

Príloha II

**Vedecké závery a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov
v odporúčaní výboru PRAC koordináčnou skupinou CMDh**

Vedecké závery

Na základe preskúmania rizika poškodenia obličiek a mortality súvisiacich s infúznymi roztokmi s obsahom hydroxyetylškrobu (HES) pri podávaní pacientom so sepsou alebo s kritickým ochorením Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) odporučil v roku 2013 opatrenia na minimalizovanie rizík, ako sú obmedzenia používania týchto liekov. Výbor PRAC takisto odporučil uskutočniť štúdiu o používaní lieku s cieľom vyhodnotiť účinnosť týchto opatrení na minimalizovanie rizík.

Výsledky z dvoch štúdií o používaní lieku, ktoré v roku 2017 predložili dotknutí držiteľia povolenia na uvedenie na trh (MAH), preukázali, že odporúčané obmedzenia používania sa dostatočne nedodržiavajú.

Dňa 17. októbra 2017 Švédsko začalo naliehavý postup Únie podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedeného nedodržiavania odporúčaní uvedených v informáciách o lieku na pomer prínosu a rizika infúzných roztokov s obsahom hydroxyetylškrobu (HES) a aby vydal odporúčanie, či sa povolenia na uvedenie týchto liekov na trh majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 11. januára 2018 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Infúzne roztoky s obsahom hydroxyetylškrobu (HES) obsahujú škrob s rôznymi molekulovými hmotnosťami (najmä 130 kD; 200 kD) a substitučnými pomermi (počet hydroxyetylových skupín na molekulu glukózy). Infúzne roztoky s obsahom HES sú povolené na celom svete na liečbu hypovolémie súvisiacej s rôznymi ochoreniami.

V rokoch 2012 a 2013 výbor PRAC preskúmal prínosy a riziká infúzných roztokov s obsahom HES pri liečbe a profylaxii hypovolémie v rámci konania o postúpenej veci podľa článku 31¹ a článku 107 písm. i)². Dôvodom týchto preskúmaní boli výsledky rozsiahlych randomizovaných klinických štúdií^{3,4,5}, v ktorých sa preukázalo zvýšené riziko mortality u pacientov so sepsou a zvýšené riziko poškodenia obličiek vyžadujúceho dialýzu u kriticky chorých pacientov po liečbe infúznymi roztokmi s obsahom HES.

Výsledkom týchto preskúmaní bolo odporúčanie výboru PRAC, že použitie infúzných roztokov s obsahom HES sa má obmedziť na liečbu hypovolémie zapríčinennej akútnou stratou krvi, ak sa podávanie kryštaloidov v monoterapii považuje za nedostatočné. Výbor PRAC takisto kontraindikoval použitie infúzných roztokov s obsahom HES u pacientov so sepsou alebo u kriticky chorých pacientov. Výbor PRAC okrem toho požadoval, aby sa ako podmienka vydania povolení na uvedenie týchto liekov na trh uskutočnili ďalšie štúdie o používaní týchto liekov pri plánovanej operácii a u pacientov s traumou. Výbor PRAC takisto požadoval, aby sa preskúmalo používanie liekov s cieľom vyhodnotiť účinnosť opatrení na minimalizovanie rizík. Cieľom štúdií o používaní liekov (DUS) bolo vyhodnotiť

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

dodržiavanie obmedzení použitia implementovaných v informáciách o lieku, pokiaľ ide o indikáciu, dávkovanie a kontraindikáciu infúzných roztokov s obsahom HES.

V dňoch 5. júla 2017 a 9. októbra 2017 boli sprístupnené výsledky z dvoch štúdií DUS o účinnosti zavedených opatrení na minimalizovanie rizík. Zahŕňali údaje o používaní liekov z 11 členských štátov EÚ. Tieto údaje vyvolali závažné výhrady, keďže preukázali používanie infúzných roztokov s obsahom HES v populáciách pacientov, pre ktorých sú kontraindikované, ako sú kriticky chorí pacienti alebo pacienti so sepsou^{3,4,5}. Vzhľadom na stanovené riziko závažného poškodenia, ak sa infúzne roztoky s obsahom HES používajú u kriticky chorých pacientov vrátane pacientov so sepsou, spolu s uvedenými novými údajmi Švédsko začalo 17. októbra 2017 naliehavý postup Únie podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES. Vzhľadom na závažný vplyv na verejné zdravie Švédsko zvažovalo pozastavenie povolení uvedených liekov na trh, a preto požiadalo o naliehavé preskúmanie veci na európskej úrovni a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika infúzných roztokov s obsahom HES a vydal odporúčanie, či sa povolenia na uvedenie týchto liekov na trh majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC vzal pri posudzovaní na vedomie celkové dôkazy, ktoré zahŕňajú všetky nové údaje od predchádzajúcich konaní o postúpenej veci vrátane výsledkov štúdií DUS, klinických štúdií, metaanalýz klinických štúdií, skúseností po uvedení na trh, údajov systému Eudravigilance, preskúmania literatúry, odpovedí, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a pri ústnych vysvetleniach, ako aj predloženia zainteresovaných strán a názory, ktoré vyslovili odborníci počas zasadnutia odborníkov *ad hoc*, ako aj charakterizáciu prínosov a rizík, ku ktorým sa dospelo pri predchádzajúcich konaniach o postúpenej veci.

Výbor PRAC vzal takisto na vedomie názory jednotlivých členov výboru PRAC týkajúce sa pomeru prínosu a rizika infúzných roztokov s obsahom HES, ako aj používania týchto liekov na vnútroštátnej úrovni. Tieto názory sú založené na bežných procesoch a príprave preskúmania členmi výboru PRAC. Tieto názory spolu so všetkými podstatnými údajmi a informáciami dôležitými na úplné pochopenie týchto názorov boli buď zdieľané so všetkými zainteresovanými stranami, alebo boli inak sprístupnené v priebehu postupu.

