

## **Příloha I**

### **Seznam léčivých přípravků a lékových forem**

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Rakousko	Fresenius Kabi Austria GmbH	Volulyte 6% infusionslösung	Hexahydrát chloridu hořečnatého, chlorid draselný, chlorid sodný, trihydrát octanu sodného, hydroxyethylškrob 130/0,4	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Rakousko	Fresenius Kabi Austria GmbH	Voluven (HES 130/0,4) 6% infusionslösung	Chlorid sodný, hetaškrob	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Belgie	Fresenius Kabi nv/sa	Volulyte 6% infusionslösung/6% oplossing voor Infusie/ 6%solution pour perfusion	Hexahydrát chloridu hořečnatého, chlorid draselný, chlorid sodný, trihydrát octanu sodného, hydroxyethylškrob 130/0,4	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Belgie	Fresenius Kabi nv/sa	Voluven, 6% (60 mg/ml) Infusionslösung, Voluven, 6% (60 mg/ml) oplossing voor infusie, Voluven, 6% (60 mg/ml) solution pour perfusion	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Belgie	Fresenius Kabi nv/sa	Voluven, 10% (100 mg/ml) Infusionslösung, Voluven, 10% (100 mg/ml) oplossing voor infusie, Voluven, 10% (100 mg/ml) solution	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
		pour perfusion			
Belgie	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 6% oplossing voor infusie	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,2 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,25 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,37 g/1 000 ml, hetaškrob 60 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,27 g/1 000 ml, kyselina L-jablečná 0,67 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Bulharsko	Fresenius Kabi Bulgaria EOOD	Волулайт 6% инфузионен разтвор	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Bulharsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	ВОЛУВЕН 6% инфузионен разтвор	Chlorid sodný, hetaškrob	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Chorvatsko	Fresenius Kabi d.o.o.	Volulyte 6% otopina za infuziju	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
			6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml		
Chorvatsko	Fresenius Kabi d.o.o.	Voluven 6% otopina za infuziju	Chlorid sodný, hetaškrob	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Kypr	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, Διάλυμα για έγχυση	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Česko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% infuzní roztok	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Česko	Fresenius Kabi s.r.o.	VOLUVEN 6% INFUZNÍ ROZTOK	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Česko	Fresenius Kabi s.r.o.	Voluven 10%, infuzní roztok	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Fresenius Kabi AB	Volulyte, infusionsvæske, opløsning	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Fresenius Kabi AB	Voluven	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Fresenius Kabi AB	Voluven	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluforte	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Finsko	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml infuusioneste, liuos	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, poly(0-2-hydroxyethyl)škrob 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Finsko	Fresenius Kabi AB	Voluven 100 mg/ml infuusioneste, liuos	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Finsko	Fresenius Kabi AB	Voluven 60 mg/ml infuusioneste, liuos	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	Fresenius Kabi France S.A.S.	Volulyte 6%, solution pour perfusion	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	Fresenius Kabi France S.A.S.	Voluven, solution pour perfusion	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	B. Braun Melsungen AG	ISOVOL 6%, solution pour perfusion	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,203 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,298 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,252 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,367 g/1 000 ml, kyselina jablečná 0,671 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,266 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	B. Braun Melsungen AG	Restorvol perfusion 6% solution pour	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hetaškrob 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, poly(0-2-hydroxyethyl)škrob 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Německo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 10 % Infusionslösung	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 %; Infusionslösung	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % Infusionslösung	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven Fresenius; 6 % Infusionslösung	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 6% Infusionslösung	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,2 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,25 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,37 g/1 000 ml, hetaškrob 60 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,27 g/1 000 ml, kyselina L-jablečná 0,67 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 10% Infusionslösung	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,2 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,25 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,37 g/1 000 ml, hetaškrob	Infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku (v zemi registrace)	INN + síla	Léková forma	Cesta podání
			100 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,27 g/1 000 ml, kyselina L-jablečná 0,67 g/1 000 ml		
Německo	B. Braun Melsungen AG	Venofundin 60 mg/ml Infusionslösung	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hetaškrob 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Fresenius Kabi Hellas A.E.	Volulyte 6%W/V, Διάλυμα για έγχυση	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	Fresenius Kabi Hellas A.E.	Voluven 6% διάλυμα για έγχυση	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Maďarsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% oldatos infúzió	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, poly(0-2-hydroxyethyl)škrob 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Maďarsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% oldatos infúzió	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, poly(0-2-hydroxyethyl)škrob 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Maďarsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 10 % oldatos infúzió	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání



