

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas (CMDh) detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC ieteikuma

Zinātniskie secinājumi

2013. gadā pēc nieru bojājumu un mirstības riska saistībā ar hidroksietilcietes (HEC) infūziju šķīdumiem, ja tos ievada pacientiem ar sepsi vai kritiski slimiem pacientiem, pārskatīšanas Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) ieteica tādus riska mazināšanas pasākumus kā šo zāļu lietošanas ierobežojumi. *PRAC* arī ieteica veikt zāļu patēriņa pētījumu, lai izvērtētu šo riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.

Attiecīgo reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) 2017. gadā iesniegto divu zāļu patēriņa pētījumu rezultātos tika uzrādīts, ka ieteiktie lietošanas ierobežojumi netiek pietiekami stingri ievēroti.

2017. gada 17. oktobrī Zviedrija ierosināja steidzamu Eiropas Savienības procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu un pieprasīja *PRAC* izvērtēt ietekmi, ko iepriekš minētā zāļu apraksta satura neievērošana rada uz hidroksietilcietes (HEC) infūziju šķīdumu ieguvumu un risku attiecību, un sniegt ieteikumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

PRAC 2018. gada 11. janvārī pieņēma ieteikumu, kuru *CMDh* pēc tam izvērtēja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Hidroksietilcietes (HEC) infūziju šķīdumi satur cieti ar atšķirīgām molekulmasām (galvenokārt 130 kD un 200 kD) un ar atšķirīgiem aizvietošanas koeficientiem (hidroksietilgrupu skaitu uz vienu glikozes molekulu). HEC infūziju šķīdumi ir reģistrēti visā pasaulē ar dažādām slimībām saistītas hipovolēmijas ārstēšanai.

PRAC 2012. un 2013. gadā saskaņā ar 31. pantā¹ un 107. panta i punktā² noteiktajām pārvērtēšanas procedūrām izvērtēja HEC infūziju šķīdumu ieguvumus un riskus hipovolēmijas ārstēšanā un profilaksē. Šīs procedūras tika uzsāktas, reaģējot uz rezultātiem no lieliem randomizētiem klīniskajiem pētījumiem^{3,4,5}, kuros konstatēja, ka pēc ārstēšanas ar HEC infūziju šķīdumiem pacientiem ar sepsi bija paaugstināts mirstības risks un kritiski slimiem pacientiem bija paaugstināts nieru bojājumu risks, kuru dēļ bija nepieciešama dialīze.

Pēc izvērtēšanas *PRAC* ieteica, ka HEC infūziju šķīdumi ir jālieto tikai ar akūtu asins zudumu saistītas hipovolēmijas ārstēšanā, kad ārstēšanu tikai ar kristaloīdiem uzskata par nepietiekamu. *PRAC* arī noteica, ka HEC infūziju šķīdumu lietošana ir kontrindicējama pacientiem ar sepsi vai kritiski slimiem pacientiem. Turklāt kā nosacījumu šo zāļu reģistrācijas apliecībām *PRAC* pieprasīja veikt papildu pētījumus par šo zāļu lietošanu plānveida ķirurģisko operāciju gadījumā un pacientiem ar traumām. *PRAC* arī pieprasīja izpētīt zāļu patēriņu, lai izvērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. Zāļu patēriņa pētījumu (ZPP) mērķis bija novērtēt to, kā ievēro lietošanas ierobežojumus, kas zāļu aprakstā noteikti attiecībā uz HEC infūziju šķīdumu indikācijām, devām un kontrindikācijām.

Rezultāti par ieviesto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti no diviem ZPP bija pieejami 2017. gada 5. jūlijā un 2017. gada 9. oktobrī. Tajos ir iekļauti zāļu patēriņa dati no 11 ES dalībvalstīm. Šie dati rada nopietnas bažas, jo tie liecina, ka HEC infūziju šķīdumi tiek lietoti pacientu populācijās, kam tie ir

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*

kontrindicēti, piemēram, kritiski slimiem pacientiem vai pacientiem ar sepsi^{3,4,5}. Ņemot vērā labi zināmo nopietna kaitējuma risku, ko rada HEC infūziju šķīdumu lietošana kritiski slimiem pacientiem, tostarp pacientiem ar sepsi, kā arī iepriekš minētos nesen pieejamos datus, Zviedrija 2017. gada 17. oktobrī ierosināja steidzamu Eiropas Savienības procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu. Saistībā ar nopietno ietekmi uz sabiedrības veselību Zviedrija apsvēra minēto zāļu reģistrācijas apliecību apturēšanu, tāpēc pieprasīja šo jautājumu steidzami izskatīt Eiropas līmenī un lūdza PRAC izvērtēt minēto bažu ietekmi uz HEC infūziju šķīdumu ieguvumu un riska attiecību, kā arī sniegt ieteikumu, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

Novērtēšanā PRAC izskatīja visu pierādījumu kopumu, kurā ietverti visi no jauna pieejamie dati, kas tika iegūti kopš iepriekšējām pārvērtēšanas procedūrām, tostarp rezultātus no ZPP, klīniskajiem pētījumiem un klīnisko pētījumu metaanalīzēm, pēcreģistrācijas pieredzi, *Eudravigilance* datus, literatūras pārskatu, reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) sniegtās rakstveida atbildes un mutvārdu paskaidrojumus, kā arī ieinteresēto personu iesniegtos datus un *ad-hoc* ekspertu sanāksmēs paustos ekspertu viedokļus, ņemot vērā arī iepriekšējo pārvērtēšanas procedūru secinājumus par ieguvumu un riska raksturojumu.

PRAC ņēma vērā arī atsevišķu PRAC dalībnieku viedokļus par HEC infūziju šķīdumu ieguvumu un riska attiecību, kā arī par šo zāļu lietošanu nacionālā līmenī. Šie viedokļi ir balstīti uz PRAC dalībnieku parasto pārskatīšanas procesu un sagatavošanās darbu. Šādi viedokļi līdztekus visiem būtiskajiem datiem un informācijai ir ļoti svarīgi, lai pilnībā izprastu viedokļus, par kuriem visas iesaistītās puses ir vienprātis vai kuri citā veidā ir kļuvuši pieejami procedūras gaitā.