Pokiaľ ide o účinnosť, výbor PRAC usúdil, že k dispozícii nie sú nijaké nové významné informácie súvisiace so schválenou indikáciou. Dôkazy pre túto indikáciu sú celkovo založené na štúdiách, v ktorých sú veľkosť vzorky a trvanie sledovania obmedzené. Takisto sa konštatovalo, že hoci sa preukázal prínos, pokiaľ ide o účinok šetrenia objemu, pričom sú krátkodobé hemodynamické účinky takisto v určitej miere podporené, stále nie je isté, v akej miere sa to premieta do relevantnejších výsledkov pre pacienta. Prínosy v schválenej indikácii sú preto stále iba mierne.

Pokiaľ ide o bezpečnostné údaje týkajúce sa týchto liekov, výbor PRAC preskúmal všetky dostupné dôkazy od posledného konania o postúpenej veci a dospel k záveru, že predchádzajúce závery, že infúzne roztoky s obsahom HES súvisia so zvýšeným rizikom mortality a zlyhania obličiek u pacientov so sepsou alebo s kritickým ochorením, boli potvrdené a že dostupné informácie vrátane nedávno predložených klinických údajov nemia stanovené riziko v týchto populáciách pacientov.

Liečba hypovolémiu by mala nahradiť stratu objemu krvi, aby sa obnovila perfúzia tkanív a okysličenie a aby sa napokon zabránilo poškodeniu obličiek a smrti. Medzi stupňom hypovolémie a rizikom poškodenia obličiek a úmrtia je priama súvislosť. Výraznejšia hypovolémia si vyžaduje väčší objem (dávku) infúzných roztokov s obsahom HES a súvisí takisto s vyšším rizikom poškodenia obličiek a úmrtia. Preto sa očakáva priama korelácia medzi indikáciou na liečbu infúznymi roztokmi s obsahom HES, potrebnou dávkou infúzných roztokov s obsahom HES a rizikom poškodenia obličiek a úmrtia. Takisto je potrebné konštatovať, že konečným prínosom, ktorý sa očakáva v prípade infúzných roztokov s obsahom HES (a liečby hypovolémie vo všeobecnosti), je zníženie mortality a nižší výskyt

zlyhania obličiek. Výhrady primárneho významu týkajúce sa bezpečnosti v tomto konaní o postúpenej veci sú zvýšená mortalita a vyšší výskyt zlyhania obličiek – čo je opak očakávaného prínosu.

Okrem ďalších údajov týkajúcich sa bezpečnosti výbor PRAC preskúmal výsledky z dvoch samostatných štúdií DUS, ktoré sa uskutočnili na posúdenie účinnosti opatrení na minimalizovanie rizík uložených ako výsledok konania o postúpenej veci v roku 2013, a dospel k záveru, že tieto štúdie sú napriek potenciálnemu nedostatku v dôsledku možnej nesprávnej klasifikácie reprezentatívne pre klinické použitie v Európskej únii a že kľúčové výsledky sú spoľahlivé. Z výsledkov vyplýva, že zavedené obmedzenia použitia sa dostatočne nedodržiavajú. Bolo hlásené, že celkové nedodržiavanie odporúčaní uvedených v zmenených informáciách o lieku je vysoké a výbor PRAC vyslovil najmä výhrady, že približne 9 % pacientov vystavených infúznym roztokom s obsahom HES bolo kriticky chorých, približne 5 – 8 % pacientov malo poruchu funkcie obličiek a približne 3 – 4 % pacientov malo sepsu.

Vzhľadom na celkové vystavenie infúznym roztokom s obsahom HES v EÚ, ktoré sa odhaduje na asi 1,5 až 2 milióny pacientov ročne od roku 2014, a hlásený rozsah použitia u pacientov so sepsou z dvoch štúdií DUS odhadnutá úroveň kontinuálneho používania v populáciách, v ktorých sa preukázalo závažné poškodenie, vyvoláva závažné výhrady týkajúce sa verejného zdravia vrátane potenciálne zvýšenej mortality.

Výbor PRAC posúdil aj ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík s cieľom dostatočne minimalizovať toto vystavenie vrátane zmien v informáciách o lieku, priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi, vzdelávacích materiálov, upozornenia týkajúceho sa primárneho obalu liekov, prihlasovania do formulára lieku a predpisového listu/zoznamov. Z dostupných dôkazov však vyplýva, že nedodržiavanie odporúčaní predpisujúcimi lekármi nie je spôsobené len nedostatočnou informovanosťou o obmedzeniach, ale v niektorých prípadoch je spôsobené aj zámernou voľbou, a preto ďalšia komunikácia a vzdelávanie pravdepodobne nebudú dostatočne účinné na vyriešenie identifikovaných rizík. Formulár lieku/zoznamy by takisto vyvolali otázky týkajúce sa uskutočniteľnosti v naliehavej situácii. Návrhy zmeniť indikácie a kontraindikácie sa nepovažovali za dostatočné na to, aby významne ovplyvnili správanie predpisujúcich lekárov. Výbor PRAC takisto konštatoval, že zo súčasných klinických skúseností vyplýva, že je ťažké striktno oddeliť populácie pacientov, v ktorých sa v randomizovaných klinických skúšaníach preukázalo závažné poškodenie, od populácií, na ktoré je schválená indikácia zameraná. Pacienti v schválenej indikácii môžu kriticky ochorieť alebo dostať sepsu krátko po podaní infúzných roztokov s obsahom HES a títo pacienti nemôžu byť identifikovaní prospektívne. To komplikuje účinné minimalizovanie rizík u týchto pacientov.

Výbor PRAC dospel k záveru, že žiadne ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík s cieľom zaisťiť bezpečné a účinné používanie infúzných roztokov s obsahom HES by neboli účinné ani uskutočniteľné v určenom časovom rámci, ak bude lieku naďalej vystavený veľký počet pacientov s vysokým rizikom.