<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Maďarsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % oldatos infúzió	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Island	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml innrennslislyf, lausn	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Island	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml innrennslislyf, lausn	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Island	Fresenius Kabi AB	Voluven 6%. Innrennslislyf, lausn.	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Itálie	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Soluzione per infusione	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Itálie	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Soluzione per infusione	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Itálie	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Voluven soluzione per infusione al 6%	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, poly(0-2-hydroxyethyl)škrob 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Itálie	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Voluven soluzione per infusione al 6%	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Lotyšsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% šķīdums infūzijām	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Lotyšsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% šķīdums infūzijām	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Lotyšsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6% šķīdums infūzijām	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% infuzinis tirpalas	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluforte 10% infuzinis tirpalas	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % infuzinis tirpalas	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Lucembursko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l,	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
			hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l		
Lucembursko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % Infusionslösung	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Malta	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Solution for Infusion	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Nizozemsko	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Volulyte 6% oplossing voor infusie	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Nizozemsko	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Voluven, 10% (100 mg/ml) oplossing voor infusie	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Nizozemsko	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Voluven, 6% (60 mg/ml) oplossing voor infusie	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Norsko	Fresenius Kabi Norge AS	Volulyte 60 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Norsko	Fresenius Kabi Norge AS P	Voluven 60 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Polsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, roztwór do infuzji	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Polsko	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluven 10%, 10% + 0,9%, roztwór do infuzji	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Polsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	VOLUVEN, (60 mg + 9 mg)/ml, roztwór do infuzji	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Polsko	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml HES roztwór do infuzji	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,2 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,25 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,37 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,27 g/1 000 ml, poly(0-2-hydroxyethyl)škrob 60 g/1 000 ml, kyselina L-jablečná 0,67 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Volulyte 60 mg/ml Solução para Perfusão	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, poly(0-2-hydroxyethyl)škrob 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Voluven Fresenius 100 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, chlorid sodný 6,02 g/l, trihydrát octanu sodného 4,63 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Portugalsko	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Voluven Fresenius 60 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml solução para perfusão	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,2 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,25 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,37 g/1 000 ml, hetaškrob 100 g/1 000 ml, kyselina jablečná 0,67 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,27 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Rumunsko	Fresenius Kabi Romania srl	Volulyte 6%, soluție perfuzabilă	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Rumunsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 60 g/1000 ml soluție perfuzabilă	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Rumunsko	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,203 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,298 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,252 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,367 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,266 g/1 000 ml, kyselina L-jablečná 0,671 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Slovensko	B.Braun Melsungen Ag	Tetraspan	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,2 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,25 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,37 g/1 000 ml, hetaškrob 100 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,27 g/1 000 ml, kyselina L-jablečná 0,67 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovensko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, infúzny roztok	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovensko	Fresenius Kabi s.r.o.	Voluven 10%, infúzny roztok	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 100 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovensko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven, 6 % infúzny roztok	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovinsko	Fresenius Kabi Austria GmbH	Volulyte 60 mg/ml raztopina za infundiranje	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovinsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 100 mg/ml raztopina za infundiranje	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 100g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku (v zemi registrace)</b>	<b>INN + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Slovensko	Fresenius Kabi Austria GmbH	VOLUVEN 60 mg/ml rztovina za infundiranje	Chlorid sodný 9 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% solución para perfusión	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,3 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,02 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 4,63 g/1 000 ml, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Fresenius Kabi Austria GmbH	Voluven 6% Solución para perfusion	Chlorid sodný 9 g/l, hydroxyethylškrob 130/0,4 60 g/l	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	B. Braun Melsungen AG	Isohes 6% Solución para perfusión	Hexahydrát chloridu horečnatého 0,2 g/1 000 ml, chlorid draselný 0,3 g/1 000 ml, chlorid sodný 6,25 g/1 000 ml, dihydrát chloridu vápenatého 0,37 g/1 000 ml, hetaškrob 60 g/1 000 ml, trihydrát octanu sodného 3,27 g/1 000 ml, kyselina L-jablečná 0,67 g/1 000 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**



## Shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Ke splnění své povinnosti předložit výsledky uložené neintervenci peregistrační studie bezpečnosti v souladu s článkem 107p směrnice 2001/83/ES předložil držitel rozhodnutí o registraci Fresenius Kabi Deutschland GmbH, rovněž jménem společnosti B. Braun Melsungen AG, dne 24. února 2021 Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) společnou závěrečnou zprávu o poly(O-2-hydroxyethyl)škrobu (HES neboli hydroxyethylškrob) ve formě infuzních roztoků.

Přehled vnitrostátně registrovaných přípravků, jichž se tato závěrečná zpráva ze studie týká, naleznete v příloze I doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC).

Infuzní roztoky HES jsou schváleny k léčbě hypovolemie způsobené akutní ztrátou krve pouze v případě, že krystaloidy samotné nejsou považovány za dostatečné. Tato omezená indikace infuzních roztoků HES, dříve schválených pro léčbu a profylaxi hypovolemie spojené s různými onemocněními, byla součástí doporučení výboru PRAC jako opatření k minimalizaci rizik v návaznosti na přezkoumání přínosů a rizik infuzních roztoků HES provedené v letech 2012 a 2013 podle článku 31 (EMA/H/A-31/1348)<sup>1</sup> a postupy přezkoumání podle článku 107i (EMA/H/A-107i/1376)<sup>2</sup>. Tato přezkoumání byla zahájena na základě výsledků velkých randomizovaných klinických studií, které prokázaly zvýšené riziko mortality u pacientů se sepsí a zvýšené riziko poškození ledvin vyžadujícího dialýzu u kriticky nemocných pacientů, kterým byly podávány infuzní roztoky HES.

Údaje o přípravku byly navíc aktualizovány o nové kontraindikace a revidovaná upozornění. Úplný seznam kontraindikací zahrnuje sepsi, kriticky nemocné pacienty (typicky přijaté na jednotku intenzivní péče), poruchu funkce ledvin nebo renální substituční terapii, dehydratované pacienty, popáleniny, intrakraniální nebo mozkové krvácení, hyperhydratované pacienty, včetně pacientů s plicním edémem, závažnou koagulopatií, závažně poškozenou funkcí jater, ale také hypersenzitivitu na přípravek, těžkou hypernatremii nebo těžkou hyperchloremii, těžkou hyperkalemii (v případě HES obsahujícího chlorid draselný), městnavé srdeční selhání a pacienty po transplantaci orgánu.

Výbor PRAC rovněž doporučil provést dvě randomizované klinické studie fáze IV (TETHYS a PHOENICS) s vhodnou kontrolou a klinicky významnými cílovými ukazateli, a to během traumatu a při elektivní chirurgii, s cílem získat více důkazů o účinnosti a bezpečnosti (studie stále probíhají). V roce 2013 výbor PRAC rovněž doporučil provést evropskou studii používání léků s cílem vyhodnotit účinnost doporučených opatření pro minimalizaci rizik. Dvě samostatné studie používání léků provedli dva držitelé rozhodnutí o registraci – Fresenius Kabi Deutschland GmbH a B. Braun Melsungen AG. Ve všech těchto případech se jedná o uložené studie (PASS kategorie 1), které jsou tedy podmínkami rozhodnutí o registraci.