PRAC uzskatīja, ka attiecībā uz efektivitāti nav pieejama nekāda nozīmīga jauna informācija par apstiprināto indikāciju. Kopumā pierādījumi par šo indikāciju ir balstīti uz pētījumiem ar ierobežotu parauga lielumu un apsekošanas ilgumu. Tika arī atzīmēts, ka, lai gan ir pierādīts ieguvums asins tilpuma saglabāšanas ziņā un zināmā mērā ir pamatota īslaicīgā hemodinamiskā iedarbība, joprojām nav skaidrs, kādā apmērā tas ietekmē pacientiem būtiskus iznākus. Tāpēc ieguvumi apstiprinātajā indikācijā joprojām ir nelieli.

Saistībā ar šo zāļu drošuma datiem PRAC izskatīja visus pierādījumus, kas ir pieejami kopš iepriekšējām pārvērtēšanas procedūrām, un nolēma apstiprināt iepriekšējos secinājumus, ka HEC infūziju šķīdumi ir saistīti ar paaugstinātu mirstības un nieru mazspējas risku pacientiem ar sepsi vai kritiski slimiem pacientiem un ka pieejamā informācija, tostarp nesen iesniegtie klīniski dati, nemaina šīm pacientu populācijām noteikto risku.

Hipovolēmijas ārstēšanā ir jāaizvieto zaudētais asins tilpums, lai atjaunotu audu perfūziju un apgādi ar skābekli un tādējādi novērstu nieru bojājumus un nāvi. Pastāv tieša saistība starp hipovolēmijas pakāpi un nieru bojājumu un nāves risku. Izteiktākas hipovolēmijas gadījumā ir nepieciešams lielāks HEC infūziju šķīdumu tilpums (deva), un tas ir saistīts arī ar augstāku nieru bojājumu un nāves risku. Līdz ar to ir paredzama tieša korelācija starp HEC infūziju šķīdumu ārstēšanas indikāciju, nepieciešamo HEC infūziju šķīdumu devu un nieru bojājumu un nāves risku. Jānorāda arī, ka galvenais ieguvums, ko sagaida no HEC infūziju šķīdumiem (un hipovolēmijas ārstēšanas kopumā), ir mirstības mazināšana un zemāka nieru mazspējas sastopamība. Primārās bažas par drošumu šajā pārvērtēšanas procedūrā ir paaugstinātā mirstība un augstāka nieru mazspējas sastopamība, kas ir pretrunā ar sagaidāmo ieguvumu.

Līdztekus citiem ar drošumu saistītiem datiem PRAC pārskatīja rezultātus no diviem atsevišķiem ZPP, ko veica, lai novērtētu efektivitāti riska mazināšanas pasākumiem, kurus ieviesa saskaņā ar 2013. gada pārvērtēšanas procedūras iznākumu, un secināja, ka šie pētījumi, neskatoties uz iespējamās nepareizas klasifikācijas radītiem potenciāliem ierobežojumiem, reprezentatīvi atspoguļo zāļu klīnisko lietojumu Eiropas Savienībā un to galvenie rezultāti ir uzticami. Rezultāti liecina, ka ieviestos lietošanas ierobežojumus ievēro nepietiekami. Ziņotais pārskatītā zāļu apraksta

neievērošanas līmenis kopumā ir augsts, un *PRAC* īpaši uztrauca fakts, ka apmēram 9 % no pacientiem, kuri saņēma HEC infūziju šķīdumus, bija kritiski slimi, apmēram 5–8 % pacientu bija nieru darbības traucējumi un apmēram 3–4 % pacientu bija sepse.

Ņemot vērā HEC infūziju šķīdumu aplēsto kopējo lietošanas izplatību ES, kas kopš 2014. gada ir apmēram no 1,5 līdz 2 miljoniem pacientu gadā, un abos ZPP ziņoto zāļu patēriņu pacientiem ar sepsi, aplēstais zāļu turpmākas lietošanas līmenis pacientu populācijās, kurās ir pierādīts nopietns kaitējums no šīm zālēm, rada nopietnas bažas par sabiedrības veselību, tostarp par potenciālu mirstības pieaugumu.

PRAC apsvēra citus papildu riska mazināšanas pasākumus šīs iedarbības pietiekamai mazināšanai, tostarp izmaiņas zāļu aprakstā, tiešus paziņojumus veselības aprūpes speciālistiem, izglītojošus materiālus, brīdinājumu uz zāļu tiešā iepakojuma, pieteikšanās prasību zāļu veidlapas izmantošanai, recepšu lapu/kontrolsarakstus. Taču pieejamie pierādījumi liecina, ka ierobežojumus neievēro ne tikai tāpēc, ka zāļu parakstītāji nebūtu informēti par ierobežojumiem, bet gan dažos gadījumos tos neievēro apzināti, tāpēc ar turpmākiem informatīviem un izglītojošiem pasākumiem, visticamāk, nebūtu iespējama pietiekami efektīva identificēto risku novēršana. Būtu arī problemātiski izmantot zāļu veidlapas/kontrolsarakstus neatliekamās medicīniskās palīdzības apstākļos. Priekšlikumus grozīt indikācijas un kontraindikācijas neuzskatīja par pietiekamiem, lai būtiski ietekmētu zāļu parakstītāju rīcību. *PRAC* arī norādīja, ka pašreizējā klīniskā pieredze liecina, ka ir grūti skaidri nošķirt pacientu populācijas, kurām randomizēti klīniskos pētījumos ir uzrādīts nopietns kaitējums, no populācijām, uz kurām attiecas apstiprinātā indikācija. Pacienti ar apstiprināto indikāciju neilgi pēc HEC infūziju šķīduma saņemšanas var kļūt kritiski slimi vai viņiem var attīstīties sepse, un šādus pacientus nevar iepriekš identificēt. Tas apgrūtina efektīvu riska mazināšanu šiem pacientiem.

PRAC secināja, ka nekādi papildu riska mazināšanas pasākumi, ar kuriem vajadzētu nodrošināt HEC infūziju šķīdumu drošu un efektīvu lietošanu, nebūtu iedarbīgi vai praktiski īstenojami samērīgā laikā, ja nozīmīgu skaitu augsta riska pacientu joprojām pakļautu zāļu iedarbībai.