Výbor PRAC takisto konzultoval so skupinou odborníkov *ad hoc* a starostlivo posúdil názory vyslovené počas zasadnutia, ktoré sa konalo 18. decembra 2017. Výbor PRAC starostlivo zvažil názor väčšiny odborníkov na zasadnutí, že HES sa používa v klinickej praxi. Výbor PRAC vzal takisto na vedomie názor odborníka v súvislosti so zdieľanými klinickými skúsenosťami, pokiaľ ide o riešenie prípadov v členskom štáte EÚ, v ktorom sa infúzne roztoky s obsahom HES málo používajú a v ktorom nevznikla potreba nového lieku.

To odzrkadľuje dlhodobé nezhody medzi zdravotníckymi pracovníkmi, ako aj rôzne odpovede zainteresovaných strán prijaté v rámci súčasného preskúmania.

Vzhľadom na nezhody medzi odborníkmi v niektorých dôležitých otázkach a vzhľadom na názor členov výboru PRAC na vnútroštátnu situáciu, pokiaľ ide o klinické použitie týchto liekov, ako aj predloženia zainteresovaných strán, výbor PRAC neusúdil, že klinické využitie týchto liekov prevýši riziko mortality

a zlyhania obličiek v skupine pacientov s kritickým ochorením alebo so sepsou, ktorí budú naďalej vystavení infúznym roztokom s obsahom HES.

Keďže závažnosť otázok bezpečnosti a počet pacientov, ktorí sú vystavení týmto rizikám v neprítomnosti účinných opatrení na minimalizovanie rizík, by mohli mať závažné dôsledky pre verejné zdravie vrátane potenciálne zvýšenej mortality, výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika infúzných roztokov s obsahom hydroxyetylskróbu už nie je priaznivý, a odporučil pozastavenie povolení na uvedenie na trh.

Výbor PRAC konštatoval, že prebiehajú klinické štúdie uložené po predchádzajúcich konaniach o postúpenej veci (TETHYS a PHOENICS) s cieľom charakterizovať účinnosť a bezpečnosť pri traume a plánovanej operácii, čo v súčasnosti predstavuje cieľovú populáciu, pre ktorú je liek indikovaný.

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC⁶ a väčšinovým rozhodnutím schválila 24. januára 2018 celkové závery výboru PRAC a odôvodnenie odporúčania. Stanovisko bolo následne zaslané Európskej komisii, členským štátom, Islandu a Nórsku, ako aj držiteľom povolenia na uvedenie uvedených liekov na trh spolu s prílohami a dodatkami.

Zmena odporúčania výboru PRAC

Počas procesu rozhodovania niektoré členské štáty EÚ na zasadnutí stáleho Výboru pre lieky na humánne použitie vzniesli nové otázky technickej povahy, ktoré považovali za nedostatočne vyriešené v odporúčaní výboru PRAC a v stanovisku koordinačnej skupiny CMDh. Na základe toho Európska komisia zaslala odporúčanie výboru PRAC a stanovisko koordinačnej skupiny CMDh späť agentúre na ďalšie posúdenie akejkoľvek novej potreby nového lieku, ktorá by mohla vzniknúť pri pozastavení povolení na uvedenie na trh pre lieky, ktorých sa postúpenie veci týka, ako aj realizovateľnosti a pravdepodobnej účinnosti ďalších opatrení na minimalizovanie rizik.

Výbor PRAC diskutoval o dvoch uvedených bodoch na svojom zasadnutí v máji, pričom vzal na vedomie informácie, ktoré predložili členské štáty.

Výbor PRAC posúdil všetky aspekty vyslovené v súvislosti s vplyvom pozastavenia povolenia na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh na potenciálnu potrebu nového lieku na vnútroštátnej úrovni vrátane pripomienok, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústnych vysvetlení, odpovedí členských štátov a názorov ďalších zainteresovaných strán.

Pokiaľ ide o vplyv na pozastavenie povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh, pätnásť členských štátov EÚ a Nórsko uviedli, že v prípade pozastavenia povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh sa neočakáva nijaká potreba nového lieku.

Výbor PRAC starostlivo posúdil všetky informácie predložené v súvislosti s potenciálnou potrebou nového lieku na vnútroštátnej úrovni, ak by boli povolenia na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh pozastavené. Osem členských štátov EÚ uviedlo, že pozastavenie povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh bude mať vplyv na vnútroštátnu klinickú prax, pretože infúzne roztoky s obsahom HES v súčasnosti spĺňajú potrebu lieku v týchto krajinách. Výbor PRAC usúdil, že napriek argumentom niektorých členských štátov nie je stanovená potenciálna potreba nového lieku. Väčšina argumentov sa týka používania infúzných roztokov s obsahom HES mimo podmienok uvedených v povolení na uvedenie na trh alebo nárokovaných prínosov, ktoré nie sú klinicky významné alebo podporené presvedčivými údajmi.

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

Výbor PRAC dospel k záveru, že nárokovaná klinická prospešnosť týchto liekov neprevyšuje riziko mortality a zlyhania obličiek pri určitom počte pacientov s kritickým ochorením alebo so sepsou, ktorí sú naďalej vystavení infúznym roztokom s obsahom HES.