### **Výsledky studií používání léčiv, které byly zveřejněny v roce 2017 (hodnocené v EMA/H/A-107i/1457)**

Výsledky prvních dvou studií používání léků byly hodnoceny v roce 2017 v rámci přezkumu podle článku 107i (EMA/H/A-107i/1457<sup>3</sup>). Obě studie ukázaly, že doporučená omezení použití nejsou dostatečně dodržována, zejména proto, že se infuzní roztoky HES stále používají u kriticky nemocných pacientů a u pacientů se sepsí, a to přes kontraindikace zavedené v roce 2013 kvůli riziku poškození ledvin a úmrtí u těchto skupin pacientů.

V červenci 2018 bylo toto přezkoumání dokončeno a Evropská komise rozhodla, že infuzní roztoky HES mají zůstat na trhu za předpokladu, že bude zavedena kombinace dalších opatření pro zmírnění rizik, která zajistí, že se u pacientů s rizikem závažného poškození zdraví nebudou infuzní roztoky HES

<sup>1</sup> [Hydroxyethyl starch Article 31 referral \(2013\) – PRAC assessment report \(europa.eu\)](#)

<sup>2</sup> [Hydroxyethyl starch Article 107i referral \(2013\) – PRAC assessment report \(europa.eu\)](#)

<sup>3</sup> [Hydroxyethyl starch containing medicinal products – Article 107i referral \(2018\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

používat. Nová opatření pro zmírnění rizik zahrnovala program kontrolovaného přístupu, upozornění v informacích o přípravku a sdělení (přímé informační dopisy) zdravotnickým pracovníkům. Držitelé rozhodnutí o registraci byli rovněž vyzváni k provedení další studie použitelnosti léčiva (další farmakovigilanční činnosti) týkající se účinnosti těchto nových opatření pro minimalizaci rizik k zajištění, že se infuzní roztoky HES budou používat výhradně v souladu s podmínkami jejich registrace. Program kontrolovaného přístupu, který byl stanoven jako podmínka registrace, měl zajistit, že se infuzní roztoky HES budou dodávat pouze akreditovaným nemocnicím/pracovištím, kde jsou zdravotničtí pracovníci, u nichž se předpokládá, že budou tyto léčivé přípravky předepisovat/podávat, ohledně jejich správného používání vyškolení.

Vzhledem k tomu, že dodržování nově zavedených rutinních a dalších opatření pro zmírnění rizik je pro zajištění příznivého poměru přínosů a rizik hydroxyethylškrobových přípravků věcí prvořadé důležitosti, byla k posouzení účinnosti těchto nových opatření pro zmírnění rizik jako podmínka pro registraci uložena další studie používání tohoto léčiva (PASS kategorie 1). Protokol této studie používání léčiva byl výborem PRAC přezkoumán a odsouhlasen v rámci předchozího postupu<sup>4</sup>.

### **Studie používání léčiva (DUS) EUPAS32145**

V této studii používání léčiva byla hodnocena účinnost nového souboru opatření pro zmírnění rizik zavedených po postupu přezkoumání EMEA/H/A-107i/1457 v roce 2018. Mezi tato opatření patřil kromě již dříve schválených opatření pro minimalizaci rizik i program kontrolovaného přístupu, kde zdravotničtí pracovníci musí absolvovat školení zaměřené na informace o tomto schváleném přípravku a na to, že se hydroxyethylškrobové přípravky mají dodávat pouze akreditovaným nemocnicím. Protokol studie používání léčiva byl přezkoumán a odsouhlasen výborem PRAC v rámci předchozího postupu **Error! Bookmark not defined.** Celkově byl návrh považován za vhodný pro hodnocení dodržování dohodnutých opatření pro zmírnění rizik.

### **Uspořádání studie**

Jednalo se o retrospektivní, neintervenci, mnohonárodní evropskou studii používání léčiva, jejímiž společnými zadavateli byli oba držitelé rozhodnutí o registraci – Fresenius Kabi Deutschland GmbH a B. Braun Melsungen AG. Do studie se zapojily některé nemocnice akreditované pro používání infuzních roztoků HES 130 v devíti členských státech Evropské unie (EU), konkrétně v Belgii, České republice, Francii, Itálii, Maďarsku, Německu, Polsku, Španělsku a Nizozemsku.

Způsobilým subjektům byl v období léčby od května 2019 do září 2020 podán některý z přípravků obsahujících HES 130 uvedených na trh. Do studie používání léčiva bylo zařazeno 1 851 pacientů splňujících kritéria způsobilosti pro 1 863 předpisů ve 32 akreditovaných centrech/nemocnicích. U 97 % předpisů bylo možné posoudit relevantní parametry týkající se k jejich (ne)dodržování. Údaje z období dokumentace byly retrospektivně shromážděny z diagramů pacientů. Všechny údaje byly pseudonymizovány.

Primárním cílovým parametrem byl počet a podíl hospitalizovaných pacientů, jejichž léčba nebyla v souladu se schválenými údaji o přípravku, pokud jde o indikaci, kontraindikace a dávkování. Nedodržování se mohlo týkat pouze jednoho nebo více z těchto bodů v údajích o přípravku.

### **Hlavní výsledky**

Celkově byla míra neadherentních předpisů (indikace, kontraindikace a/nebo dávkování) infuzních roztoků HES 23,91 % (95% interval spolehlivosti [CI] 21,96–25,96). Jednalo se o 18,85 % případů nedodržení indikace, 6,55 % případů nedodržení kontraindikace a 0,16 % případů nedodržení dávkování.

---

<sup>4</sup> [PRAC minutes of 11-14 June 2019 \(europa.eu\)](#)

Analýza podskupin podle zemí ukázala, že podíl předpisů s celkovým závěrem o nedodržování údajů o přípravku se pohyboval od 5,7 % (95% CI: 4,0 % až 7,7 %) v Německu až po 94,1 % (95% CI: 88,3 % až 97,6 %) v Belgii. Výbor PRAC konstatoval, že nesoulad s údaji o přípravku byl obzvláště vysoký ve čtyřech členských státech – v Belgii, Nizozemsku, Itálii a Francii: v Belgii, Nizozemsku a Itálii se pohyboval v rozmezí od 81,6 % do 94,1 % a ve Francii činil 39,9 %. Míra nedodržování v devíti členských státech je uvedena v tabulce níže.

