

Dodatak II

**Znanstveni zaključci i razlozi za promjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet i detaljno pojašnjenje razlika u odnosu
na preporuku PRAC-a**

Znanstveni zaključci i razlozi za promjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet i detaljno pojašnjenje razlika u odnosu na preporuku PRAC-a

CMDh je razmotrio preporuke PRAC-a nakon postupka iz članka 107.i Direktive 2001/83/EZ od 10. listopada 2013. godine o otopinama za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob:

1. Cjelokupni sažetak PRAC-ove znanstvene ocjene otopina za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob

Otopine za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES) uključuju proizvode koje sadrže škrob dobiven iz krumpira ili kukuruza različitih molekularnih težina i supstitucijskih omjera. Otopine za infuziju koje sadrže HES indicirane su uglavnom za liječenje i profilaksu hipovolemije i hipovolemijskog šoka.

Otopine koje sadrže HES bile su pregledane dva puta. Prvi je pregled prvotno pokrenut sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ. PRAC je izdao preporuku u lipnju 2013. godine na temelju podataka dostupnih za ovaj pregled, zaključujući da se otopine koje sadrže HES trebaju suspendirati za cjelokupnu populaciju bolesnika. Nakon zahtjeva za ponovni pregled koje su podnijeli nositelji odobrenja, u listopadu 2013. godine PRAC je potvrdio svoj prethodni stav u skladu sa člankom 31. Iako je ponovni pregled bio u tijeku, pojedine države članice odlučile su suspendirati ili ograničiti prodaju ili primjenu ovih lijekova na svojem teritoriju. U skladu sa zakonodavstvom EU-a, ovaj postupak zahtjeva provedbu postupka pregleda na razini EU-a. Stoga je pokrenut drugi pregled otopina koje sadrže HES u skladu sa člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ, te je proveden zasebno, no istovremeno s ponovnim pregledom u skladu sa člankom 31., koji je također završen u listopadu 2013. Potrebno je napomenuti da je novi dokaz uzet u obzir postupku provedenom prema članku 107.i Direktive 2001/83/EZ. Ovaj novi dokaz nije bio dostupan u lipnju 2013. godine prilikom izdavanja preporuke PRAC-a u postupku prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ, te ga se stoga nije moglo uzeti u obzir u ponovnom pregledu potonjeg, provedenom u listopadu 2013. godine. Na temelju ukupnosti dostupnih podataka, uključujući i novi dokaz, PRAC je izdao zaključak o postupku provedenom prema članku 107.i Direktive 2001/83/EZ u listopadu 2013. Stoga zaključci prema članku 107.i Direktive 2001/83/EZ predstavljaju najpotpuniju i najaktualniju ocjenu dostupnih podataka u vezi s lijekovima koji sadrže HES.

Pojedinosti ove preporuke navedene su u nastavku.

Sukladno članku 107.i Direktive 2001/83/EZ, PRAC je razmotrio preporuke o HES-u donijete u postupku upućivanja prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ, te je također pregledao dostupne podatke uključujući klinička ispitivanja, meta analize kliničkih ispitivanja, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja (MAH-ova) u pisanom obliku kao i usmena pojašnjenja, spontane prijave o sigurnosti i djelotvornosti za otopine za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob, kao i podneske pripadnika interesnih skupina posebice u svezi s rizikom od smrti i oštećenja bubrega.

Na temelju dostupnih podataka, posebice rezultata VISEP, 6S i CHEST ispitivanja, PRAC je zaključio da je HES povezan s povećanim rizikom od smrtnosti i oštećenja bubrega u bolesnika sa sepsom, u kritičnom stanju i s opeklinama, te da koristi HES-a ne nadmašuju rizike u populacijama ovih bolesnika.

No, napomenuto je da su uočena kratkoročna hemodinamička poboljšanja u drugim populacijama bolesnika, uključujući kirurške i traumatizirane bolesnike. Iako je prepoznao ograničenja ovih ispitivanja, koja su uključivala ograničeni broj bolesnika i kratko trajanje kontrola, PRAC je uočio da je određeni učinak štednje volumena (*engl. volume sparing effect*) prijavljen u Madi-Jebara *et al.* 2008.,

