

## **Obaveštenje povodom preporuke Komiteta za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC) pri Evropskoj agenciji za lekove (EMA) za suspenziju dozvola za lekove koji sadrže hidroksietilskrob (HES)**

U Evropskoj uniji (EU) sprovedena je nova stručna procena primene rastvora za infuziju koji sadrže hidroksietilskrob (HES) i učinka prethodno sprovedenih regulatornih mera. Procena je započeta 17. oktobra 2017. godine pošto su rezultati sprovedenih studija pokazali da se rastvori za infuziju koji sadrže HES i dalje primenjuju kod pacijenata u kritičnom stanju i pacijenata sa sepsom. Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC) je izvršio procenu rezultata ispitivanja potrošnje lekova i drugih dostupnih podataka iz kliničkih i opservacionih studija, kao i informacije od svih zainteresovanih strana o koristima i rizicima primene rastvora za infuziju koji sadrže HES, nakon čega je doneo zaključak da ograničenja u primeni koja su uvedena 2013. godine nisu bila dovoljno efikasna. Pismo koje je povodom odluke o ograničenju terapijskih indikacija rastvora za infuziju koji sadrže HES upućeno zdravstvenim radnicima u R. Srbiji 2013. godine dostupno je na sajtu ALIMS-a.

**PRAC je razmatrao da li bi uvođenje dodatnih ograničenja smanjilo rizik od nastanka oštećenja bubrega i smrtnog ishoda kojem su izložene određene populacije pacijenata, uključujući pacijente u kritičnom stanju i pacijente sa sepsom, ali je zaključio da te mere ne bi dale odgovarajuće rezultate, i da je potrebno privremeno staviti van snage dozvole za lekove za rastvore za infuziju koji sadrže HES.** PRAC navodi da je preporuka o suspenziji dozvole doneta i zbog činjenice da su dostupne bezbednije terapijske alternative rastvorima za infuziju koji sadrže HES, kao što su rastvori za infuziju koji sadrže albumine (humane), želatine i/ili dekstrane.

Koordinaciona grupa za procedure međusobnog priznavanja i decentralizovane procedure za humane lekove (CMDh) potvrdila je preporuke PRAC-a.

S obzirom na to da je CMDh donela mišljenje većinom glasova, ono je bilo upućeno Evropskoj komisiji na donošenje pravno obavezujuće odluke za EU. Evropska komisija vratila je preporuku PRAC-u na ponovno razmatranje, a PRAC je maja 2018. potvrdio svoju prvobitnu preporuku. PRAC-ova preporuka biće ponovo prosleđena CMDh na usvajanje konačnog stava.

## **Informacije za zdravstvene radnike**

- Suspenzija dozvole za rastvore za infuziju koji sadrže HES je predložena zbog rizika od nastanka oštećenja bubrega i smrti kod određene populacije pacijenata uključujući pacijente u kritičnom stanju i pacijente sa sepsom. Uprkos kontraindikacijama koje su uvedene 2013. godine, rezultati ispitivanja potrošnje leka ukazuju na to da se rastvori za infuziju koje sadrže HES i dalje koriste kod gore navedenih pacijenata.
- Iskustva iz kliničke prakse pokazuju da je teško napraviti jasnu razliku između pacijenata kod kojih se mogu primenjivati ovi lekovi i pacijenata kod kojih se to ne bi trebalo. Takođe, kod nekih pacijenata u toku primene ovih lekova može doći do kritičnog stanja ili se može razviti sepsa.
- Budući da dodatne mere minimizacije rizika ne bi bile dovoljno efikasne, predložena je suspenzija dozvole za stavljanje leka u promet svih rastvora za infuziju koje sadrže HES.
- U rutinskoj kliničkoj praksi potrebno je primenjivati zamenske mogućnosti lečenja (poput rastvora za infuziju koji sadrže albumine (humane), želatine i/ili dekstrane) a u skladu sa relevantnim kliničkim smernicama.
- Predlog za ukidanje se odnosi na primenu ovih rastvora u rutinskoj kliničkoj praksi u kojoj se pokazalo da se primenjuju kod kontraindikovanih populacija pacijenata, a ne obuhvata primenu u kliničkim ispitivanjima, u kojima se odabir ispitanika spovodi u strogo kontrolisanim uslovima.
- Da bi se ova mera ukinula, nosioci dozvola za stavljanje leka u promet treba da dostave pouzdane i uverljive dokaze o pozitivnoj oceni koristi i rizika rastvora za infuziju koji sadrže HES u dobro definisanoj populaciji pacijenata, sa izvodljivim i efikasnim merama minimizacije rizika.
- Zdravstveni radnici će o ishodu ovog postupka i odluci Agencije biti obavešteni putem pisma zdravstvenim radnicima.