Výbor PRAC okrem toho posudzoval aj realizovateľnosť a pravdepodobnú účinnosť opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor PRAC posudzoval ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré by potenciálne mohli dostatočne minimalizovať toto vystavenie vrátane obmedzeného prístupu/distribúcie do nemocníc a lekárom, zmien v informáciách o lieku, priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi, vzdelávacích materiálov, ktoré majú byť distribuované v spolupráci s určitými učenými spoločnosťami, upozornenia na primárnom obale liekov, formulára lieku a dotazníka týkajúceho sa sledovania. Z dostupných dôkazov však vyplýva, že nedodržovanie odporúčaní predpisujúcimi lekármi nie je spôsobené len nedostatočnou informovanosťou o obmedzeniach, ale v niektorých prípadoch je spôsobené aj zámernou voľbou, a preto ďalšia komunikácia a vzdelávanie pravdepodobne nebudú dostatočne účinné na vyriešenie identifikovaných rizík. Systém distribúcie obmedzený na akreditované nemocnice alebo lekárov by vyvolal závažné výhrady týkajúce sa realizovateľnosti a pravdepodobne by nebol účinný vzhľadom na konkrétny druh distribúcie a používania infúzných roztokov s obsahom HES. Formulár lieku, ktorý sa vypĺňa pred podaním, by takisto vyvolal otázky týkajúce sa realizovateľnosti v naliehavej situácii. Dotazník týkajúci sa sledovania, ktorý sa vypĺňa po podaní, by nebol účinný na minimalizovanie rizika. Návrh zmeniť indikácie a kontraindikácie sa nepovažoval za dostatočný na to, aby ovplyvnil správanie predpisujúcich lekárov a nebol podporený dostatočnými vedeckými dôkazmi.

Preto neboli identifikované žiadne opatrenia na minimalizovanie rizík ani kombinácia opatrení, ktoré by boli dostatočne účinné alebo realizovateľné v určenom časovom rámci, keď bude naďalej vystavený významný počet pacientov s vysokým rizikom závažného poškodenia.

Vzhľadom na uvedené informácie výbor PRAC potvrdil na svojom plenárnom zasadnutí v máji 2018 svoje predchádzajúce vedecké závery, že pomer prínosu a rizika infúzných roztokov s obsahom HES je negatívny a odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie týchto liekov na trh.

Zmenené odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal na vedomie postup podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES pre infúzny roztok s obsahom hydroxyetylškrobu (HES) (pozri prílohu I),
- výbor PRAC preskúmal všetky nové údaje vrátane výsledkov zo štúdií o používaní lieku (DUS), klinických štúdií, metaanalýz klinických štúdií, skúseností po uvedení na trh, údajov systému Eudravigilance, preskúmania literatúry, odpovedí, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústnych vysvetlení, predložení zainteresovaných strán a názorov, ktoré vyslovili odborníci počas zasadnutia odborníkov *ad hoc*. Výbor PRAC preskúmal aj odpovede členských štátov v súvislosti s potenciálnou potrebou nového lieku a návrhy na ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík,
- pokiaľ ide o účinnosť, výbor PRAC usúdil, že k dispozícii nie sú žiadne nové významné informácie týkajúce sa schválenej indikácie. Dôkazy pre túto indikáciu sú celkovo založené na štúdiách, v ktorých sú veľkosť vzorky a trvanie sledovania obmedzené. Takisto sa konštatovalo, že hoci sa preukázal prínos, pokiaľ ide o účinok šetrenia objemu, pričom sú krátkodobé hemodynamické účinky takisto v určitej miere podporené, stále nie je isté, v akej

miere sa to premieta do relevantnejších výsledkov pre pacienta. Prínosy v schválenej indikácii sú preto stále iba mierne,

- pokiaľ ide o dve samostatné štúdie DUS, ktoré sa uskutočnili na posúdenie účinnosti opatrení na minimalizovanie rizík uložených ako výsledok konania o postúpenej veci v roku 2013, výbor PRAC dospel k záveru, že tieto štúdie sú napriek potenciálnym nedostatkom v dôsledku možnej nesprávnej klasifikácie reprezentatívne pre klinické použitie v Európskej únii a že kľúčové výsledky sú spoľahlivé. Z výsledkov vyplýva, že zavedené obmedzenia použitia sa nedodržiavajú. Bolo hlásené, že celkové nedodržiavanie odporúčaní uvedených v zmenených informáciách o lieku je vysoké a výbor PRAC vyslovil najmä výhrady, že približne 9 % pacientov vystavených infúznym roztokom s obsahom HES bolo kriticky chorých, približne 5 – 8 % pacientov malo poruchu funkcie obličiek a približne 3 – 4 % pacientov malo sepsu,
- závery výboru PRAC z predchádzajúcich preskúmaní podľa článku 31 smernice a článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES zahŕňali, že infúzne roztoky s obsahom HES súvisia so zvýšeným rizikom mortality a zlyhaním obličiek u pacientov so sepsou alebo s kritickým ochorením. Výbor PRAC potvrdil, že dostupné informácie vrátane novších predložených klinických údajov nemenia stanovené riziko zvýšenej mortality a zlyhania obličiek súvisiace s používaním infúzných roztokov s obsahom HES u týchto pacientov. Nové predložené údaje nemenia závery predchádzajúceho konania o postúpenej veci z roku 2013, že prínosy infúzných roztokov s obsahom HES neprevyšujú závažné riziká u pacientov so sepsou alebo s kritickým ochorením,
- výbor PRAC takisto konštatoval, že celkové vystavenie infúznym roztokom s obsahom HES v EÚ od roku 2014 sa odhaduje na asi 1,5 až 2 milióny pacientov ročne. Vzhľadom na toto vystavenie a výsledky z dvoch štúdií DUS výbor PRAC dospel k záveru, že odhadnutá úroveň kontinuálneho používania v populáciách, v ktorých sa preukázalo závažné poškodenie, vyvoláva závažné výhrady týkajúce sa verejného zdravia vrátane potenciálne zvýšenej mortality,
- výbor PRAC ďalej uznal, že zo súčasných klinických skúseností vyplýva, že je ťažké striktne oddeliť populácie pacientov, v ktorých sa v randomizovaných klinických skúšaní preukázalo závažné poškodenie, od populácií, na ktoré je schválená indikácia zameraná. Pacienti v schválenej indikácii môžu kriticky ochorieť alebo dostať sepsu krátko po podaní infúzných roztokov s obsahom HES a títo pacienti nemôžu byť identifikovaní prospektívne. To komplikuje účinné minimalizovanie rizík u týchto pacientov,
- výbor PRAC okrem toho posúdil možnosti opatrení na ďalšie zmiernenie týchto rizík vrátane zmien v informáciách o lieku, priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi, vzdelávacích materiálov, upozornenia týkajúceho sa primárneho obalu liekov, prihlasovania do formulára lieku, predpisového listu/zoznamov, obmedzeného prístupu a systému distribúcie do akreditovaných nemocníc/lekárov. Z dostupných dôkazov však vyplýva, že nedodržiavanie odporúčaní predpisujúcimi lekármi nie je spôsobené len nedostatočnou informovanosťou o obmedzeniach, a preto ďalšia komunikácia a vzdelávanie pravdepodobne nebudú dostatočne účinné. Formulár lieku/zoznamy by v naliehavých situáciách takisto spôsobili problémy týkajúce sa realizovateľnosti a zavedenie programu obmedzeného prístupu/distribúcie by pravdepodobne nebolo realizovateľné a dostatočne účinné vo všetkých členských štátoch EÚ, pokiaľ ide o konkrétny druh distribúcie a používania infúzných roztokov s obsahom HES a niektorých obmedzení na vnútroštátnej úrovni. Výbor PRAC dospel k záveru, že nemožno identifikovať žiadne ďalšie opatrenie ani kombináciu opatrení na minimalizovanie rizík s cieľom dostatočne zaistiť bezpečné a účinné používanie infúzných roztokov s obsahom HES.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že podľa článku 116 smernice 2001/83/ES riziká súvisiace s používaním HES prevyšujú ich prínosy, a preto pomer prínosu a rizika infúzných roztokov s obsahom HES už nie je priaznivý.