PRAC arī konsultējās ar *ad-hoc* ekspertu grupu un rūpīgi apsvēra viedokļus, kas izteikti 2017. gada 18. decembrī notikušajā sanāksmē. *PRAC* pienācīgi ņēma vērā sanāksmē pausto ekspertu vairākuma viedokli, ka HEC tiek lietota klīniskā praksē. *PRAC* arī ņēma vērā viena eksperta viedokli par kopīgu klīnisko pieredzi gadījumu risināšanā ES dalībvalstī, kur HEC infūziju šķīdumi tiek lietoti minimāli un nav radusies nekāda medicīniska vajadzība.

Tas atspoguļo ilgstošās pretrunas starp veselības aprūpes speciālistiem un apliecina, ka šajā pārvērtēšanas procedūrā no ieinteresētajām personām tika saņemtas daudzveidīgas atbildes.

Kopumā, ņemot vērā ekspertu atšķirīgos viedokļus dažos svarīgos jautājumos, *PRAC* dalībnieku nostāju par nacionālo situāciju saistībā ar šo zāļu klīnisko lietošanu un ieinteresēto personu iesniegtos datus, *PRAC* neuzskatīja, ka šo zāļu klīniskā lietderība atsvēr mirstības un nieru mazspējas risku daļai pacientu ar kritisku saslimšanu vai sepsi, kuriem tiek turpināta HEC infūziju šķīdumu lietošana.

Tā kā drošuma jautājumi ir nopietni un daļa pacientu tiek pakļauti šo zāļu riskam, lai gan nav efektīvu riska mazināšanas pasākumu, tas var radīt būtiskas sekas uz sabiedrības veselību, tostarp potenciāli paaugstināt mirstību, tāpēc *PRAC* secināja, ka hidroksietilcietes infūziju šķīdumu ieguvumu un riska attiecība vairs nav pozitīva, un ieteica apturēt šo zāļu reģistrācijas apliecības.

PRAC norādīja, ka pašlaik vēl notiek iepriekšējās pārvērtēšanas procedūrās prasītie klīniskie pētījumi (*TETHYS* un *PHOENICS*), lai raksturotu šo zāļu efektivitāti un drošumu pacientiem ar traumām un plānveida operāciju pacientiem, kas tagad ir šo zāļu mērķa populācija.

Izskatot *PRAC* ieteikumu⁶, 2018. gada 24. janvārī *CMDh* ar vairākumu balsu piekrita *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Šī nostāja kopā ar tās pielikumiem un papildinājumiem pēc tam tika nodota Eiropas Komisijai, ES dalībvalstīm, Islandei un Norvēģijai, kā arī iepriekš minēto zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem.

***PRAC* ieteikuma pārskatīšana**

Lēmuma pieņemšanas procesa laikā Cilvēkiem paredzēto zāļu pastāvīgās komitejas sanāksmē dažas ES dalībvalstis izvirzīja jaunus tehniska rakstura jautājumus, kuri to skatījumā nebija pietiekami izskatīti *PRAC* ieteikumā un *CMDh* nostājā. Ņemot šo vērā, Eiropas Komisija nodeva *PRAC* ieteikumu un *CMDh* nostāju atpakaļ Aģentūrai, lai turpmāk apsvērtu jebkādu iespējamo neapmierināto medicīnisko vajadzību, kas varētu rasties no pārvērtēšanā izskatīto zāļu reģistrācijas apliecību apturēšanas, kā arī papildu riska mazināšanas pasākumu problemātiskumu un to iespējamo efektivitāti.

PRAC izskatīja iepriekš minētos divus jautājumus savā maija sanāksmē, ņemot vērā ES dalībvalstu sniegto informāciju.

PRAC ir apsvērusi visus elementus, kas minēti saistībā ar HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību apturēšanas ietekmi uz iespējamo neapmierināto medicīnisko vajadzību nacionālā līmenī, tostarp apsvērusi komentārus, kurus reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza rakstiski un paskaidroja mutiski, atbildes no ES dalībvalstīm un citu ieinteresēto personu viedokļus.

Attiecībā uz HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību apturēšanas ietekmi 15 ES dalībvalstis un Norvēģija norādīja, ka HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību apturēšanas gadījumā nav paredzama neapmierināta medicīniska vajadzība.

PRAC rūpīgi apsvēra visu informāciju, kas sniegta saistībā ar iespējamo neapmierināto medicīnisko vajadzību nacionālā līmenī, ja HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecības aptur. Astoņas ES dalībvalstis norādīja, ka HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību apturēšanai būtu ietekme uz nacionālo klīnisko praksi, jo HEC infūziju šķīdumi šobrīd apmierina medicīnisko vajadzību to teritorijā. *PRAC* apsvēra, ka, neskatoties uz dažu dalībvalstu izteiktajiem argumentiem, nav uzrādīts neapmierinātas medicīniskās vajadzības potenciāls. Vairums argumentu attiecas uz HEC infūziju šķīduma lietošanu tādos gadījumos, kas nav minēti reģistrācijas apliecības noteikumos, vai apgalvotiem ieguvumiem, kas nav klīniski nozīmīgi vai pamatoti ar pārlicinātajiem datiem.

PRAC secināja, ka šīm zālēm pieprasītā klīniskā lietderība neatsver mirstības un nieru bojājumu risku pacientu proporcionālajai daļai ar kritisku slimību vai sepsi, kas tiek arī turpmāk ārstēta ar HEC infūziju šķīdumu.

PRAC arī vēl plašāk apsvēra riska mazināšanas pasākumu problemātiskumu un to iespējamo efektivitāti.

