

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums, kā arī detalizēts skaidrojums par atšķirībām no *PRAC* ieteikuma**

## **Zinātniskie secinājumi un ar nosacījumiem izsniegto reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums, kā arī detalizēts skaidrojums par atšķirībām no PRAC ieteikuma**

CMDh ņēma vērā turpmāk minētos PRAC 2013. gada 10. oktobra ieteikumus par hidroksietilcieti saturošiem infūziju šķīdumiem, kas sniegti saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i panta veiktās procedūras:

### **1. Vispārējs kopsavilkums par PRAC veikto hidroksietilcieti saturošo infūziju šķīdumu zinātnisko novērtējumu**

Hidroksietilcietes (HES) šķīdumi infūzijām ietver preparātus, kuru sastāvā ir no kartupeļiem vai kukurūzas iegūta ciete ar dažādu molekulāro masu un aizstāšanas attiecību. Hidroksietilcieti saturoši infūziju šķīdumi bija indicēti galvenokārt hipovolēmijas un hipovolēmiskā šoka ārstēšanai un profilaksei.

Hidroksietilcietes šķīdumu lieta pārskatīta divas reizes. Pirmo pārskatīšanu sākotnēji uzsāka Direktīvas 2001/83/EK 31. panta ietvaros. Pamatojoties uz pārskatīšanai pieejamajiem datiem, PRAC 2013. gada jūnijā sniedza atzinumu, secinot, ka hidroksietilcietes šķīdumu lietošana jāpārtrauc visās pacientu populācijās. Reģistrācijas apliecības īpašnieki lūdza veikt atkārtotu izvērtēšanu, kuras rezultātā PRAC apstiprināja tās iepriekšējo nostāju, kas pausta saskaņā ar 31. pantu veiktās procedūras rezultātā 2013. gada oktobrī. Atkārtotās izvērtēšanas laikā dažas dalībvalstis nolēma pārtraukt vai ierobežot šo zāļu tirdzniecību vai lietošanu to teritorijās. Saskaņā ar Eiropas Savienības likumdošanu, saistībā ar šāda veida rīcību ir jāveic pārskatīšanas procedūra visā Eiropas Savienībā. Tādēļ uzsāka hidroksietilcietes šķīdumu otro pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu. To veica atsevišķi no atkārtotas izvērtēšanas procedūras saskaņā ar 31. pantu, kas arī noslēdzās 2013. gada oktobrī, bet tai paralēli. Jāņem vērā, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu, veiktajā procedūrā ņēma vērā jaunus pierādījumus. Šie jaunie pierādījumi nebija pieejami, kad PRAC 2013. gada jūnijā sniedza ieteikumu par procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, un tādēļ tos nebija iespējams ņemt vērā vēlāk 2013. gada oktobrī veiktajā atkārtotajā izvērtēšanā. Pamatojoties uz visiem pieejamajiem datiem, tostarp jaunajiem pierādījumiem, PRAC 2013. gada oktobrī izdarīja secinājumu par atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantam veikto procedūru. Tādēļ secinājumi, kas izdarīti saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu, atspoguļo vispilnīgāko un jaunāko par hidroksietilcieti saturošām zālēm pieejamo datu novērtējumu.

Sīkāka informācija par šo ieteikumu ir sniegta tālāk.

Direktīvas 2001/83/EK 107.i panta ietvaros PRAC izskatīja ieteikumus par hidroksietilcieti, kas sniegti saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās pārskatīšanas laikā, kā arī pārskatīja pieejamos datus, tostarp klīniskos pētījumus, klīnisko pētījumu metaanalīzes, pēcreģistrācijas pieredzi, reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstiski un mutiski sniegtās atbildes, spontānos ziņojumus par hidroksietilcieti saturošo infūziju šķīdumu drošumu un iedarbīgumu, kā arī ieinteresēto pušu iesniegumus, jo īpaši attiecībā uz mirstības un nieru mazspējas risku.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, jo īpaši VISEP, 6S un CHEST pētījumu rezultātiem, PRAC secināja, ka hidroksietilciete ir saistīta ar palielinātu mirstības un nieru mazspējas risku pacientiem ar sepsi, kritiski slimiem pacientiem un pacientiem ar apdegumiem un ka hidroksietilcietes sniegtie ieguvumi šajās pacientu populācijās neattaisno risku.