Výbor PRAC preto odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I.

Na zrušenie pozastavenia držiteľa povolenia na uvedenie na trh predložia spoľahlivé a presvedčivé dôkazy o priaznivom pomere prínosu a rizika v definovanej populácii, ako aj uskutočniteľné a účinné opatrenia na primerané minimalizovanie vystavenia pacientov so zvýšeným rizikom závažného poškodenia.

Zmenené stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala zmenené odporúčanie výboru PRAC⁷ a nesúhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie zmenené odporúčanie výboru PRAC pozastaviť povolenia na uvedenie infúzných roztokov na trh prijaté na plenárnom zasadnutí výboru PRAC v máji.

Koordinačná skupina CMDh vzala takisto na vedomie odpovede na otázky, ktoré vzniesla Európska komisia, a aspekty, ktoré zhromaždil výbor PRAC, ako aj informácie, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh počas ústnych vysvetlení 28. mája 2018 a 25. júna 2018.

- ***Vplyv potenciálneho pozastavenia povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh na klinickú prax***

Preukázal sa prínos infúzných roztokov s obsahom HES, pokiaľ ide o účinok šetrenia objemu, pričom sú krátkodobé hemodynamické účinky takisto v určitej miere podporené, hoci stále nie je isté, v akej miere sa to premieta do relevantnejších výsledkov pre pacienta.

Pozitívny pomer prínosu a rizika bol stanovený pri plánovanej operácii a u pacientov s traumou. Výsledkom postúpenia veci v roku 2013 bolo, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh majú uskutočniť štúdie po uvedení na trh v týchto klinických podmienkach, čo je podmienkou vydania povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh. Na základe týchto štúdií, ako aj prebiehajúcich dobrovoľných klinických štúdií (napr. štúdia FLASH), sa bude lepšie charakterizovať profil účinnosti a bezpečnosti pri plánovanej operácii a u pacientov s traumou. Koordinácia skupina CMDh zdôraznila dôležitosť čo najskoršieho získania významných výsledkov z týchto štúdií. Koordinácia skupina CMDh vzala na vedomie závery výboru PRAC, že neboli predložené žiadne nové bezpečnostné údaje, na základe ktorých by sa zmenili závery o bezpečnostnom profile stanovenom pri predchádzajúcich konaniach o postúpenej veci pre infúzne roztoky s obsahom HES.

Koordinačná skupina CMDh takisto vzala na vedomie, že charakteristiky liečby v niektorých klinických štúdiách posudzovaných v minulosti, ako je sila, dávka alebo dĺžka liečby, sa môžu líšiť od súčasnej praxe.

Koordinačná skupina CMDh okrem toho vzala na vedomie rozdielne stanoviská učených spoločností v EÚ. Európska spoločnosť anesteziológie a niektoré vnútroštátne učené spoločnosti uviedli, že infúzne roztoky s obsahom HES hrajú úlohu v terapeutických možnostiach liečby hypovolemického šoku

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

u pacientov, ktorých nemožno stabilizovať kryštaloidmi podávanými v monoterapii. Škandinávská spoločnosť anesteziológie a intenzívnej medicíny (SSAI) a päť škandinávskych učených spoločností však podporili pozastavenie povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh.

Tieto názory často odzrkadľovali súčasnú vnútroštatnu lekársku prax a diskusiu v lekárskej komunite.

Koordinačná skupina CMDh uznala komplexnosť liečby pacienta trpiaceho hypovolémiou spôsobenou akútnou stratou krvi a skutočnosť, že títo pacienti sa musia hodnotiť individuálne. Takisto sa vzalo na vedomie, že infúzne roztoky s obsahom HES sa používajú na liečbu život ohrozujúcich ochorení.

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie všetky nové aspekty dostupné od vydania predchádzajúceho stanoviska koordinačnej skupiny CMDh. Koordinačná skupina CMDh vzala konkrétne na vedomie výsledky konzultácie členských štátov, na základe ktorých by pozastavenie povolenia na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh ovplyvnilo klinickú prax, ak sa HES uvádzajú ako primeraná terapeutická možnosť.

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie, že osem členských štátov EÚ vyslovilo výhrady týkajúce sa potreby nového lieku vznikutej v prípade pozastavenia povolenia na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh. Hoci sa niektoré výhrady týkali používania týchto liekov v klinických situáciách, ktoré nie sú uvedené v podmienkach povolenia na uvedenie na trh, koordinačná skupina CMDh uznala výhrady týkajúce sa potreby nového lieku v súvislosti s povoleným použitím, a preto sa musí vziať na vedomie aj v prípade, že by mohlo byť zriedkavé.