koji ukazuje da bi 6%-tni HES 130/0.4 mogao imati dva puta veće koristi od volumena Ringerovog laktata u sprječavanju hipotenzije uzrokovane spinalnom anestezijom. Određene koristi za elektivne kirurške bolesnike također su utvrđene kratkoročnim surogat hemodinamičkim ishodima zajedno s umjerenim učinkom štednje volumena (Hartog *et al.* 2011.). Uporaba koloida za održavanje koloidno osmotskog tlaka u hipovolemijskih bolesnika s normalnom pulmonalnom funkcijom može ograničiti razvoj perifernog kao i pulmonalnog edema (Vincent JL 2000.). Pojedine publikacije sugeriraju da koloidi mogu pomoći pri sprječavanju pozitivne ravnoteže tekućine i/ili pretjerane infuzije tekućina (Wills 2005., Naing CM i Win DK 2010.). Pojedini autori smatraju da je pozitivna neto ravnoteža tekućine povezana sa smanjenjem perfuzije organa i povećanjem smrtnosti (primjerice Sadaka F *et al.* 2013., Payen D *et al.* 2008.). Meybohm P *et al.* 2013. sugerira da se uporaba HES-a treba ograničiti na inicijalnu fazu reanimacije volumenom s maksimalnim vremenskim intervalom od 24 sata. Martin *et al.* 2002. dokazao je da liječenje HES-om rezultira značajno smanjenim procijenjenim gubitkom krvi, te da nije bilo razlike između grupe koja je primala crvene krvne stanice i grupe koja je primala krvne derivate. Hamaji *et al.* 2013. također je utvrdio značajno manji broj transfuzija crvenih krvnih stanica u grupi koje je primala HES.

Stoga je PRAC uzeo u obzir dostupne podatke iz ispitivanja provedenih u kirurških bolesnika i traumatiziranih bolesnika, te je zaključio da, iako su ova ispitivanja ograničena u broju ispitanika i trajanju kontrola, ista su pružila određenu potvrdu da rizici od smrtnosti i oštećenja funkcije bubrega u kirurških bolesnika i traumatiziranih bolesnika mogu biti manji od rizika u bolesnika u kritičnom stanju i sa sepsom. Iako nisu dobro utvrđeni mehanizmi prema kojima nastupa povećani broj oštećenja funkcije bubrega i smrtnosti, moguće je da je stupanj upalnih procesa uočeni kod bolesnika sa sepsom i u kritičnom stanju veći i povezan sa značajnim kapilarnim curenjem u usporedbi s drugom populacijom bolesnika, poput perioperativnog okruženja nakon elektivnog kirurškog zahvata ili traume bez komplikacija, u kojima broj sistematskih upalnih procesa i razmjera kapilarnog curenja mogu biti manji.

Dostupni su postali i rezultati iz ispitivanja CRYSTAL. Usprkos uočenim ograničenjima u ispitivanjima, rezultati ispitivanja CRYSTAL koji uspoređuju koloide i kristaloide dokazuju da u bolesnika s hipovolemijom uporaba koloida u odnosu na kristaloide nije rezultirala značajnom razlikom u 28-dnevnoj smrtnosti. Iako je 90-dnevna smrtnost bila manja među bolesnicima koji su primali koloide, ovo zahtjeva daljnje istraživanja. Nadalje, u ispitivanju BaSES, vrijeme hospitalizacije bilo je značajno smanjeno u bolesnika liječenih sa 6%-tnim HES 130/0.4 u usporedbi s 0.9%-tnim NaCl. Rezultatima registra RaFTinG u jedinicama intenzivne skrbi i opservacijskim, nerandomiziranim ispitivanjem provedenim sa ciljem prikupljanja više informacija u „stvarnoj“ kliničkoj praksi nisu dokazane statistički značajne razlike između bolesnika liječenih samo kristaloidima (n=2482) i onima koji su liječeni koloidima (svi HES pripravci i želatina, n=2063) za krajnje točke 90-dnevne smrtnosti. Stoga je PRAC potvrdio rezultate ovih ispitivanja čime je dokazano da ne postoji rizik od smrtnosti povezan s uporabom HES-a, no uzeo je u obzir da, s obzirom na ograničenja ovog ispitivanja, otkrića utvrđena ispitivanjem ne mogu negirati otkrića ispitivanja 6S i VISEP, koja su dokazala povećani rizik od smrtnosti u bolesnika u kritičnom stanju.

Potražen je dodatan stručan savjet od *ad-hoc* grupe stručnjaka. Stručnjaci su suglasni da se koristi u slučaju ozbiljne hipovolemije mogu uočiti samo tijekom kratkog razdoblja na početku liječenja, odnosno u perioperativnom okruženju, te da ove koristi brže nestaju nakon što se bolesnik stabilizira. Stručnjaci su pretpostavili da se koristi HES-a mogu uočiti posebice u slučaju perioperativnog krvarenja.