Taču ņēma vērā, ka citās pacientu populācijās, tostarp ķirurģiskiem pacientiem un pacientiem ar traumām, ir novērota īslaicīga hemodinamikas uzlabošanās. Atzīstot šo pētījumu ierobežojumus, kas ietvēra ierobežotu lielumu un īslaicīgu novērošanu, PRAC ņēma vērā, ka *Madi-Jebara et al* 2008. gadā

ziņoja par cirkulējošā šķidrums tilpumu saudzējošu ietekmi, kas liecināja, ka HES 130/0,4 6 % ir priekšrocības, salīdzinot ar divreiz lielāku Ringera laktāta tilpumu, novēršot spinālās anestēzijas izraisītu hipotensiju. Pacientiem, kuriem veic plānveida operāciju, konstatēts ieguvums attiecībā uz īstermiņa hemodinamiskiem surogātnākumiem, kā arī mērena cirkulējošā šķidrums tilpums saudzējoša ietekme (*Hartog et al. 2011*). Hipovolēmiskiem pacientiem ar normālu plaušu funkciju koloīdu lietošana koloīdosmotiskā spiediena uzturēšanai var ierobežot perifērās, kā arī plaušu tūskas attīstību (*Vincent JL 2000*). Dažas publikācijas arī liecina, ka koloīdi varētu palīdzēt novērst pozitīvu šķidrums bilanci un/vai pārāk liela šķidrums daudzuma ievadīšanu (*Wills 2005, Naing CM un Win DK 2010*). Daži autori uzskata, ka pozitīva kopējā šķidrums bilance ir saistīta ar orgānu perfūzijas samazināšanos un mirstības palielināšanos (piemēram, *Sadaka F et al. 2013, Payen D et al. 2008*). *Meybohm P et al. 2013*. gadā norāda, ka hidroksietilcieti drīkstētu lietot vienīgi cirkulējošā šķidrums tilpums atjaunošanas sākotnējā fāzē ne ilgāk kā 24 h. *Martin et al 2002*. gadā pierādīja, ka ārstēšana ar hidroksietilcieti ir nodrošinājusi nozīmīgi mazāku aprēķināto asins zudumu un ka starp grupām nav vērojamas eritrocītu vai asins produktu izmantošanas atšķirības. Arī *Hamaji et al 2013*. gadā pierādīja, ka hidroksietilcietes grupā eritrocītu transfūzijas nepieciešamas nozīmīgi retāk.

Tādēļ *PRAC* ņēma vērā datus, kas iegūti pētījumos ar ķirurģiskiem pacientiem un pacientiem ar traumām, un uzskatīja, ka, lai gan šo pētījumu lielums un novērošanas ilgums bija ierobežots, tie apliecināja, ka mirstības un nieru bojājuma risks ķirurģiskiem pacientiem un pacientiem ar traumām var būt mazāks nekā kritiski slimiem pacientiem un sepses gadījumā. Lai gan palielinātas nieru bojājuma un mirstības sastopamības mehānismi nav pilnībā noskaidroti, iespējams, ka iekaisīgo procesu pakāpe sepses gadījumā un kritiski slimiem pacientiem ir lielāka un saistīta ar nozīmīgu noplūdi no kapilāriem, salīdzinot ar citām pacientu populācijām, piemēram, lietojot perioperatīvi pēc plānveida operācijas vai nekomplicētas traumas, kad sistēmiskais iekaisuma process un kapilārās noplūdes apjoms var būt mazāks.