- ***Návrhy na ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík a farmakovigilančné činnosti***

Koordinačná skupina CMDh diskutovala o tom, či budú opatrenia na zmiernenie rizík súvisiacich s infúznymi roztokmi s obsahom HES, najmä vrátane rizika zvýšenej mortality a zlyhania obličiek u kriticky chorých pacientov a pacientov so sepsou, účinné a realizovateľné vzhľadom na nové aspekty, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh a členské štáty. Koordinačná skupina CMDh vzala do úvahy najmä ďalšie informácie od držiteľov povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa navrhnutého programu riadeného prístupu.

Koordinačná skupina CMDh dospela k názoru, že ďalšie navrhnuté opatrenia, ktoré sú opísané ďalej, budú realizovateľné a účinné na dostatočné minimalizovanie rizík na základe zvýšenia informovanosti zdravotníckych pracovníkov, ako aj zabezpečenia, že prístup k infúznym roztokom s obsahom HES bude vyhradený pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí absolvovali primerané školenie.

1. V informáciách o lieku budú zavedené zmeny.

Výsledky štúdií DUS preukázali, že približne 9 % pacientov vystavených infúznym roztokom s obsahom HES bolo kriticky chorých, približne 5 – 8 % pacientov malo poruchu funkcie obličiek a približne 3 – 4 % pacientov malo sepsu. V nových upozorneniach sa navrhuje výslovne uviesť okrem „sepsa“ a „kriticky chorí pacienti“ aj „porucha funkcie obličiek“; tým by sa ešte viac zdôraznila táto špecifická skupina kriticky chorých pacientov.

1. Pridanie nasledujúceho upozornenia na vonkajšom obale a vnútornom obale: „Nepoužívajte pri sepe, poruche funkcie obličiek ani u kriticky chorých pacientov. Pozri všetky kontraindikácie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.“

Koordinačná skupina CMDh uznala, že predpisujúci lekári nebudú roztok často podávať, a preto neuvidia tento štítok s upozornením. Toto opatrenie sa však má považovať za súčasť kompletného programu opatrení na minimalizovanie rizík. Preto:

- toto opatrenie bude slúžiť ako pripomenka v čase podania, čo je dôležité v naliehavých situáciách, doplní iné opatrenia, ako je školenie zdravotníckych pracovníkov,
- umožní zamerať sa na zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú liek podávať a ktorí majú dôležitú úlohu pri zabezpečovaní dodržiavania primeraného používania infúzných roztokov s obsahom HES,
- stála prítomnosť tohto upozornenia na obale takisto prispeje k dlhodobej informovanosti zdravotníckych pracovníkov,
- pomocou odkazu na časť 4.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku sa zabráni podceneniu dôležitosti ďalších kontraindikácií a zabezpečí sa ich nepretržité dodržiavanie.

Pokiaľ ide o čitateľnosť, upozornenie má byť výrazne zdôraznené (napr. veľkým písmom, tučným písmom alebo pomocou farieb). Upozornenie a jeho vizuálne detaily sa majú podrobiť používateľskému testu v súlade s „Usmernením pre čitateľnosť označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa na liekoch na humánne použitie“ a má byť predložený do jedného mesiaca po rozhodnutí Komisie.

2. Pridanie dôrazného upozornenia v hornej časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa.

Na rýchle upútanie pozornosti príjemcov informácií o lieku v opísaných klinických situáciách má byť v hornej časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa uvedené upozornenie nepoužívať infúzne roztoky s obsahom HES u pacientov so sepsou, zlyhaním obličiek a u kriticky chorých pacientov.

2. Program riadeného prístupu

Cieľom takéhoto programu je zabezpečiť podávanie infúzných roztokov s obsahom HES len v nemocniciach/centrách, v ktorých absolvovali zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú liek predpisovať alebo podávať (ďalej len „príslušní zdravotnícki pracovníci“), primerané školenie o správnom používaní infúzných roztokov s obsahom HES bez ohľadu na oddelenie/oddelenia, v ktorom/ktorých pracujú.

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie výhrady, ktoré vzniesol výbor PRAC v súvislosti s niektorými modelmi programu riadeného prístupu pre infúzne roztoky s obsahom HES, najmä pokiaľ ide realizovateľnosť vzhľadom na ťažkosti s definovaním príslušných predpisujúcich lekárov/oddelení/nemocníc a ich účinnosť.

Koordinačná skupina CMDh ďalej diskutovala prostredníctvom svojich zástupcov príslušných vnútroštátnych orgánov o vnútroštátnych špecifickostiach zdravotníckych systémov a dospela k názoru, že navrhnutý program riadeného prístupu je pravdepodobne realizovateľný z týchto dôvodov:

- hoci pacientov vhodných na liečbu infúznymi roztokmi s obsahom HES nemožno obmedziť na konkrétne nemocnice alebo nemocničné oddelenia, je možné identifikovať v nemocnici/centre príslušných zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú predpisovať/podávať infúzne roztoky s obsahom HES,
- naliehavé situácie, v ktorých sa lieky používajú, nebránia zavedeniu programu riadeného prístupu založeného na primeranom vyškolení príslušných zdravotníckych pracovníkov, keďže

vzdelávací program možno zorganizovať a realizovať dostatočne v predstihu pred použitím liekov,

- hoci sa uznávajú ťažkosti súvisiace s kontinuálnym školením, centralizácia takéhoto organizovania a monitorovania držiteľom povolenia na uvedenie na trh vyrieši vzniknuté problémy.