PRAC apsvēra turpmākos riska mazināšanas pasākumus, kas varētu pietiekami mazināt pakļaušanu šo zāļu iedarbībai, tostarp apsvēra ierobežotu piekļuvi zālēm / to izplatīšanu slimnīcām un ārstiem, izmaiņas zāļu aprakstā, tiešus paziņojumus veselības aprūpes speciālistiem, izglītojošu materiālu izplatīšanu sadarbībā ar dažām apzinātām asociācijām, brīdinājuma izvietošanu uz zāļu tiešā iepakojuma, zāļu veidlapas un apsekošanas anketas. Taču pieejamie pierādījumi liecina, ka ierobežojumus neievēro ne tikai tāpēc, ka zāļu parakstītāji nebūtu informēti par ierobežojumiem, bet gan tos neievēro arī apzināti, tāpēc ar turpmākiem informatīviem un izglītojošiem pasākumiem, visticamāk, nebūtu iespējama pietiekami efektīva identificēto risku novēršana. Zāļu ierobežotas izplatīšanas sistēma akreditētām slimnīcām un ārstiem radītu nopietnas realizācijas bažas un,

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

visticamāk, nebūtu efektīva, ņemot vērā HEC infūziju šķīduma izplatīšanas un lietošanas specifisko veidu. Būtu arī problemātiski izmantot zāļu veidlapas, kas jāaizpilda pirms pacienta uzņemšanas, neatliekamās medicīniskās palīdzības apstākļos. Apsekošanas anketa, kas jāaizpilda pēc pacienta uzņemšanas, nebūtu efektīva riska mazināšanai. Tika uzskatīts, ka priekšlikumiem grozīt indikācijas un kontraindikācijas nav pietiekamas ietekmes uz zāļu parakstītāju rīcību, un tie netika pamatoti ar atbilstošiem zinātniskajiem pierādījumiem.

Rezultātā nav noteikti riska mazināšanas pasākumi vai šādu pasākumu kopums, kurus varētu pietiekami efektīvi vai praktiski ieviest saprātīgā laika posmā, kad joprojām ievērojams pacientu skaits ar augstu nopietna kaitējuma risku tiek pakļauts zāļu iedarbībai.

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC savā 2018. gada maija plenārsēdē apstiprināja savus iepriekšējos zinātniskos secinājumus, ka HEC infūziju šķīdumu ieguvumu risks ir negatīvs, un ieteica apturēt šo zāļu reģistrācijas apliecības.

PRAC ieteikuma pārskatītais pamatojums

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu ierosināto procedūru par hidroksietilcietes (HEC) infūziju šķīdumiem (sk. I pielikumu).
- PRAC izvērtēja visus nesen pieejamos datus, tostarp datus no zāļu patēriņa pētījumiem (ZPP), klīniskajiem pētījumiem un klīnisko pētījumu metaanalīzēm, pēcreģistrācijas pieredzi, *Eudravigilance* datus, zinātnisko publikāciju apskatu, reģistrācijas apliecību turētāju (MAH) iesniegtās rakstveida atbildes un mutvārdu paskaidrojumus, ieinteresēto personu iesniegtos datus un *ad-hoc* ekspertu sanāksmē paustos ekspertu viedokļus. PRAC arī pārskatīja atbildes no ES dalībvalstīm par potenciālu neapmierinātu medicīnisko vajadzību un priekšlikumus par papildu riska mazināšanas pasākumiem.
- PRAC uzskatīja, ka saistībā ar efektivitāti nav jaunas nozīmīgas informācijas par apstiprināto indikāciju. Kopumā pierādījumi par šo indikāciju ir balstīti uz pētījumiem ar ierobežotu parauga lielumu un apsekošanas ilgumu. Tika arī atzīmēts, ka, lai gan ir pierādīts ieguvums asins tilpuma saglabāšanas ziņā un zināmā mērā ir pamatota īslaicīgā hemodinamiskā iedarbība, joprojām nav skaidrs, kādā apmērā tas ietekmē pacientiem būtiskus iznākumus. Tāpēc ieguvumi apstiprinātajā indikācijā joprojām ir nelieli.
- Attiecībā uz diviem atsevišķiem ZPP, ko veica, lai novērtētu efektivitāti riska mazināšanas pasākumiem, kurus ieviesa saskaņā ar 2013. gada pārvērtēšanas procedūras iznākumu, PRAC secināja, ka šie pētījumi, neskatoties uz iespējamās nepareizas klasifikācijas radītiem ierobežojumiem, reprezentatīvi atspoguļo zāļu klīnisko lietojumu Eiropas Savienībā un to galvenie rezultāti ir uzticami. Rezultāti liecina, ka ieviestos lietošanas ierobežojumus neievēro. Ziņotais pārskatītā zāļu apraksta neievērošanas līmenis kopumā ir augsts, un PRAC īpaši uztrauca fakts, ka apmēram 9 % no pacientiem, kuri saņēma HEC infūziju šķīdumus, bija kritiski slimi, apmēram 5–8 % pacientu bija nieru darbības traucējumi un apmēram 3–4 % pacientu bija sepse.
- Iepriekšējās pārvērtēšanas procedūrās, kas tika veiktas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC 31. pantu un 107.i pantu, PRAC secināja, ka HEC ir saistīta ar paaugstinātu mirstības un nieru mazspējas risku pacientiem ar sepsi vai kritiski slimiem pacientiem. PRAC apstiprināja, ka pieejamā informācija, tostarp jaunākie iesniegtie klīniskie dati, nemaina noteikto paaugstināto

mirstības un nieru mazspējas risku saistībā ar HEC infūziju šķīdumu lietošanu šiem pacientiem. Jaunie iesniegtie dati nemaina iepriekšējās 2013. gadā veiktās pārvērtēšanas procedūras secinājumus, ka HEC infūziju šķīdumu ieguvumi neatsver to radīto nopietno risku pacientiem ar sepsi vai kritiski slimiem pacientiem.