Kļuvuši pieejami arī jauni *CRYSTAL* pētījuma rezultāti. Neraugoties uz konstatētajiem pētījumu ierobežojumiem, *CRYSTAL* pētījuma rezultāti, salīdzinot koloīdus ar kristaloīdiem, liecināja, ka pacientiem ar hipovolēmiju koloīdu lietošana salīdzinājumā ar kristaloīdiem neizraisīja nozīmīgu 28 dienu mirstības atšķirību. Lai gan 90 dienu mirstība pacientiem, kuri saņēma koloīdus, bija mazāka, nepieciešami turpmāki pētījumi. *BaSES* pētījumā hospitalizācijas ilgums ar 6 % HES 130/0,4 ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi īsāks nekā ar 0,9 % NaCl ārstētiem pacientiem. Intensīvās terapijas nodaļās īstenotā *RaFTinG* reģistra (nerandomizēta novērojuma ar mērķi apkopot informāciju par reālu klīnisko praksi) rezultāti neliecināja par statistiski nozīmīgām atšķirībām attiecībā uz 90 dienu mirstības mērķa kritērijiem starp pacientiem, kas ārstēti tikai ar kristaloīdiem ( $n=2482$ ), un tiem, kas ārstēti ar koloīdiem (visiem hidroksietilcietes preparātiem un želatīnu,  $n=2063$ ). Tādēļ *PRAC* atzina šo pētījumu rezultātus, kas neliecina par mirstības risku saistībā ar hidroksietilcietes lietošanu, bet ņēma vērā, ka šā pētījuma ierobežojumu dēļ tā konstatējumus nevar noliegt *6S* un *WISEP* pētījumu konstatējumi, kas liecina par palielinātu mirstības risku kritiski slimiem pacientiem.

*Ad-hoc* ekspertu grupa lūdza papildu eksperta padomu. Eksperti piekrita, ka smagas hipovolēmijas gadījumā ieguvumus var novērot vienīgi īstermiņā terapijas sākumā, t. i., lietojot perioperatīvi, un ka tie ātri izzūd, pacienta stāvoklim stabilizējoties. Eksperti norādīja, ka hidroksietilcietes ieguvums īpaši ir redzams, lietojot perioperatīvas asiņošanas laikā.

Tādēļ *PRAC* piekrita, ka hidroksietilcieti saturošo zāļu terapeitiskā indikācija ir jāierobežo, ļaujot to lietot vienīgi akūta asins zuduma izraisītas hipovolēmijas ārstēšanai, kad tikai ar kristaloīdiem vien nepietiek. Tomēr jāveic papildu pasākumi, lai mazinātu iespējamo risku šiem pacientiem. Hidroksietilcietes šķīdumus drīkst lietot vienīgi cirkulējošā šķidrums tilpums atjaunošanas sākumposmā ne ilgāk kā 24 h. Devu apakšpunktā jānorāda maksimālā dienas deva un jāiesaka lietot iespējami mazāko efektīvo devu. Hidroksietilcietes līdzekļi ir kontrindicēti pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai nieru aizstājterapiju, bet kontrindikācijas ir jāpaplašina, iekļaujot arī citas pacientu

populācijas, tostarp pacientus ar sepsi, kritiski slimos pacientus un pacientus ar apdegumiem. *PRAC* uzskatīja, ka hidroksietilcietes lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās pirmās nieru bojājuma pazīmes. Nieru darbību pacientiem ieteicams uzraudzīt vismaz 90 dienas. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus, kuriem ir aknu darbības vai asinsreces traucējumi. Zāļu aprakstu atjauninās, lai atspoguļotu šos ierobežojumus un brīdinājumus.

Būs jāveic divi IV fāzes randomizēti klīniskie pētījumi ar atbilstošu kontroles līdzekli un klīniski nozīmīgiem mērķa kritērijiem, lai iegūtu vairāk pierādījumu par iedarbīgumu un drošumu, tostarp par 90 dienu mirstības un nieru mazspējas risku, kā arī lietojot perioperatīvi un pacientiem ar traumām. Eiropā veiks arī zāļu patēriņa pētījumu, lai novērtētu ieteikto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. Šo pētījumu protokolus un rezultātus iesniegs valstu kompetentām iestādēm apstiprinātos termiņos. Reģistrācijas apliecības īpašniekus mudina iesniegt riska pārvaldības plānus valstu kompetentajām iestādēm.