Koordinačná skupina CMDh preto dospela k názoru, že každý držiteľ povolenia na uvedenie na trh má byť zodpovedný za zavedenie programu riadeného prístupu a za jeho dohľad nasledovne:

- držiteľ povolenia na uvedenie na trh má vytvoriť školiace materiály pre príslušných zdravotníckych pracovníkov, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať/podávať infúzne roztoky s obsahom HES a s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi schváli presný obsah a formu týchto materiálov,
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh má pravidelne školiť príslušných zdravotníckych pracovníkov o správnom používaní infúzných roztokov s obsahom HES podľa dohody s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má takisto zabezpečiť, aby títo zdravotnícki pracovníci dostali:
 - súhrn charakteristických vlastností lieku,
 - školiace materiály,
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa má postarať o akreditáciu nemocníc/centier, čím sa zabezpečí, že všetci príslušní zdravotnícki pracovníci, ktorí budú predpisovať/podávať infúzne roztoky s obsahom HES, budú primerane vyškolení. Zahŕňa to záznamy o školeniach a akreditáciu,
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh má zabezpečiť, aby sa infúzne roztoky s obsahom HES podávali len v akreditovaných nemocniciach/centrách.

Uvedené školiace materiály majú byť založené na týchto kľúčových prvkoch:

- riziká súvisiace s používaním infúzných roztokov HES mimo podmienok uvedených v povolení na uvedenie na trh,
- pripomenka indikácie, dávky, trvania liečby a kontraindikácií a potreba dodržiavať odporúčania uvedené v informáciách o lieku,
- ďalšie nové opatrenia na minimalizovanie rizík,
- výsledky zo štúdií DUS.

Školiace materiály majú byť založené na interaktívnych vzdelávacích nástrojoch na zabezpečenie aktívneho zapojenia zdravotníckych pracovníkov.

Školiace materiály majú byť distribuované všetkým príslušným zdravotníckym pracovníkom, ktorí budú predpisovať/podávať infúzne roztoky s obsahom HES (napr. anesteziológom, lekárom intenzívnej starostlivosti, zdravotným sestram...).

Na optimalizáciu pochopenia primeraných podmienok používania infúzných roztokov s obsahom HES zdravotníckymi pracovníkmi a ich dodržiavania sa majú do vývoja a distribúcie takýchto školiacich materiálov zapojiť učené spoločnosti.

Finálne školiace materiály vrátane komunikačných prostriedkov a spôsobov distribúcie majú byť schválené spolu s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi.

Koordináčna skupina CMDh na záver povzbudila k začleneniu uvedených činností súvisiacich so školením do kontinuálneho lekárskeho vzdelávania na vnútroštátnej úrovni.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti, hoci sa vzali na vedomie výhrady výboru PRAC týkajúce sa očakávanej účinnosti tohto opatrenia, najmä pokiaľ ide o nedodržovanie odporúčaní predpisujúcimi lekármi nielen v dôsledku nedostatočnej informovanosti, koordináčna skupina CMDh usúdila, že:

- predpoklad, že nedodržovanie odporúčaní je spôsobené nielen nedostatočnou informovanosťou, nepodporujú dostatočné dôkazy a nemusia predstavovať významný podiel populácie predpisujúcich lekárov,
- tento program riadeného prístupu je hlavným opatrením na zabezpečenie dodržiavania odporúčaní uvedených v povolení na uvedenie na trh zdravotníckymi pracovníkmi na základe zvýšenia informovanosti príslušných zdravotníckych pracovníkov o rizikách súvisiacich s používaním infúzných roztokov s obsahom HES, ako aj na zabezpečenie, že absolvujú primerané školenie pred použitím infúzných roztokov s obsahom HES. Očakáva sa, že zapojenie učných spoločností bude mať dôležitú úlohu pri smerovaní obsahu školenia. Účinnosť tohto opatrenia sa má posudzovať v kombinácii s ďalšími opatreniami,
- toto opatrenie zabezpečí dlhodobú účinnosť prostredníctvom pripomienok zaslaných vyškoleným zdravotníckym pracovníkom a školenia nových zdravotníckych pracovníkov. Frekvencia školení/pripomienok sa má prediskutovať na vnútroštátnej úrovni, pričom je potrebné zohľadniť osobitosti každého vnútroštátneho zdravotníckeho systému,
- vzhľadom na závažnosť rizík súvisiacich s používaním infúzných roztokov s obsahom HES mimo odporúčaní uvedených v povolení na uvedenie na trh považovala koordináčna skupina CMDh toto opatrenie za úmerné.

Koordináčna skupina CMDh dospela na záver k stanovisku, že program riadeného prístupu je realizovateľný a pravdepodobne bude účinný na minimalizovanie rizika v kombinácii s ďalšími opatreniami na minimalizovanie rizík.

Tento program riadeného prístupu má byť opísaný v pláne riadenia rizík, ktorý bude predložený príslušným vnútroštátnym orgánom na posúdenie do troch mesiacov po rozhodnutí Komisie.

Podrobnosti programu riadeného prístupu, spôsoby jeho implementácie a finálne školiace materiály vrátane komunikačných prostriedkov a spôsobov distribúcie majú byť schválené spolu s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi.

Na základe posúdenia osobitostí vnútroštátnych systémov a potreby schválenia podrobností zavedenia riadeného prístupu a času potrebného na primerané vyškolenie všetkých zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú používať lieky obsahujúce HES, a na akreditáciu nemocníc/centier spolu s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi koordináčna skupina CMDh požiadala o účinné zavedenie programu riadeného prístupu najneskôr deväť mesiacov po rozhodnutí Komisie.

3. Opatrenia týkajúce sa komunikácie

Keďže koordináčna skupina CMDh uznáva potrebu zvýšeného dodržiavania indikácie a kontraindikácií, dospela k názoru, že na tento účel bude účinná cielená komunikácia prostredníctvom DHPC.

