nadzorovanega dostopa in potrebnega časa za izvedbo ustreznega usposabljanja za vse zdravstvene delavce, ki naj bi uporabljali zdravila s HES, ter glede akreditacije bolnišnic/centrov, je skupina CMDh zahtevala, da mora biti program nadzorovanega dostopa učinkovito uveden najpozneje v devetih mesecih po sklepu Komisije.

3. Ukrepi za obveščanje

S priznavanjem potrebe po izboljšanjem upoštevanju indikacije in kontraindikacij skupina CMDh meni, da bi bilo v ta namen učinkovito ciljno obveščanje z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce.

Skupina CMDh je upoštevala rezultate študij o uporabi zdravil, ki so pokazali upoštevanje nekaterih ključnih omejitev uporabe, priporočenih po napotitvah iz leta 2013 (tj. največji dnevni odmerek in trajanje zdravljenja). Poleg tega so v večini držav članic opazili pomembno zmanjšanje uporabe raztopin HES za infundiranje. To kaže, da so predhodni ukrepi za obveščanje dosegli določeno učinkovitost, čeprav niso zadoščali za zagotavljanje popolnega upoštevanja. Zato se šteje, da bi se učinkovitost tega ukrepa verjetno okrepila z bolj ciljno usmerjenimi neposrednimi sporočili za zdravstvene delavce in vključitvijo strokovnih združenj v razdeljevanje teh neposrednih sporočil.

Skupina CMDh je tudi sprejela pomislek odbora PRAC, da neupoštevanje ni le posledica dejstva, da predpisovalci ne poznajo omejitev, ki veljajo za raztopine HES za infundiranje. Vendar je menila, da ta domneva ni podprta z zadostnimi dokazi in morda ni reprezentativna za velik delež populacije predpisovalcev ter da bodo imela strokovna združenja v vsakem primeru pomembno vlogo pri posredovanju sporočil neposrednih obvestil za zdravstvene delavce.

Zato je skupina CMDh sprejela neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, s katerim bodo zdravstveni delavci obveščeni o rezultatih študij o uporabi zdravil, pogojih dovoljenj za promet z zdravilom in tveganjih, povezanih z uporabo raztopin HES za infundiranje zunaj teh pogojev, ter o novih, dodatnih ukrepih za zmanjšanje tveganja. Skupina CMDh se je dogovorila tudi o načrtu obveščanje za razširjanje tega neposrednega obvestila za zdravstvene delavce.

Skupina CMDh je sprejela končni zaključek, da bo zgoraj opisano zmanjševanje tveganja izvedljivo in učinkovito ter bo imelo sinergističen učinek, saj bo ciljno usmerjeno v določene zdravstvene delavce v vseh fazah predpisovanja in dajanja raztopin HES za infundiranje.

4. Študija o uporabi zdravil

Skupina CMDh tudi meni, da morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom izvesti študijo o uporabi zdravil, s katero bodo ocenili učinkovitost novih priporočenih ukrepov. Izvedba te študije bo pogoj za dovoljenja za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje.

Protokol študije o uporabi zdravil, ki ga morajo predložiti imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, mora vključevati jasne cilje, usmerjene na odločitve o predpisovanju, zlasti upoštevanje indikacij in

kontraindikacij. Protokoli morajo vključevati reprezentativen vzorec držav članic EU. Omogočati morajo tudi ustrezen opis nacionalnih okvirov, kar zagotavlja ustrezno analizo in ekstrapolacijo izida ter utemeljitev morebitnih prilagoditev (tj. uspešno/neuspešno razdeljevanje obvestil o varnosti, upoštevanje programa nadzorovanega dostopa, kvalitativne povratne informacije od predpisovalcev itd.). Pri tem protokolu morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom upoštevati zbrane izkušnje predhodno opravljenih študij o uporabi zdravil. Protokol mora vključevati tudi merilo primarnih izidov ob izhodišču. Primarni izidi morajo biti skupni za vse preučevane države članice EU.

Protokol študije o uporabi zdravil je treba predložiti odboru PRAC v oceno v treh mesecih po sklepu Komisije.

O napredku trenutne študije o uporabi zdravil je treba poročati v naslednjem poročilu PSUR. Končno poročilo študije o uporabi zdravil je treba predložiti v 24 mesecih po sklepu Komisije.

Podlaga za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- skupina CMDh je upoštevala revidirano priporočilo odbora PRAC in vse nove elemente, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom in države članice o morebitnih medicinskih potrebah ter izvedljivosti in verjetni učinkovitosti dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja in ki so na voljo od zadnjega stališča skupine CMDh, sprejetega januarja 2018;
- skupina CMDh je zlasti upoštevala rezultate posvetovanja držav članic, v katerih bi začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje vplival na klinično prakso, in pomisleke teh držav članic EU o morebitnih medicinskih potrebah;
- skupina CMDh je prek svojih predstavnikov iz držav članic preučila tudi izvedljivost določenih dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja na nacionalni ravni, glede katerih je imel odbor PRAC pomisleke o izvedljivosti. Glede na vpogled, ki ga ima skupina CMDh v nacionalne zdravstvene sisteme, se je strinjala, da so naslednji dodatni ukrepi za zmanjševanja tveganja izvedljivi in verjetno učinkoviti za zmanjšanje tveganja za uporabo raztopin HES za infundiranje pri kontraindiciranih populacijah: vključitev poudarjenega opozorila v povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo, primarno in sekundarno ovojnino, pošiljanje ciljno usmerjenih neposrednih obvestil za zdravstvene delavce in izvedba programa nadzorovanega dostopa;
- skupina CMDh je menila tudi, da je treba učinkovitost teh dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja oceniti z izvedbo študije o uporabi zdravil.

Posledično skupina CMDh meni, da je razmerje med tveganji in koristmi raztopin HES za infundiranje še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in pogoji dovoljenja za promet z zdravilom. Skupina CMDh je tudi zaključila, da naj vsakoletni cikel poročil PSUR ostane nespremenjen, kar bo omogočilo reden pregled razmerja med tveganji in koristmi za ta zdravila in vpliva morebitno pridobljenih podatkov.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom za raztopine HES za infundiranje.