- *PRAC* arī norādīja, ka aplēstais kopējais HEC infūziju šķīdumu lietotāju skaits kopš 2014. gada ir apmēram 1,5 līdz 2 miljoni pacientu gadā. Ņemot vērā šādus lietojuma rādītājus un rezultātus no abiem ZPP, *PRAC* secināja, ka aplēstais turpmākas lietošanas līmenis pacientu populācijās, kurās ir pierādīts šo zāļu radītais nopietnais kaitējums, rada nopietnas bažas par sabiedrības veselību, tostarp potenciāli augstāku mirstību.
- *PRAC* arī atzina, ka pašreizējā klīniskā pieredze liecina, ka ir grūti skaidri nošķirt pacientu populācijas, kurām randomizēti klīniskos pētījumos ir uzrādīts nopietns kaitējums, no populācijām, uz kurām attiecas apstiprinātā indikācija. Pacienti ar apstiprināto indikāciju neilgi pēc HEC infūziju šķīduma saņemšanas var kļūt kritiski slimi vai viņiem var attīstīties sepse, un šādus pacientus nevar iepriekš identificēt. Tas apgrūtina efektīvu riska mazināšanu šiem pacientiem.
- Turklāt *PRAC* apvēra citas iespējas pasākumiem, lai lielākā mērā mazinātu šos riskus, tostarp izmaiņas zāļu aprakstā, tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem, izglītojošus materiālus, brīdinājumu uz zāļu tiešā iepakojuma, pieteikšanās prasību zāļu veidlapas izmantošanai, recepšu lapu / kontrolsarakstus, ierobežotas piekļuves un izplatīšanas sistēmu akreditētām slimnīcām/ārstiem. Taču pieejamie pierādījumi liecina, ka ierobežojumus neievēro ne tikai tāpēc, ka zāļu parakstītāji nebūtu informēti par ierobežojumiem, tāpēc turpmāki informatīvie un izglītojošie pasākumi, visticamāk, nebūtu pietiekami efektīvi. Zāļu veidlapa/kontrolsaraksti arī radītu problēmas neatliekamās medicīniskās situācijās, un ir maz ticams, ka ierobežotas piekļuves/izplatīšanas programmas ieviešana būs realizējama un pietiekami efektīva ES dalībvalstīs, ņemot vērā HEC infūziju šķīdumu izplatīšanas un lietošanas specifisko veidu un dažus nacionālos ierobežojumus. *PRAC* secināja, ka nevarēja identificēt nekādus papildu riska mazināšanas pasākumus vai riska mazināšanas pasākumu kopumu, ar ko varētu pietiekamā līmenī nodrošināt HEC infūziju šķīdumu drošu un efektīvu lietošanu.

Ņemot vērā iepriekšminēto, *PRAC* secināja, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu ar HEC lietošanu saistītie riski pārsniedz sniegtos ieguvumus, tāpēc HEC infūziju šķīdumu ieguvumu un riska attiecība vairs nav pozitīva.

Tāpēc *PRAC* iesaka apturēt reģistrācijas apliecības visām I pielikumā uzskaitītajām zālēm.

Atcelšanas apturēšanai reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāiesniedz uzticami un pārlicinoši pierādījumi par pozitīvu ieguvumu un riska attiecību labi definētā pacientu populācijā, kā arī praktiski īstenojami un efektīvi pasākumi, lai atbilstoši mazinātu šo zāļu lietošanu pacientiem, kuriem ir paaugstināts nopietna kaitējuma risks.

Pārskatītā CMDh nostāja

Izskatot pārskatīto PRAC ieteikumu⁷, CMDh piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Detalizēts zinātniskā pamatojuma skaidrojums par atšķirībām no PRAC ieteikuma

CMDh ņēma vērā maija PRAC plenārsēdē pārskatīto PRAC ieteikumu apturēt infūziju šķīduma reģistrācijas apliecības. CMDh ņēma vērā arī atbildes uz Eiropas Komisijas uzdotajiem jautājumiem un PRAC apkopotus elementus, kā arī informāciju, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza mutiski 2018. gada 28. maijā un 2018. gada 25. jūnijā.

- **Ietekme uz klīnisko praksi, ja aptur HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību**

Lai gan HEC infūziju šķīdumu ieguvums ir apliecināts asins tilpuma saglabāšanas ziņā un zināmā mērā ir pamatota īslaicīgā hemodinamiskā iedarbība, joprojām nav skaidrs, kādā apmērā tas ietekmē pacientiem būtiskus iznākumus.

Plānveida ķirurģisko operāciju gadījumā un pacientiem ar traumām ir izveidota pozitīva ieguvumu un riska attiecība. Reģistrācijas apliecību īpašniekiem 2013. gada pārvērtēšanas rezultātā tika uzdots veikt pēcreģistrācijas pētījumus šādos klīniskajos apstākļos, un šie pētījumi tika norādīti kā nosacījums HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību noteikumiem. Šie pētījumi, kā arī notiekošie brīvprātīgie klīniskie pētījumi (piemēram, FLASH pētījums) papildus raksturo efektivitātes un drošuma profilu plānveida ķirurģisko operāciju gadījumā un pacientiem ar traumām. CMDh uzsvēra, ka ir svarīgi pēc iespējas ātrāk iegūt nozīmīgus rezultātus no šiem pētījumiem. CMDh norādīja uz PRAC secinājumiem par to, ka nav uzrādīti jauni drošuma dati, kas varētu mainīt secinājumus par drošuma profilu, kas izdarīti iepriekšējās HEC infūziju šķīdumu pārvērtēšanas procedūrās.

CMDh arī norādīja, ka terapijas raksturlielumi dažos iepriekšējos novērtētajos klīniskajos pētījumos, piemēram, stiprums, deva un terapijas ilgums, var atšķirties no pašreizējās prakses.

CMDh apsvēra arī ES apzināto asociāciju atšķirīgās nostājas. Eiropas Anestezioloģijas biedrība un dažas apzinātās nacionālās asociācijas norādīja, ka HEC infūziju šķīdumi ir svarīga hipovolēmiskā šoka terapeitisko līdzekļu daļa pacientiem, kuri nevar iegūt stabilu veselības stāvokli tikai ar kristaloīdiem. Savukārt Skandināvijas Anestezioloģijas un intensīvās terapijas biedrība (*Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine — SSAI*) un piecas apzinātās Skandināvijas asociācijas atbalstīja HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību apturēšanu.

Šie viedokļi bieži vien atspoguļoja pašreizējo nacionālo medicīnisko praksi un diskusijas medicīnas kopienā.

CMDh apstiprināja pacientu ar hipovolēmiju ārstēšanas sarežģītību akūta asins zaudējuma dēļ un faktu, ka šiem pacientiem ir nepieciešama individuāla veselības stāvokļa novērtēšana. Tika arī apsvērts fakts, ka HEC infūziju šķīdumus izmanto dzīvību apdraudošu medicīnisko stāvokļu ārstēšanai.

CMDh ņēma vērā visus jaunus elementus, kas ir iegūti kopš iepriekšējās CMDh nostājas. It īpaši CMDh norādīja uz rezultātiem, kas iegūti konsultācijās ar ES dalībvalstīm, kur HES infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecības apturēšanai būtu ietekme uz klīnisko praksi, kurai HEC norādīta kā atbilstoša terapeitiskā iespēja.