Koordináčna skupina CMDh vzala na vedomie výsledky štúdií DUS, čím boli dodržané niektoré kľúčové obmedzenia použitia odporúčané na základe postúpenia veci v roku 2013 (t. j. maximálna denná dávka a trvanie liečby). Okrem toho sa vo väčšine členských štátov EÚ zaznamenal významný pokles

používania infúzných roztokov s obsahom HES. Z toho vyplýva, že predchádzajúce opatrenia týkajúce sa komunikácie boli do určitej miery účinné, hoci neboli dostatočné na zabezpečenie úplného dodržiavania odporúčaní. Preto sa usúdilo, že DHPC s cielenejším obsahom a so zapojením učných spoločností do distribúcie tohto DHPC pravdepodobne posilní účinnosť tohto opatrenia.

Koordinačná skupina CMDh okrem toho uznala výhradu výboru PRAC, že nedodržiavanie odporúčaní nie je spôsobené len nedostatočnou informovanosťou predpisujúcich lekárov o obmedzeniach uložených na infúzne roztoky s obsahom HES. Koordinácia skupina CMDh však usúdila, že tento predpoklad nie je podporený dostatočnými dôkazmi a nemusí predstavovať významný podiel populácie predpisujúcich lekárov a že učné spoločnosti budú mať v každom prípade dôležitú úlohu pri smerovaní obsahu DHPC.

Koordinačná skupina CMDh preto prijala DHPC s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov o výsledkoch štúdií DUS, podmienkach povolenia na uvedenie na trh a rizikách súvisiacich s používaním infúzných roztokov s obsahom HES mimo týchto podmienok, ako aj ďalšie nové opatrenia na minimalizovanie rizík. Koordinácia skupina CMDh takisto schválila plán komunikácie na rozšírenie tohto DHPC.

Koordinačná skupina CMDh dospela k záveru, že opísané opatrenia na minimalizáciu rizík budú realizovateľné a účinné a budú mať synergický účinok, pretože umožnia sústrediť sa na konkrétnych zdravotníckych pracovníkov vo všetkých krokoch predpisovania a podávania infúzných roztokov s obsahom HES.

4. Štúdia o používaní lieku (DUS)

Koordinačná skupina CMDh okrem toho dospela k názoru, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh majú uskutočniť štúdiu o používaní lieku s cieľom posúdiť účinnosť nových odporúčaných opatrení. Uskutočnenie tejto štúdie bude podmienkou vydania povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh.

Protokol štúdie DUS, ktorý predložia držiteľ povolenia na uvedenie na trh, má zahŕňať jasné ciele so zameraním na rozhodnutia týkajúce sa predpisovania, najmä pokiaľ ide o dodržiavanie indikácií a kontraindikácií. Protokoly majú zahŕňať reprezentatívnu vzorku členských štátov EÚ. Majú takisto umožniť primeraný opis vnútroštátnych kontextov s cieľom zaručiť primeranú analýzu a extrapoláciu výsledku a odôvodniť potenciálne zmeny (t. j. úspešná/neúspešná distribúcia komunikácií o bezpečnosti, dodržiavanie programu riadeného prístupu, kvalitatívna spätná väzba od predpisujúcich lekárov atď.). V prípade tohto protokolu by mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh vziať do úvahy skúsenosti získané z predchádzajúcej uskutočnenej štúdie DUS. Protokol má takisto zahŕňať meranie primárnych výsledkov vo východiskovom bode. Primárne výsledky majú byť spoločné pre všetky skúmané členské štáty EÚ.

Protokol štúdie DUS má byť predložený na posúdenie výboru PRAC do troch mesiacov po rozhodnutí Komisie.

Pokrok prebiehajúcej štúdie DUS má byť zaznamenaný v nadchádzajúcej správe PSUR. Záverečná správa o štúdiu DUS má byť predložená do 24 mesiacov po rozhodnutí Komisie.

Odôvodnenie rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC

Kedže:

- koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie zmenené odporúčanie výboru PRAC, ako aj všetky nové aspekty, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh a členské štáty, pokiaľ ide o potenciálnu potrebu nového lieku, realizovateľnosť a pravdepodobnú účinnosť ďalších opatrení na minimalizovanie rizík dostupných od vydania predchádzajúceho stanoviska koordinačnej skupiny CMDh prijatého v januári 2018,
- koordinačná skupina CMDh vzala konkrétne na vedomie výsledky konzultácie členských štátov, na základe ktorých by pozastavenie povolenia na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh malo vplyv na klinickú prax a výhrady vznesené týmito členskými štátmi EÚ v súvislosti s potenciálnou potrebou nového lieku,
- koordinačná skupina CMDh prostredníctvom svojich zástupcov členských štátov takisto posúdila realizovateľnosť niektorých ďalších opatrení na minimalizovanie rizík na vnútroštátnej úrovni, v prípade ktorých výbor PRAC vzniesol otázky týkajúce sa realizovateľnosti. Vzhľadom na prehľad, ktorý má koordinačná skupina CMDh o vnútroštátnych zdravotníckych systémoch, súhlasila s tým, že nasledujúce ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík sú realizovateľné a pravdepodobne budú účinné na minimalizovanie rizika súvisiaceho s používaním infúzných roztokov s obsahom HES v kontraindikovaných populáciách: uvedenie zdôrazneného upozornenia v súhrne charakteristických vlastností lieku, písomnej informácii pre používateľa, na primárnom a sekundárnom obale, distribúcia cielej DHPC a zavedenie programu riadeného prístupu,
- koordinačná skupina CMDh takisto vzala na vedomie, že účinnosť týchto ďalších opatrení na minimalizovanie rizík sa musí posúdiť na základe štúdie o používaní lieku.

Koordinačná skupina CMDh preto dospela k názoru, že pomer prínosu a rizika infúzných roztokov s obsahom HES ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a podmienkami na vydanie povolenia na uvedenie na trh. Koordinačná skupina CMDh dospela takisto k záveru, že cyklus každoročných správ PSUR má ostať nezmenený a má umožniť pravidelné preskúmanie pomeru prínosu a rizika týchto liekov a vplyvu akýchkoľvek údajov, ktoré budú vygenerované.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie infúzných roztokov s obsahom HES na trh.