	Centrum (N = 32)	Pacienti (N = 1851)	Předpisy na HES 130 (n = 1863) n (%) všech předpisů	% nedodržení (95% CI)
Německo	10	657	660 (35,4 %)	5,7 % (4,0 – 7,7 %)
Francie	6	300	305 (16,4 %)	39,9 % (34,2 – 45,9 %)
Španělsko	3	255	255 (13,7 %)	< 20 %
Česká republika	4	223	224 (12,0 %)	< 20 %
Maďarsko	3	121	121 (6,5 %)	< 20 %
Belgie	2	119	119 (6,4 %)	94,1 % (88,3 – 97,6 %)
Polsko	1	81	81 (4,3 %)	25,9 % (16,8 – 36,9 %)
Nizozemsko	1	60	60 (3,2 %)	85,0 % (73,4 – 92,9 %)
Itálie	2	35	38 (2,0 %)	81,6 % (65,7 – 92,3 %)

- Nedodržení indikace

Nedodržení indikace představovalo 18,85 % všech neadherentních předpisů.

Nejčastěji byly předpisy s nedodržáním indikace zjištěny na 2 pracovištích (2/2) v Belgii (n = 60, 100 % a n = 51, 86,4 % všech předpisů), následovaných jedním pracovištěm (1/1) v Nizozemsku (n = 51 předpisů, 85,0 %). Míra nedodržení indikace na 6 pracovištích ve Francii se pohybovala od 12,1 do 79,5 % předpisů a na 2 pracovištích v Itálii od 57,1 do 100 % předpisů.

V Belgii byly důvodem nedodržení indikace na jednom z obou pracovišť u všech 60 předpisů komplikace s anestetikem (vaskulární). Na druhém pracovišti byl jako důvod nedodržení zaznamenán u 42 (71,2 %) předpisů císařský řez.

V Nizozemsku se roztoky HES pro infuze nejčastěji používaly při srdečních operacích a pro mimotělní oběh (n = 44 předpisů, 73,3 %).

V terénní analýze provedené držiteli rozhodnutí o registraci potvrdilo jedno belgické pracoviště (1/2) použití mimo rozsah rozhodnutí o registraci, které bylo přisouzeno standardnímu léčebnému protokolu v dané instituci, a pět dotazovaných belgických pracovišť potvrdilo, že infuzní roztoky HES používají k prevenci hypotenze u pacientů během císařského řezu se spinální anestézií. Dvě dotazovaná pracoviště v Nizozemsku potvrdila, že používají infuzní roztoky HES v srdeční chirurgii.

- Nedodržování kontraindikací

Rozpis nedodržovaných kontraindikací je uveden v tabulce níže:

	Rozdělení podle kontraindikace
Celkem	122 (6,55 %)

Kritické onemocnění	66 (3,54 %)
Porucha funkce ledvin	41 (2,20 %)
sepsa	18 (0,97 %)

Nejčastější nedodržování kontraindikací bylo zjištěno na 2 pracovištích v Itálii (n = 17, 100 % a n = 12, 57,1 %, předpisy z těchto dvou pracovišť), následoval po 1 pracovišti ve Francii (n = 15, 26,3 %) a ve Španělsku (n = 13, 23,6 %).

18 pacientů (0,97 %) se sepsí, kteří byli léčeni infuzními roztoky HES, pocházelo z 10 pracovišť v 6 zemích. Sedm (7) pacientů mělo kromě sepse ještě jednu kontraindikaci (poškození ledvin (3), závažnou koagulopatii (3), závažné poškození funkce jater (2), substituční léčbu ledvin (1) a dehydrataci (1)).

- Nedodržování dávkování

Míra nedodržování dávkování byla nízká (0,16 %), medián dávky byl 500 ml a medián maximální doby trvání byl 0,583 h (rozsah: 0,02 h až 23,97 h).

Po přezkoumání výsledků této studie používání léčiva byla držitelům rozhodnutí o registraci položena řada otázek, a to jak ohledně podrobností studie, její generalizovatelnosti a reprezentativnosti, tak ohledně obav, pokud jde o pokračující nedodržování důležitých opatření, jejichž účelem je zabránit používání infuzních roztoků HES u pacientů, u nichž hrozí závažné poškození zdraví.

### **Diskuse výboru PRAC k výsledkům studie používání léčiva**

Výbor PRAC se podrobně zabýval otázkou, nakolik jsou výsledky studie používání léčiva pro země EU reprezentativní. Na studii se podílelo 32 akreditovaných nemocnic v devíti zemích, což představuje rozsáhlou distribuci v EU.

Reprezentativnost výsledků byla rovněž analyzována post-hoc analýzou citlivosti, kdy bylo vyloučeno pracoviště, které přispělo největším počtem pacientů (149 pacientů z celkového počtu 1 851). Nebyl zjištěn žádný relevantní vliv tohoto konkrétního pracoviště na celkové výsledky, což dále podporuje obecnou reprezentativnost výsledků.

Celkově se soudí, že je tato studie používání léčiva pro hlavní klinické používání v EU reprezentativní a že jsou klíčové výsledky spolehlivé. Výbor PRAC konstatoval, že se infuzní roztoky HES mohou do určité míry používat i mimo nemocniční prostředí (např. v naléhavých případech ve vojenském prostředí), což není ve studii podchyceno. Soudí se však, že tím nejsou současné údaje ze studie používání léčiva zpochybněny a že to ani nemá vliv na výsledky studie.