CMDh norādīja, ka astoņām ES dalībvalstīm bija bažas par medicīnisko vajadzību, kāda radīsies HES infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecības apturēšanas gadījumā. Lai gan dažas bažas bija saistītas ar šo

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

zāļu lietošanu klīniskajā vidē, kas nav norādīta reģistrācijas apliecības noteikumos, *CMDh* apstiprināja bažas par medicīnisko vajadzību saistībā ar apstiprināto lietojumu, un tāpēc šādas bažas ir jāņem vērā, pat ja tās ir retas.

- **Priekšlikumi papildu riska mazināšanas pasākumiem un farmakovigilances darbībām**

CMDh apsprieda, vai HEC infūziju šķīdumu riska mazināšanas pasākumi, tostarp it īpaši risks saistībā ar paaugstinātu mirstību un nieru bojājumiem kritiski slimiem pacientiem un pacientiem ar sepsi, būtu efektīvi un realizējami, ņemot vērā reģistrācijas apliecību īpašnieku un ES dalībvalstu uzrādīto jaunāko informāciju. It īpaši *CMDh* ņēma vērā reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegto papildinformāciju par ieteikto kontrolētas piekļuves programmu.

CMDh uzskata, ka tālāk aprakstītie ieteiktie papildu pasākumi ir realizējami un efektīvi, lai pietiekamā mērā mazinātu risku, palielinot veselības aprūpes speciālistu zināšanas, kā arī uzskata, ka HEC infūziju šķīdumiem ir jābūt pieejamiem tikai veselības aprūpes speciālistiem, kas ir saņēmuši atbilstošu apmācību.

1. Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu aprakstā

ZPP rezultātos tika uzrādīts, ka apmēram 9 % no pacientiem, kuri saņēma HEC infūziju šķīdumus, bija kritiski slimi, apmēram 5–8 % pacientu bija nieru darbības traucējumi un apmēram 3–4 % pacientu bija sepse. Ir ieteikts jaunajos brīdinājumos skaidri norādīt indikācijas "nieru bojājumi" papildus indikācijām "sepse" un "kritiski slimi pacienti"; šādi tiks pievienots papildu akcents par kritiski slimiem pacientiem.

(1) Tālāk norādītā brīdinājuma pievienošana ārējam iepakojumam un tiešajām iepakojumam: "Nelietot pacientiem ar sepsi, nieru bojājumiem vai kritiski slimiem pacientiem. Visas kontrindikācijas skatīt zāļu aprakstā."

CMDh apstiprināja, ka zāļu parakstītāji bieži vien paši neievadīs šķīdumu, tāpēc, iespējams, neredzēs šo brīdinājuma marķējumu. Tomēr šādu pasākumu var uzskatīt par daļu no visas riska mazināšanas pasākumu programmas. Tādējādi:

- šāds pasākums darbosies kā atgādinājums ievadīšanas laikā, kas ir svarīgi neatliekamās medicīnas gadījumos. Tas papildinās citus pasākumus, piemēram, veselības aprūpes speciālistu apmācību;
- tiks uzrunāti veselības aprūpes speciālisti, kas ievada zāles un kuriem ir svarīga loma atbilstoša HEC infūziju šķīdumu lietojuma nodrošināšanā;
- šī brīdinājuma ilgstoša izmantošana uz iepakojuma garantēs, ka veselības aprūpes speciālisti ir par to informēti ilgtermiņā;
- atsauce uz zāļu apraksta 4.3. apakšpunktu garantēs, ka citu kontrindikāciju svarīgums tiek atbilstoši novērtēts un turpmāk tiek ievērots.

Salasāmības nolūkos brīdinājums ir redzami jāizceļ (piemēram, jāraksta ar lielajiem burtiem, treknrakstā vai jāizmanto krāsas). Brīdinājums un tā vizuālā informācija ir jānodod pārbaudei lietotājam saskaņā ar Vadlīnijām par cilvēkiem paredzētu zāļu marķējuma un zāļu lietošanas instrukcijas salasāmību, un šādas pārbaudes rezultāti ir jāiesniedz viena mēneša laikā no Komisijas lēmuma.

(2) Saredzama brīdinājuma pievienošana zāļu apraksta un zāļu lietošanas instrukcijas sākumā.

Lai pievērstu zāļu apraksta lietotāju uzmanību iepriekš minētajām klīniskajām situācijām, zāļu apraksta un zāļu lietošanas instrukcijas sākumā ir jāiekļauj brīdinājums nelietot HEC infūziju šķīdumu pacientiem ar sepsi, nieru bojājumiem un kritiski slimiem pacientiem.

2. Kontrolētas piekļuves programma

Šādas programmas mērķis ir nodrošināt, ka HEC infūziju šķīdumi tiek piegādāti tikai slimnīcām/centriem, kur veselības aprūpes speciālisti, kas paraksta vai ievada zāles (turpmāk tekstā — "attiecīgie veselības aprūpes speciālisti"), ir saņēmuši atbilstošu apmācību par HEC infūziju šķīdumu pienācīgu lietojumu neatkarīgi no nodaļas, kurā strādā.

CMDh norādīja uz *PRAC* izteiktajām bažām par dažiem HEC infūziju šķīdumu kontrolētās piekļuves programmas modeļiem, it īpaši attiecībā uz realizējamību, jo pastāv grūtības definēt atbilstošos zāļu parakstītājus/nodaļas/slimnīcas un to efektivitāti.

CMDh ar savu valsts kompetento iestāžu pārstāvju dalību ir plašāk diskutējusi par veselības aprūpes sistēmu nacionālajām īpatnībām un uzskatīja, ka ieteiktās kontrolētās piekļuves programmas, visticamāk, ir realizējamas šādiem nolūkiem:

- pacientus, kuru veselības stāvoklis ir piemērots HEC infūziju šķīdumu saņemšanai, nav iespējams nosūtīt uz specializētām slimnīcām vai to nodaļām, taču slimnīcā/centrā ir iespējams nozīmēt atbilstošos veselības aprūpes speciālistus, kas paraksta/ievada HEC infūziju šķīdumus;
- neatliekamās medicīniskās palīdzības vietās, kur zāles izmanto, netiek kavēta kontrolētās piekļuves programmas ieviešana, norādot, ka atbilstošajiem veselības aprūpes speciālistiem tiek organizētas un nodrošinātas saistošas apmācības izglītojošas programmas ietvaros ievērojamu laiku pirms zāļu lietošanas;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas risināt izaicinājumus, ar kādiem jāstopas nepārtrauktu apmācību, šādu procesu centralizētas organizēšanas un uzraudzības nodrošināšanā.