Stoga je PRAC suglasan da se terapijske indikacije lijekova koji sadrže hidroksietil škrob trebaju ograničiti na liječenje hipovolemije uslijed akutnog gubitka krvi kada se liječenje samim kristaloidima ne smatra dostatnim. No, dodatne se mjere moraju primijeniti kako bi se smanjili potencijalni rizici u ovih bolesnika. Otopine koje sadrže HES trebaju se ograničiti na uporabu u početnoj fazi reanimacije volumenom s maksimalnim vremenskim intervalom od 24 sata. U odjeljku o doziranju treba se

identificirati maksimalna dnevna doza i preporučiti najmanja moguća djelotvorna doza koja se treba primjenjivati. Lijekovi koji sadrže HES kontraindicirani su u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili renalnom zamjenskom terapijom, no kontraindikacije se trebaju proširiti tako da uključuju i druge populacije bolesnika, uključujući i bolesnike sa sepsom, bolesnike u kritičnom stanju i s opeklinama. PRAC je zaključio da se primjena HES-a mora prekinuti na prvi znak oštećenja funkcije bubrega. Preporuča se praćenje funkcije bubrega u bolesnika najmanje tijekom 90 dana. Poseban oprez valja primijeniti prilikom liječenja bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili u bolesnika s poremećajem grušanja krvi. Informacije o proizvodu obnovit će se tako da sadrže ova ograničenja i upozorenja.

Nadalje, dva radomizirana klinička ispitivanja faze IV s odgovarajućom kontrolom i klinički značajnim krajnjim točkama trebat će provesti kako bi se osiguralo više dokaza o učinkovitosti i sigurnosti, uključujući rizik od 90-dnevne smrtnosti i oštećenja bubrega u perioperativne i traumatizirane populacije. Europsko ispitivanje o korištenju lijekova provest će se također sa ciljem ocjenjivanja djelotvornosti preporučenih mjera za smanjivanje rizika. Protokoli i rezultati ovih ispitivanja dostavit će se nacionalnim nadležnim tijelima u skladu s dogovorenim rasporedom. Potiče se nositelje odobrenja da dostave i planove upravljanja rizikom nadležnim nacionalnim tijelima.

Omjer koristi i rizika

U svjetlu ukupnosti dokaza dostupnih u postupku provedenom sukladno članku 107.i Direktive 2001/83/EZ, PRAC je zaključio da se primjena hidroksietil škroba mora ograničiti na liječenje hipovolemije uslijed akutnog gubitka krvi u slučaju kada se liječenja samo kristaloidima ne mogu smatrati dostatnima sukladno usuglašenim ograničenjima, kontraindikacijama, upozorenjima, drugim promjenama u informacijama o proizvodu i dodatnim mjerama smanjivanja rizika.

Zaključak PRAC-a u kontekstu postupka upućivanja u skladu sa člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ uključio je dodatne podatke koji nisu bili dostupni kada je PRAC izdao svoju preporuku o postupku upućivanja u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ u lipnju 2013., te stoga nije mogao biti uzet u obzir pri ponovnom pregledu u listopadu 2013. godine. Stoga zaključci prema članku 107.i Direktive 2001/83/EZ predstavljaju najpotpuniju i aktualniju ocjenu dostupnih podataka u svezi s lijekovima koji sadrže HES.

Osnove za preporuku PRAC-a

Budući da:

- je Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) razmotrilo postupak sukladno članku 107.i Direktive 2001/83/EC za otopine za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob;
- je PRAC uzeo u obzir zaključke pregleda provedenog u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ. No, za aktualni postupak sukladno članku 107.i Direktive 2001/83/EZ, PRAC je pregledao nove dostupne podatke u pogledu rizika od smrtnosti i oštećenja bubrega, uključujući i klinička ispitivanja, meta analize kliničkih ispitivanja, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja, i to pisanim putem kao i usmena pojašnjenja, te podneske interesnih skupina;
- je PRAC zaključio da je uporaba hidroksietil škroba povezana s povećanim rizikom od smrtnosti i renalnom zamjenskom terapijom ili oštećenjem funkcijom bubrega u bolesnika sa sepsom, u kritičnom stanju i s opeklinama;
- je PRAC zaključio na temelju novih dokaza, koji uključuju podatke iz kliničkih ispitivanja, dodatne savjete stručnjaka, nove prijedloge za dodatne mjere smanjivanja rizika, uključujući i ograničenja u uporabi, i obveze koje su preuzeli nositelji odobrenja da će provesti dodatna

ispitivanja u traumatiziranih bolesnika i bolesnika podvrgnutih elektivnim kirurškim zahvatima da koristi od lijekova koji sadrže hidroksietil škrob nadmašuju rizike liječenja hipovolemije uslijed akutnog gubitka krvi u slučaju kada se liječenje samo kristaloidima ne smatra dostatnim. Ovo je predmet ograničenja, upozorenja i drugih promjena u informacijama o proizvodu;