### **Ieguvumu un riska attiecība**

Ņemot vērā visus saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu veiktās procedūras laikā pieejamos pierādījumus, *PRAC* uzskatīja, ka, pamatojoties uz apstiprinātajiem ierobežojumiem, kontraindikācijām, brīdinājumiem, citām zāļu apraksta izmaiņām un papildu riska mazināšanas pasākumiem, hidroksietilcietes lietošana ir jāierobežo un to drīkst lietot vienīgi akūta asins zuduma izraisītas hipovolēmijas ārstēšanai, kad ar kristaloīdiem vien nepietiek.

*PRAC* secinājums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu veiktās pārskatīšanas procedūras kontekstā ietvēra papildu datus, kas nebija pieejami, kad *PRAC* 2013. gada jūnijā sniedza ieteikumu pēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās pārskatīšanas, un tādēļ tos nebija iespējams ņemt vērā, pārskatot šo ieteikumu 2013. gada oktobrī. Tādēļ secinājumi, kas izdarīti saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu, atspoguļo vispilnīgāko un jaunāko par hidroksietilcieti saturošām zālēm pieejamo datu novērtējumu.

### ***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu veikto procedūru par hidroksietilcieti saturošiem infūziju šķīdumiem;
- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās pārskatīšanas secinājumus. Taču pašlaik saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu veiktās procedūras ietvaros *PRAC* pārskatīja jaunus pieejamos datus, vērsot uzmanību uz mirstības un nieru mazspējas risku un ietverot klīniskos pētījumus, klīnisko pētījumu metaanalīzes, pēcreģistrācijas pieredzi, reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstiski un mutiski sniegtās atbildes un ieinteresēto pušu iesniegumus;
- *PRAC* ņēma vērā, ka hidroksietilcietes lietošana ir saistīta ar palielinātu mirstības un nieru aizstājterapijas vai nieru darbības traucējumu risku pacientiem ar sepsi, kritiski slimiem pacientiem un pacientiem ar apdegumiem;
- ņemot vērā jaunus pierādījumus, kas ietver datus no klīniskiem pētījumiem, ekspertu padomus, jaunus papildu riska mazināšanas pasākumu ierosinājumus, kā arī lietošanas ierobežojumus un reģistrācijas apliecības īpašnieku apņemšanos veikt papildu pētījumus pacientiem ar traumām un tiem, kuriem veic plānveida operāciju, *PRAC* uzskatīja, ka hidroksietilcieti saturošo zāļu ieguvums attaisno risku, ārstējot akūta asins zuduma izraisītu hipovolēmiju, kad ar kristaloīdiem vien nepietiek. Tādēļ zāļu aprakstā ir iekļauti ierobežojumi, brīdinājumi un veiktas citas izmaiņas;

- *PRAC* secināja, ka hidroksietilcieti saturošām zālēm ir jābūt kontrindicētām pacientiem ar sepsi, kritiski slimiem pacientiem un pacientiem ar apdegumiem. Ir iekļauti arī īpaši brīdinājumi par lietošanu ķirurģiskiem pacientiem un pacientiem ar traumām;
- *PRAC* arī secināja, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, informācija pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem. Apstiprināja galvenos faktus, kas iekļaujami vēstulē veselības aprūpes speciālistiem, kā arī šīs vēstules izsūtīšanas termiņu un vienojās par nepieciešamību veikt pētījumus. *PRAC* uzskatīja, ka ir jāveic pētījumi, lai iegūtu vairāk pierādījumu par hidroksietilcietes iedarbīgumu un drošumu, lietojot to perioperatīvi un traumu gadījumā;

*PRAC* secināja, ka, ja tiek ievēroti apstiprinātie ierobežojumi, kontrindikācijas, brīdinājumi, tiek veiktas citas izmaiņas zāļu aprakstā un īstenoti papildu riska mazināšanas pasākumi, hidroksietilcieti saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība, ārstējot akūta asins zuduma izraisītu hipovolēmiju, kad ar kristaloīdiem vien nepietiek, aizvien ir labvēlīga.