Tāpēc *CMDh* uzskata, ka katram reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāuzņemas atbildība par kontrolētās piekļuves programmas ieviešanu un uzraudzību šādā veidā:

- reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāizstrādā apmācību materiāli attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem, kas paraksta/ievada HEC infūziju šķīdumus, kā arī ir jāsaskaņo šo materiālu precīzs saturs un formāts ar attiecīgajām valstu kompetentajām iestādēm;
- reģistrācijas apliecības īpašniekam ir regulāri jānodrošina apmācības par atbilstošu HEC infūziju šķīdumu lietošanu attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem, kā saskaņots ar valstu kompetentajām iestādēm. Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir arī jānodrošina, lai šie veselības aprūpes speciālisti saņemtu šādus dokumentus:
 - zāļu apraksts;
 - apmācību materiāli;
- reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāpārvalda slimnīcu/centru akreditācija, nodrošinot, ka visi attiecīgie veselības aprūpes speciālisti, kas paraksta/ievada HEC infūziju šķīdumus, ir atbilstoši apmācīti. Tas ietver arī apmācību un akreditācijas reģistrāciju.
- reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka HEC infūziju šķīdumu piegādā tikai akreditētām slimnīcām/centriem.

Iepriekš minētajos apmācību materiālos ir jāiekļauj šādi galvenie elementi:

- risks saistībā ar HEC infūziju šķīdumu lietošanu, kas nav norādīts reģistrācijas apliecības noteikumos;
- atgādinājums par indikāciju, devu, terapijas ilgumu un kontraindikācijām, kā arī nepieciešamību ievērot zāļu aprakstā norādīto;
- jaunie papildu riska mazināšanas pasākumi;
- ZPP rezultāti.

Apmācību materiālos ir jāietver interaktīvi mācību rīki, lai nodrošinātu aktīvu veselības aprūpes speciālistu iesaisti.

Apmācību materiāli ir jāizsniedz visiem attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri paraksta/ievada HEC infūziju šķīdumus (piemēram, anesteziologi, intensīvās aprūpes ārsti, medmāsas utt.).

Lai optimizētu veselības aprūpes speciālistu apmācību un HEC infūziju šķīdumu lietošanas atbilstošo nosacījumu ievērošanu, apzinātajām asociācijām ir jāiesaistās šādu apmācību materiālu izstrādē un izplatīšanā.

Gala apmācību materiāli, tostarp saziņas līdzekļi un izplatīšanas modalitātes ir jāapstiprina valstu kompetentajām iestādēm.

Rezultātā *CMDh* ierosināja iepriekš minēto apmācību aktivitāšu ieviešanu nepārtrauktā medicīnas izglītības procesā valsts līmenī.

Ņemot vērā iepriekš minēto un *PRAC* šaubas par šī pasākuma paredzamo efektivitāti, īpaši atsaucoties uz novērojumu, ka zāļu parakstītāji neievēro ierobežojumus ne tikai informētības trūkuma dēļ, *CMDh* uzskatīja, ka:

- pieņēmums, ka neievērošana nav tikai informētības trūkuma dēļ, nav pamatots ar pietiekamiem pierādījumiem un var nenorādīt uz ievērojamu parakstītāju daļu;
- kontrolētās piekļuves programma ir galvenais pasākums, lai nodrošinātu, ka veselības aprūpes speciālisti ievēro reģistrācijas apliecības noteikumus, palielinot gan attiecīgo veselības aprūpes speciālistu informētību par risku, kas saistīts ar HEC infūziju šķīdumu lietošanu, gan nodrošinot, ka tie saņem atbilstošas apmācības pirms HEC infūziju šķīdumu lietošanas. Ir paredzams, ka apzināto asociāciju iesaistei būs nozīmīga loma apmācību izziņošanā. Šo pasākumu efektivitāte ir jāapsver kopā ar citiem pasākumiem;
- šie pasākumi sniegs ilgtermiņa efektivitāti, izsūtot atgādinājumus apmācītiem veselības aprūpes speciālistiem un apmācot jaunos speciālistus. Apmācību biežums/atgādinājumi ir jāapspriež valsts līmenī, ņemot vērā katras valsts veselības aprūpes sistēmas īpatnības;
- saistībā ar HEC infūziju šķīdumu lietošanu saistītā riska, kas nav norādīts reģistrācijas apliecības noteikumos, nopietnību, *CMDh* uzskatīja šo pasākumu par samērīgu.

Rezultātā *CMDh* uzskata, ka kontrolētās piekļuves programma ir realizējama un, visticamāk, būs efektīva riska mazināšanā kopā ar citiem riska mazināšanas pasākumiem.

Šī kontrolētās piekļuves programma ir jāapraksta riska pārvaldības plānā, kas ir jāiesniedz valsts kompetentajām iestādēm novērtēšanai trīs mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma.

Kontrolētās piekļuves programmas informācija, tās ieviešanas modalitātes un gala apmācību materiāli, tostarp saziņas līdzekļi un izplatīšanas modalitātes ir jāapstiprina valsts kompetentajās iestādēs.

Apsverot valstu sistēmu īpatnības un nepieciešamību saņemt valstu kompetento iestāžu apstiprinājumu par kontrolētās piekļuves ieviešanu un laiku, kāds nepieciešams, lai realizētu atbilstošas apmācības visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri izmantos HEC infūziju šķīdumus, un slimnīcu/centru akreditāciju, *CMDh* pieprasīja efektīvi ieviest kontrolētās piekļuves programmu vismaz deviņus mēnešus pēc Komisijas lēmuma.

3. Saziņas pasākumi

Apstiprinot nepieciešamību paaugstināt līmeni, kādā ievēro indikācijas un kontrindikācijas, *CMDh* uzskata, ka šim mērķim lietderīgi būtu tieši informēt veselības aprūpes speciālistus.