Výbor PRAC konstatoval, že celková míra nedodržování podmínek dle údajů o přípravku zůstává vysoká (23,91 %). Výbor PRAC projednal zejména výsledky zemí, ve kterých byla tato míra nedodržování podmínek dle údajů o přípravku velmi vysoká, což byly konkrétně Belgie, Nizozemsko, Itálie a Francie. I když je při srovnávání jednotlivých studií používání léčiva třeba postupovat s opatrností, výbor PRAC konstatoval, že nedodržování kontraindikací a indikací na pracovištích v Belgii a Nizozemsku bylo v současných studiích ještě častější než v předchozích dvou studiích hodnocených v roce 2017. To poukazuje na skutečnost, že opatření pro zmírnění rizik zavedená na základě postupu přezkoumání v roce 2018 nebyla dodržována, a to přestože všechna pracoviště prošla školením pro účely akreditace. Není tedy pravděpodobné, že by toto nedodržování v Belgii nebo Nizozemsku bylo způsobeno nedostatečnou informovaností. Nedodržování podmínek v údajích o přípravku bylo dále vysoké v Itálii (81,6 %) a ve Francii (39,9 %); v ostatních členských státech zastoupených ve stávající studii používání léčiva se pohybovalo mezi 5,7 % a 25,9 %. Kombinace (dodatečných) opatření pro zmírnění

rizik (schválených v roce 2018) tedy účinně nezajišťuje, aby se infuzní roztoky HES nepoužívaly u pacientů s rizikem závažného poškození zdraví.

Výbor PRAC zejména vyjádřil vážné obavy ohledně vysokého stupně nedodržování kontraindikací, které představuje 6,6 % neadherentních předpisů, z nichž 3,5 % byly předepisovány kriticky nemocným pacientům, 2,2 % pacientům s poruchou funkce ledvin a přibližně 1 % pacientům se sepsí. Výsledky současných výsledků studie používání léčiva navíc ukázaly, že 7 z 18 pacientů se sepsí, u nichž byl roztok HES použit, mělo navíc k sepsi ještě jednu kontraindikaci (poruchu funkce ledvin, těžkou koagulopatii, těžkou poruchu funkce jater, renální substituční léčbu a dehydrataci).

Pokud jde o důvody nedodržení indikace, držitelé rozhodnutí o registraci odkázali na terénní průzkum, který ukázal, že na dvou pracovištích v Belgii bylo hlavním důvodem nedodržení indikace (u 93,3 %) použití císařského řezu a komplikace anestezie (vaskulární). V Nizozemsku byly důvodem 44 (73,3 %) neadherentních předpisů srdeční operace a mimotělní oběh. Vzhledem k těmto dalším informacím předloženým držiteli rozhodnutí o registraci se zdá, že nedodržování indikací je v těchto členských státech běžná praxe. Dále, z dostupných informací z ostatních členských států nelze vyvozovat, zda výsledky zjištěné na pracovištích ve Francii a Itálii jsou nebo nejsou pro situaci na vnitrostátní úrovni reprezentativní. Vzhledem k tomu, co se zdá být úmyslným nedodržením terapeutické indikace předepisujícími lékaři, jsou vážně pochybnosti o tom, zda u těch lékařů, kteří nedodržují stávající omezení, mohou další opatření pro zmírnění rizik vést ke snížení počtu případů nedodržování léčby.

Jak bylo projednáno v rámci posledního postupu PSUSA (PSUSA/00001694/202103), expozici pacientů nelze přesně stanovit a odhaduje se na základě prodaných jednotek. Prodej infuzních roztoků HES v EHP od roku 2019 do roku 2020 sice celkově o 26 % (Fresenius Kabi) a o 13 % (BBraun) poklesl, i tak však z těchto údajů o prodeji vyplývá, že od doby zavedení plánu nápravných opatření je přípravku stále vystaven značný počet pacientů (u přípravku BBraun v roce 2020: 37 310 patientských dnů, u přípravku Fresenius Kabi: 678 684 pacientů ročně; tyto údaje je třeba brát s opatrností vzhledem k různým metodám odhadu použitým u těchto držitelů rozhodnutí o registraci), zejména s ohledem na celkové dodržování nižšího dávkování (tj. méně infuzního roztoku HES používaného u jednotlivých pacientů). To vyvolává závažné obavy vzhledem k vysoké míře nedodržování klíčových omezení, jako jsou indikace a kontraindikace, což znamená, že významná část pacientů, kteří jsou vystavováni infuzním roztokům HES, vystavena být vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje závažných nežádoucích příhod neměla.

Výbor PRAC vzal na vědomí obecné dodržování doporučené dávky a délku léčby. Výbor PRAC nicméně dospěl k závěru, že nelze stanovit mezní úroveň, pod níž by u zranitelných skupin obyvatelstva nedocházelo k poškození zdraví, a že důkazy poškození zdraví jsou zjišťovány i u skupin pacientů léčených dávkami, které jsou v souladu se stávajícími doporučeními. Proto nelze dospět k závěru, že použití u kontraindikovaných pacientů, jak je v současné studii používání léčiva zjišťováno, je vzhledem k použitým dávkovacím režimům bezpečné. V roce 2013 byla zavedena doporučení k omezení dávek s cílem zlepšit bezpečnost používání infuzních roztoků HES.

Z těchto výsledků současné studie používání léčiva vyplynulo, že z těchto omezení při používání, jež byla v roce 2013 zavedena, jsou některá zřejmě dodržována, konkrétně doporučení ohledně dávky a délky léčby. Vzhledem k tomu, že dodržování některých omezení se zdá být na přijatelné úrovni, naznačuje to, že zdravotničtí pracovníci si jsou těchto omezení vědomi a ostatní omezení nedodržují vědomě.

Výbor PRAC uznal, že 100% dodržování podmínek dle údajů o přípravku nemusí být proveditelné, nicméně míra nedodržování by měla být úměrná zjištěným rizikům a alespoň indikace a kontraindikace by měly být opravdu dodržovány. Vzhledem k tomu, že u pacientů se sepsí, poruchou funkce ledvin nebo kritickým onemocněním bylo prokázáno závažné zdravotní poškození, vyvolává stávající významný podíl používání infuzních roztoků HES u těchto kontraindikovaných populací v kombinaci s vysokou expozicí pacientů významné obavy z hlediska veřejného zdraví.