*PRAC* secinājums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu veiktās pārskatīšanas procedūras kontekstā ietvēra papildu datus, kas nebija pieejami, kad *PRAC* 2013. gada jūnijā sniedza ieteikumu pēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās pārskatīšanas, un tādēļ tos nebija iespējams ņemt vērā, pārskatot šo ieteikumu 2013. gada oktobrī. Tādēļ saskaņā ar 107.i pantu veiktās procedūras secinājumi atspoguļo vispilnīgāko un jaunāko saistībā ar hidroksietilcieti saturošām zālēm pieejamo datu novērtējumu.

## **2. Detalizēts skaidrojums par atšķirībām no *PRAC* ieteikuma**

Pārskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrita tās vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Taču attiecībā uz diviem IV fāzes randomizētiem klīniskiem pētījumiem, kas pieprasīti, lai iegūtu vairāk pierādījumu par iedarbīgumu un drošumu, lietojot perioperatīvi un pacientiem ar traumām, tostarp par 90 dienu mirstības un nieru mazspējas risku, *CMDh* aicināja reģistrācijas apliecības īpašniekus kopā iesniegt vienotus pētījumu protokolus. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika izteikts stingrs lūgums saņemt zinātnisku konsultāciju no Eiropas Zāļu aģentūras, lai iesniegtu pētījuma protokolus valstu kompetentajām iestādēm sešu mēnešu laikā pēc Eiropas Komisijas lēmuma pieņemšanas. Tādēļ *CMDh* nolēma, ka pirms ieteiktās zinātniskās konsultācijas kopsavilkums nav nepieciešams.

Lai saskaņotu visu dokumentu iesniegšanas datumus, *CMDh* izmainīja zāļu patēriņa pētījuma protokola iesniegšanas termiņu, kas tagad arī ir jāiesniedz sešu mēnešu laikā pēc Eiropas Komisijas lēmuma pieņemšanas.

Ņemot vērā iepriekš minēto un uzskatot, ka zāļu patēriņa pētījuma un divu randomizēto klīnisko pētījumu protokoli ir reģistrācijas apliecības nosacījumi, *CMDh* norādīja, ka šie fakti ir jāatspoguļo riska pārvaldības plānā. Uzņēmumi tika aicināti iesniegt riska pārvaldības plāna galvenos faktus, bet *CMDh* uzskatīja, ka tam jābūt kā nosacījumam. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem sešu mēnešu laikā pēc Eiropas Komisijas lēmuma pieņemšanas Eiropas Savienībā noteiktā formātā jāiesniedz riska pārvaldības plāna galvenie fakti (tostarp zāļu patēriņa pētījuma protokols, randomizēto klīnisko pētījumu protokoli), un šo prasību iekļāva IV pielikumā.

*CMDh* uzskatīja, ka vienas nedēļas laikā pēc *CMDh* nostājas formulēšanas saskaņā ar apstiprināto komunikācijas plānu to valstu, kurās tirgo hidroksietilcieti saturošas zāles, kompetentām iestādēm ir jāiesniedz vēstule veselības aprūpes speciālistam.

### ***CMDh* nostāja**

Ņemot vērā *PRAC* 2013. gada 10. oktobra ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu un reģistrācijas apliecības īpašnieku 2013. gada 21. oktobrī mutiski sniegtos skaidrojumus, *CMDh* vienojās par hidroksietilcieti saturošo infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām, attiecīgos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot III pielikumā, bet nosacījumus – IV pielikumā.