- je PRAC zaključio da lijekovi koji sadrže hidroksietil škrob moraju biti kontraindicirani u bolesnika sa sepsom, u kritičnom stanju i s opeklinama. Nadalje, uključena su posebna upozorenja za kirurške i traumatizirane bolesnike;
- je PRAC također zaključio da postoji potreba za daljnjim mjerama smanjivanja rizika poput informacija za bolesnike i zdravstvene djelatnike. Usuglašeni su ključni elementi pisama liječnicima, zajedno s vremenskim okvirima za distribuciju, te potreba za provođenjem ispitivanja. PRAC je također zaključio da se ispitivanja trebaju provesti kako bi se osiguralo više dokaza o djelotvornosti i sigurnosti hidroksietil škroba u perioperativnom okruženju i traumi.

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže hidroksietil škrob ostaje povoljan za liječenje hipovolemije uslijed akutnog gubitka krvi u slučaju kada se liječenje samo kristaloidima ne smatra dostatnim, što je predmet usuglašanih ograničenja, kontraindikacija, upozorenja, drugih promjena u informacijama o proizvodu i dodatnih mjera smanjivanja rizika.

Zaključak PRAC-a u kontekstu postupka upućivanja sukladno članku 107.i Direktive 2001/83/EZ obuhvatio je dodatne podatke koji nisu bili dostupni u trenutku izdavanja preporuke PRAC-a o upućivanju u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ u lipnju 2013. godine, te ih se stoga nije moglo uzeti u obzir u ponovnom pregledu potonjeg provedenom u listopadu 2013. Stoga zaključci donijeti sukladno članku 107.i predstavljaju najpotpuniju i aktualnu ocjenu dostupnih podataka povezanih sa lijekovima koji sadrže HES.

2. Detaljno pojašnjenje razlika u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon pregleda preporuke PRAC-a, CMDh se složio sa svim znanstvenim zaključcima i osnovama za preporuku. No, s obzirom na dva randomizirana klinička ispitivanja faze IV (RCT-ove), koja su zatražena kako bi se osiguralo više dokaza o djelotvornosti i sigurnosti u perioperativnoj populaciji i traumatiziranoj populaciji, uključujući i rizik od 90-dnevne smrtnosti i oštećenja bubrega, CMDh je potaknuo nositelje odobrenja da zajedno dostave zajedničke protokole ispitivanja. U svrhu toga, nositeljima odobrenja je izričito savjetovano da potraže znanstveni savjet pri Europskoj agenciji za lijekove u trenutku podnošenja protokola ispitivanja nacionalnim nadležnim tijelima u roku od 6 mjeseci nakon odluke Europske komisije. Nastavno, CMDH je odlučio da kratki pregledi nisu potrebni prije preporučenog znanstvenog savjeta.

CMDh je izmijenio datum roka za dostavu protokola ispitivanja o primjeni lijeka, koji je također trebalo dostaviti u roku od 6 mjeseci nakon odluke Europske komisije sa ciljem usklađivanja datuma za podnošenje svih uvjeta.

U svjetlu prethodno navedenog i uzimajući u obzir da su protokoli ispitivanja iskoristivosti lijeka i dva randomizirana klinička ispitivanja uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CMDh je napomenuo da se ovi elementi trebaju prikazati u planu upravljanja rizikom. Farmaceutske tvrtke potiče se da dostave ključne elemente planova upravljanja rizikom, no CMDh je smatrao da to treba biti uvjet. Nositelji odobrenja trebaju dostaviti ključne elemente (uključujući protokol DUS-a, protokole RCT-ova) planova upravljanja rizikom u EU formatu u roku od 6 mjeseci nakon donošenja odluke Europske komisije, te je to uključeno u Dodatak IV.

CMDh je također zaključio da se pisma liječnicima trebaju dostaviti nadležnim nacionalnim tijelima u državama gdje su lijekovi koji sadrže HES stavljeni u promet u roku od tjedan dana nakon što ih usvoji CMDh sukladno usuglašenom komunikacijskom planu.

Mišljenje CMDh-a

Nakon što je CMDh razmotrio preporuku PRAC-a od dana 10. listopada 2013. godine u skladu sa člankom 107.k (1.) i (2.) Direktive 2001/83/EZ te usmena pojašnjenja nositelja odobrenja od dana 21. listopada 2013. godine, donio je mišljenje o izmjenama uvjeta odobrenja za stavljanje u promet otopina za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob, za koje su relevantni odjeljci sažetka opisa svojstava proizvoda i upute o lijeku navedeni u Dodatku III. i predmetom su uvjeta navedenih u Dodatku IV.