Na základě výše uvedených skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že opatření pro zmírnění rizik zavedená v předchozím postupu přezkoumání v roce 2018 nebyla dostatečně účinná, neboť hodnocení současných výsledků studií používání léčiva prokazuje, že klíčová omezení používání infuzních roztoků HES nejsou ke zmírnění zjištěných a závažných rizik spojených s infuzními roztoky HES dostatečně dodržována.

### **Další informace poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci**

V reakci na žádosti výboru PRAC předložili držitelé rozhodnutí o registraci další informace a argumenty. Kromě dalších podrobností a úvah týkajících se výsledků studie používání léčiva držitelé rozhodnutí o registraci namítali, že celkové používání infuzních roztoků HES a nedodržování podmínek dle údajů o přípravku se od roku 2018, kdy byla zavedena nová opatření pro zmírnění rizik, snížilo.

- Údaje o bezpečnosti po uvedení přípravku na trh

Držitelé rozhodnutí o registraci potvrdili, že počet spontánních hlášení jednotlivých bezpečnostních případů (ICSR) v zemích EHP poklesl po prvním informačním dopise přímo zasílaném zdravotnickým pracovníkům v listopadu 2013 po předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 107i, kde byli zdravotničtí pracovníci informováni o zjištěných rizicích a zavedených omezeních použití. Rovněž bylo poukázáno na to, že v období od roku 2019 do března 2021 bylo v Evropském hospodářském prostoru podáno devět hlášení jednotlivých bezpečnostních případů. Žádný z těchto případů neměl smrtelné následky. Ve většině z těchto případů bylo s ohledem na hlášenou indikaci navrženo použití mimo rozsah rozhodnutí o registraci a ve 3 případech byl uveden císařský řez. Nežádoucí účinky byly převážně závažné, ale ve všech případech byly zaznamenány zkreslující faktory (současně podezřelé léčivé přípravky, základní onemocnění) nebo alternativní vysvětlení.

Výbor PRAC vzal na vědomí stávající údaje dostupné po uvedení infuzních roztoků HES na trh, u nichž bylo po zavedení nejnovějších opatření pro zmírnění rizik v roce 2018 hlášeno pouze několik málo hlášení jednotlivých bezpečnostních případů. Nicméně vzhledem k povaze těchto přípravků a skutečnosti, že jsou na trhu již po několik desetiletí, lze předpokládat značnou míru nedostatečného hlášení nežádoucích účinků. Tyto přípravky se používají zejména ve složitých nebo naléhavých situacích, kdy se u pacienta uplatňuje více terapií, a proto je obtížné určit u kteréhokoliv zaznamenaného nežádoucího účinku léčivého přípravku jeho možný kauzální faktor, což také může ovlivňovat míru hlášení. Pravděpodobnost, že infuzní roztoky HES budou identifikovány jako možný kauzální činitel poruchy funkce ledvin nebo úmrtí, se také může snižovat tím, že mezi akutní expozicí infuznímu roztoku HES a příslušným nežádoucím účinkem může být časová prodleva; i to přispívá k nedostatečné míře hlášení. Na základě údajů z klinických studií, a nikoli ze spontánních hlášení, bylo navíc zjištěno a potvrzeno riziko zvýšené úmrtnosti a selhání ledvin. Nízký počet hlášení ISCR obdržených v letech 2019–2021 neposkytuje dostatečné ujištění, které by tlumilo závažné obavy z úrovně neadherence uvedené ve studii používání léčiva.

Držitelé rozhodnutí o registraci rovněž poukázali na to, že to je v souladu s údaji z nejnovější studie PSUSA (PSUSA/00001694/202103), u níž nebyla zjištěna žádná nová významná rizika. Výbor PRAC nicméně konstatoval, že rizika vyplývající z nesprávného použití HES nejsou nová, ale jsou z klinických studií dobře známá.

- Další publikace

Držitelé rozhodnutí o registraci rovněž předložili osm nedávno zveřejněných studií, a to šest klinických studií<sup>5</sup> (Gupta 2021, Suzuki 2020, Kwak 2018, Nizar 2020, Mahroc 2021, Lee 2021) a dvě metaanalýzy<sup>6</sup> (Chappel 2021 a Pensier 2021).

Z uvedených šesti randomizovaných kontrolovaných klinických studií se ve čtyřech infuzní roztoky HES porovnávaly s albuminem a ve dvou s krystaloidy. Čtyři studie porovnávající infuzní roztoky HES s albuminem (Lee 2021, Suzuki 2020 a Kwak 2018) nebo gelaspanem (Nizar 2020) se týkaly pacientů po rozsáhlé srdeční, ortopedické nebo břišní (jaterní a pankreatické) operaci. Do těchto čtyř studií bylo zařazeno jen málo pacientů (maximálně 66 pacientů v každém rameni). Ve třech studiích (Nizar 2020, Kwak 2018 a Suzuki 2020) se infuzní roztoky HES používaly buď k prevenci hypotenze vyvolané spinální anestézií, nebo během chirurgického zákroku v závislosti na změně tepového objemu, nebo dokonce systematicky po abdominální exploraci. Pouze v jedné studii (Lee 2021) se infuzní roztoky HES podávaly při poklesu arteriálního tlaku / zvýšení tepové frekvence nebo akutním chirurgickým krvácením. Ve dvou zbývajících studiích (Marhaus 2021, Gupta 2021) byly u pacientů po rozsáhlé ortopedické operaci nebo operaci dolní části břicha se spinální anestézií infuzní roztoky HES porovnávány s krystaloidy. Do těchto studií bylo zařazeno jen málo pacientů (přibližně čtyřicet pacientů v každém rameni). Infuzní roztoky HES se používaly k prevenci spinální anestezie nebo v průběhu chirurgického zákroku při poklesu středního arteriálního krevního tlaku nebo zvýšení tepové frekvence. Nebylo jasné specifikováno žádné pooperační krvácení.