## **Informacije za pacijente**

- Rastvori za infuziju koji sadrže HES su zamene za plazmu, a koriste se za nadoknadu zapremine krvi nakon gubitka krvi usled povrede ili operacije.

- Date su preporuke da se privremeno stave van snage (izvrši suspenzija) dozvola za ove lekove zbog ozbiljnog rizika koji prati primenu ovih lekova kod određene grupe pacijenata (kao što su teško bolesni ili pacijenti sa sepsom).
- Dostupne su odgovarajuće zamene za lečenje gubitka krvi.
- Ova suspenzija se ne odnosi na primenu rastvora za infuziju koji sadrže HES u okviru kliničkih ispitivanja jer se u njima izbor ispitanika sprovodi u strogo kontrolisanim uslovima.

### **Više o lekovima**

Rastvori za infuziju koje sadrže HES primenjuju se za nadoknadu volumena plazme (hipovolemije) usled akutnog krvarenja u slučajevima kada primena rastvora kristaloida nije dovoljna. Primenjuju se intravenskom infuzijom a služe za povećanje volumena krvi kako bi se izbegao šok nakon akutnog krvarenja. Ovi lekovi pripadaju grupi lekova poznatoj pod nazivom koloidi. Osim krvnih derivata, postoje dve glavne grupe lekova koji se primenjuju za nadoknadu volumena plazme: kristaloidi i koloidi. Koloidi sadrže velike molekule poput skroba, dok kristaloidi, kao što su rastvor natrijum-hlorida ili Ringerov rastvor, sadrže rastvore elektrolita.

### **Više o postupku**

Stručna procena lekova koji sadrže HES započeta je 17. oktobra 2017. godine na zahtev švedske agencije za lekove, prema članu 107i Direktive 2001/83/EC.

Arbitražni postupak prema članu 107i Direktive 2001/83/EC pokreće se kada zemlja članica EU ili Evropska komisija smatraju da je potrebno preduzeti hitnu regulatornu meru iz bezbednosnih razloga. Situacije kada se pokreće ovaj tip arbitražnog postupka uključuju razmatranje suspenzije ili ukidanja dozvole za lek, zabranu prometa ili veće izmene dozvole za lek, kao što su ukidanje indikacije, smanjenje preporučene doze ili uvođenje nove kontraindikacije, a postupak se sprovodi u cilju postizanja pravovremenog i harmonizovanog ishoda, obavezujućeg za sve države članice Evropske unije.

Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC), odgovoran za evaluacije bezbednosnih pitanja koja se odnose na humane lekove, doneo je niz preporuka nakon sprovedene procene. Preporuke PRAC-a su prosleđene Koordinacionoj grupi za procedure

međusobnog priznavanja i decentralizovane procedure za humane lekove (CMDh), koja je usvojila konačan stav. CMDh je telo koje predstavlja države članice Evropske unije kao i Island, Lihtenštajn i Norvešku. Odgovorno je za obezbeđivanje harmonizovanih bezbednosnih standarda za lekove odobrene nacionalnim procedurama širom EU. Budući da je CMDh donela mišljenje većinom glasova, preporuke PRAC-a su prosleđene Evropskoj komisiji na donošenje pravno obavezujuće odluke. Evropska komisija je vratila preporuku PRAC-u na ponovno razmatranje, a PRAC je maja 2018. potvrdio svoju prvobitnu preporuku. PRAC-ova preporuka biće ponovo prosleđena CMDh na usvajanje konačnog stava.

### **Regulatorne mere u Republici Srbiji**

ALIMS će slediti konačnu odluku Evropske komisije, o kojoj će blagovremeno i na adekvatan način obavestiti stručnu i opštu javnost. Do konačne odluke Evropske komisije, rastvori za infuziju koji sadrže HES ostaju u prometu u R. Srbiji, uz preporuku stručnoj javnosti da se primenjuju u skladu sa odobrenim indikacijama i doziranjima, kao i ostalim informacijama odobrenim u Sažetku karakteristika leka koji je (za svaki rastvor za infuziju sa HES) dostupan na zvaničnoj internet prezentaciji ALIMS-a.