Patiesi, *CMDh* norādīja uz ZPP rezultātiem, kur tika ievēroti daži no galvenajiem lietošanas ierobežojumiem, kas ieteikti pēc 2013. gada pārskatīšanas (t. i., maksimālā dienas deva un terapijas ilgums). Turklāt tika atzīmēts ievērojams HEC infūziju šķīdumu lietojuma samazinājums vairumā ES dalībvalstu. Tas norāda uz to, ka iepriekšējiem saziņas pasākumiem, lai gan tie nebija pietiekami pilnīgas atbilstības nodrošināšanai, bija noteikta ietekme. Tāpēc tiek uzskatīts, ka tieša veselības aprūpes speciālistu informēšana ar vairāk konkrētu informāciju iekļaujošiem ziņojumiem un ar apzināto asociāciju iesaisti šādu tiešās informācijas materiālu izplatīšanā, visticamāk, stiprinās šī pasākuma efektivitāti.

Turklāt *CMDh* atzina *PRAC* bažas par to, ka neievērošana nav saistīta tikai ar parakstītāju informētības trūkumu par ierobežojumiem, kādi noteikti HEC infūziju šķīdumiem. Tomēr *CMDh* uzskatīja, ka šāds pieņēmums nav pietiekami pamatots un var neattiekties uz ievērojamu parakstītāju daļu, un jebkurā gadījumā apzināto asociāciju iesaistei būs nozīmīga loma informācijas izziņošanā.

Tāpēc *CMDh* pieņēma tiešās veselības aprūpes speciālistu informēšanas procesu, lai informētu veselības aprūpes speciālistus par ZPP rezultātiem, reģistrācijas apliecības noteikumiem un risku, kas saistīts ar HEC infūziju šķīdumiem un kas nav norādīts šajos noteikumos, kā arī jauniem papildu riska mazināšanas pasākumiem. *CMDh* apstiprināja arī saziņas plānu par šāda tiešās veselības aprūpes speciālistu informēšanas procesa ieviešanu.

Kopumā *CMDh* uzskatīja, ka iepriekš aprakstītie riska mazināšanas pasākumi ir realizējami un efektīvi, kā arī tiem ir sinerģiska ietekme, jo šādi var uzrunāt konkrētus veselības aprūpes speciālistus visos HEC infūziju šķīdumu parakstīšanas un ievadīšanas posmos.

4. Zāļu patēriņa pētījums (ZPP)

Turklāt *CMDh* uzskata, ka reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāveic zāļu patēriņa pētījums, lai varētu novērtēt jauno ieteikto pasākumu efektivitāti. Šī pētījuma veikšana būs HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecību nosacījums.

Reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniedzamajā ZPP protokolā ir jāiekļauj skaidri definēti mērķi, koncentrējoties uz parakstīšanas lēmumiem, it īpaši indikāciju un kontrindikāciju ievērošanu. Protokolos ir jānorāda ES dalībvalstu reprezentatīvais paraugs. Tajos ir arī atbilstoši jāapraksta valstu konteksts, lai garantētu rezultātu atbilstošu analīzi un ekstrapolāciju un pamatotu iespējamās korekcijas (t. i., drošas saziņas sekmīga/nesekmīga izplatīšana, kontrolētās piekļuves programmas ievērošana, kvalitatīvas atsauksmes no parakstītājiem utt.). Šim protokolam reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāņem vērā pieredze, kas uzkrāta no iepriekš veiktā ZPP. Protokolā ir arī jānorāda

primāro rezultātu novērtējums sākotnējā stāvoklī. Primārajiem rezultātiem ir jābūt kopīgiem visām ES dalībvalstīm, kurās veikts pētījums.

ZPP protokols ir jāiesniedz *PRAC* novērtēšanai trīs mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas.

Par notiekoša ZPP norisi ir jāinformē nākamajā periodiski atjaunināmajā ziņojumā par zāļu drošumu. ZPP gala pētījuma ziņojums ir jāiesniedz 24 mēnešu laikā no Komisijas lēmuma pieņemšanas.

Pamatojums atšķirībām no *PRAC* rekomendācijām

Tā kā:

- *CMDh* ņēma vērā pārskatīto *PRAC* ieteikumu, kā arī visus jaunus reģistrācijas apliecību un ES dalībvalstu iesniegtos elementus attiecībā uz iespējamo medicīnisko vajadzību un papildu riska mazināšanas pasākumu problemātiskumu un to iespējamo efektivitāti, kā arī informāciju, kas pieejama kopš iepriekšējās nostājas, kas pieņemta 2018. gada janvārī.
- It īpaši *CMDh* norādīja uz rezultātiem, kas iegūti konsultācijās ar ES dalībvalstīm, kur HES infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecības apturēšana atstātu ietekmi uz klīnisko praksi, un norādīja uz bažām, kādas izteica ES dalībvalstis par iespējamo medicīnisko vajadzību.
- *CMDh* sadarbībā ar saviem ES dalībvalstu pārstāvjiem arī apsvēra dažu riska mazināšanas pasākumu problemātiskumu nacionālā līmenī, par ko *PRAC* uzdevuma jautājumus. Ņemot vērā ieskatu, kāds *CMDh* ir par valstu veselības aprūpes sistēmām, tā piekrita, ka turpmākie papildu riska mazināšanas pasākumi ir realizējami un, visticamāk, efektīvi, lai mazinātu HEC infūziju šķīdumu lietošanas risku populācijās ar kontraindikācijām: izcelta brīdinājuma iekļaušana zāļu aprakstā, zāļu lietošanas instrukcijā, primārajā un sekundārajā iepakojumā, tiešas veselības aprūpes speciālistu informācijas aprīte un kontrolētas piekļuves programmas ieviešana.
- *CMDh* arī uzskatīja, ka šo papildu riska mazināšanas pasākumu efektivitāte ir jānovērtē, veicot zāļu patēriņa pētījumu.

Rezultātā *CMDh* uzskata, ka HEC infūziju šķīdumu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja ievēro apstiprinātos zāļu apraksta un reģistrācijas apliecības nosacījumu grozījumus. *CMDh* arī secināja, ka ikgadējam *PSUR* ciklam ir jāpaliek nemainīgam un ar to ir iespējams periodiski pārskatīt šo zāļu ieguvumu un riska attiecību un jebkādu izveidoto datu ietekmi.

Tāpēc *CMDh* iesaka veikt HEC infūziju šķīdumu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.