Šest studií proběhlo mimo EU: pět v asijských nebo severoafrických zemích a jedna v USA. V pěti studiích nebyl mezi HES a jinými koloidními roztoky zjištěn z hlediska bezpečnosti nebo účinnosti žádný významný rozdíl. Pouze jedna studie (Gupta 2021) prokázala, že v prevenci hypotenze u pacientů podstupujících chirurgický zákrok v dolní části břicha za spinální anestezie je přednasyčení 6% hetaškrobem (HES) v koncentraci 5 ml/kg účinnější než 15 ml/kg plasmalytu (krystaloidů). V publikaci Marhase a kol. dospěli autoři k závěru, že u velkých ortopedických operací je fluidní resuscitace s použitím koloidů (HES) ve srovnání s krystaloidy spojena se stabilnější hemodynamikou a lepší perfuzí tkání. Obecně neprobíhalo těchto šest menších studií vždy v souladu s podmínkami registrace a nepřineslo dostatečné údaje, které by mohly u infuzních roztoků HES významně změnit poměr přínosů a rizik.

Dvě metaanalýzy zahrnovaly dospělé pacienty po operaci a trauma. Pensierova metaanalýza se týkala sedmi prospektivních randomizovaných studií, do kterých bylo zařazeno 2 398 dospělých při rozsáhlém břišním chirurgickém zákroku za použití HES v porovnání s krystaloidy. Výsledky neprokázaly mezi oběma skupinami (RR=1,22, 95% CI, 0,94–1,59; P = . 13) žádný rozdíl v riziku 30denního akutního poškození ledvin (AKI). Chappelova metaanalýza zahrnovala 90 prospektivních randomizovaných studií s HES v porovnání s krystaloidy, želatinou nebo albuminem při chirurgickém zákroku a traumatu. Výsledky neprokázaly žádné rozdíly ve funkci ledvin a potřebě renální substituční léčby (RRT) mezi chirurgickými pacienty, u nichž byl použit HES respektive srovnávací přípravky. Úmrtnost byla

<sup>5</sup> P. Gupta and all: Efficacy of Intravenous Fluid Plasmalyte and 6% Hetastarch in Preventing Spinal Anaesthesia Induced Hypotension in Patients undergoing Lower Abdominal Surgeries: A Randomised Clinical Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021 May, Vol-15(5): UC26-UC30

T. Suzuki and all: Open randomized trial of the effects of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4/9 and 5% albumin on safety profile, volume efficacy, and glycolyx degradation in hepatic and pancreatic surgery. *Journal of Anesthesia* (2020) 34:912–923

H.J. Kwak and all: Acid/base alterations during major abdominal surgery: 6% hydroxyethyl starch infusion versus 5% albumin *Korean Journal of Anesthesiology* VOL. 71, NO. 6, December 2018

N. D. Nizar and all: Comparing the Effects of Pre-loading with Gelatine 4% Plasma Volume Expander and 6% Hydroxyethyl Starch Solution Before Spinal Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery. *Malays J Med Sci*. 2020;27(6):68–78

S. Mahrous and all: Evaluation of two different fluids regimens on central venous-to-arterial Carbon Dioxide difference (pCO<sub>2</sub> gap) - a randomized controlled trial. *Egyptian Journal of Anesthesia* 2021, VOL. 37, NO. 1, 113–122

M. J. Lee and all: Effect of 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Inflammatory Response and Pulmonary Function in Patients Having Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial *Anesthesia and Analgesia* October 2021 • Volume 133 • Number 4

<sup>6</sup> D. Chappel and all: Safety and efficacy of tetrastarches in surgery and trauma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*, 127 (4): 556e568 (2021)

J. Pensier and all : Hydroxyethyl Starch for Fluid Management in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Systematic Review With Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Anesthesia and Analgesia* 2021

srovnatelně nízká, přičemž mezi HES a srovnávacími přípravky nebyly rozdíly. Z výsledků vyplývá, že kombinace krystaloidů a HES má v porovnání se samotnými krystaloidy v odpovídající indikaci klinicky příznivé účinky. Pokud však jde o analýzu podskupin, byly případy AKI ve skupině s použitím HES častější než ve skupině s krystaloidy (RR 1,31; 95 % [1,09–1,59] P = 0,004). Použití přípravků obsahujících vazopresory bylo při použití krystaloidů významně častější než při použití HES (63,4 % oproti 51,4 %; poměr rizika 0,80; 95% CI 0,75–0,85; P < 0,001).

V Chappellově metaanalýze byla většina ponechaných klinických studií porovnávajících infuzní roztoky HES s krystaloidními soluty zveřejněna před předchozím předložením záležitosti k přezkoumání v roce 2017, a tedy již byla výborem PRAC posouzena. Ve čtyřech článkách zveřejněných od roku 2018 a porovnávajících infuzní roztoky HES s krystaloidy nebylo u pacientů, kteří dostali přípravky obsahující 6% HES, prokázáno žádné zvýšené riziko renální toxicity.

Na závěr lze shrnout, že tyto údaje neposkytují dostatečné důkazy pro zpochybnění přínosů a rizik infuzních roztoků HES, jak bylo zjištěno v předchozích přezkumech, a neposkytují žádné smysluplné informace, pokud jde o případnou změnu bezpečnostního profilu infuzních roztoků HES.

Závažné poškození zdraví bylo prokázáno v jedné rozsáhlé randomizované klinické studii, kde se infuzní roztoky HES používaly u kontraindikovaných populací. Při postupech přezkoumání v letech 2012 a 2013 bylo prokázáno, že u pacientů se závažnou sepsí a nežádoucími účinky na ledviny, zejména u kriticky nemocných pacientů, se v porovnání s krystaloidy HES pojí se zvýšeným rizikem úmrtí. Ve dvou velkých randomizovaných klinických studiích, 6S<sup>7</sup> (Perner A a kol. 2012) a VISEP<sup>8</sup> (Brunkhorst FM a kol., 2008), se použití HES u kriticky nemocných pacientů pojilo u pacientů se sepsí a septickým šokem se zvýšeným rizikem úmrtí do 90. dne. Tato zjištění byla potvrzena dvěma meta-analýzami<sup>9</sup> (Zarychanski a kol. 2013 a P. Perel, I. Roberts, a K. Ker, 2013). Výsledky studií VISEP, 6S a CHEST<sup>10</sup> (Myburgh a kol., 2012) prokázaly u pacientů se sepsí nebo kritickým onemocněním léčených HES, zvýšené riziko nežádoucích účinků na ledviny, včetně selhání ledvin a vyššího rizika renální substituční léčby. Nedávné publikace tyto údaje z literatury a předchozí evropská hodnocení nezpochybňují.

### **Diskuse o navrhovaných opatřeních k řízení rizik**

Držitelé rozhodnutí o registraci rovněž navrhli další opatření pro zmírnění rizik s cílem řešit přetrvávající nedodržování podmínek dle údajů o přípravku. Mezi ně patřily:

- revize obsahu vzdělávacích materiálů CAP,
- každoroční povinná recertifikace zdravotnických pracovníků spojená s povinným závěrečným přezkoušením,
- povinná každoroční akreditace nemocničních oddělení,
- závazný dopis, který musí podepsat vedoucí oddělení i všichni zdravotničtí pracovníci, kteří HES používají, aby potvrdili, že se hydroxyethylškrobové přípravky nepoužívají při absenci akutní ztráty krve (k profylaxi),
- dopis lékárníkovi se seznamem akreditovaných útvarů, kterým se smějí hydroxyethylškrobové přípravky dodávat,

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> Zarychanski R, et al., Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013. 309(7): p. 678-88. Perel, P., I. Roberts, and K. Ker, Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 2: p. CD000567.

<sup>10</sup> 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



- změny v údajích o přípravku.

Během ústního vysvětlení, které proběhlo dne 7. února 2022, navrhli držitelé rozhodnutí o registraci další opatření, a to zavést ve čtyřech vybraných členských státech (Belgie, Nizozemsko, Itálie, Francie) povinnost nemocnic zadávat u jednotlivých pacientů do elektronické databáze informace o indikaci a kontraindikacích. Tyto informace by se poté použily k omezení dodávek pouze do těch nemocnic, v nichž je míra nedodržování podmínek léčby nižší než 20 %. Držitelé rozhodnutí o registraci navrhli, aby bylo toto opatření uvedeno v příštích zprávách PSUR.

Výbor PRAC tyto návrhy dalších opatření pro zmírnění rizik předložené držiteli rozhodnutí o registraci zvážil. Diskutovalo se zejména o jejich proveditelnosti a účinnosti. Podle výboru PRAC jsou návrhy na závazná prohlášení a dopis lékárníkům se seznamem akreditovaných útvarů, jimž se infuzní roztoky HES smějí dodávat, opatření s nejistým dopadem při prevenci používání mimo podmínky registrace, zejména v souvislosti s již existujícími opatřeními k omezení dodávek infuzních roztoků HES na akreditovaná pracoviště/nemocnice a certifikované zdravotnické pracovníky. Výbor PRAC dospěl k závěru, že jelikož případy nedodržování podmínek dle údajů o přípravku v některých zemích nejsou důsledkem nedostatečné informovanosti o opatřeních pro minimalizaci rizik zavedených v letech 2013 a 2018, by další revize vzdělávacích materiálů pro zdravotnické pracovníky, povinné každoroční přeškolení a další komunikace prostřednictvím např. informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky (DHPC) stávající chování při předepisování dostatečně nezměnily. Další rozšiřování nároků by mohlo mít opačný účinek, totiž že by zdravotničtí pracovníci podmínky dle údajů o přípravku a zavedená opatření dodržovali ještě méně než dosud.

Výbor PRAC také projednal nejnovější návrh, aby byla ve čtyřech členských státech zavedena povinnost vkládat informace o jednotlivých pacientech do databáze, a konstatoval, že držitel rozhodnutí o registraci nepředložil žádné posouzení jeho proveditelnosti. Výbor PRAC zpochybnil možný dopad tohoto opatření z hlediska minimalizace rizika pro pacienty, přičemž vzal v úvahu, že by vzhledem k terapeutické indikaci infuzních roztoků HES (např. při akutní ztrátě krve) byly zadávány pouze retrospektivní údaje. Výbor PRAC rovněž zpochybnil proveditelnost tohoto návrhu a dospěl k závěru, že by tento návrh představoval pro systém zdravotní péče další zátěž v důsledku administrativních omezení v prostředí, kde klinický výsledek silně závisí na schopnosti přijímat rychlá rozhodnutí.

Výbor PRAC vzal v úvahu také další opatření pro zmírnění rizik, včetně změn v údajích o přípravku a aktualizace vnitrostátních nebo evropských terapeutických pokynů od učených společností.

Bylo konstatováno, že návrh na změnu údajů o přípravku spočívající v tom, že se z bodů 4.6 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku odstraní text týkající se použití infuzních roztoků HES při císařském řezu, by na chování předepisujících lékařů neměl významný vliv. Navrhované změny zejména nebrání záměrnému použití s ohledem na místní klinické protokoly (např. použití k profylaxi).

Aktualizace vnitrostátních nebo evropských terapeutických pokynů od uznaných učených společností přesahuje rámec opatření, která může formálně provést agentura EMA, Evropská komise nebo příslušné orgány členských států EU. Rovněž byla zpochybněna proveditelnost a to, zda by jí mohlo být dosaženo v přiměřeném časovém rámci úměrném zjištěným závažným rizikům spojeným s expozicí v kontraindikovaných situacích. Tyto terapeutické pokyny jsou definovány učenými společnostmi, nikoli příslušnými vnitrostátními orgány nebo držiteli rozhodnutí o registraci.

Výbor PRAC rovněž na základě informací od držitelů rozhodnutí o registraci o očekávaném dalším snížení počtu akreditovaných pracovišť a omezeném zájmu pracovišť o účast ve studii používání léčiva konstatoval, že další studie, která by hodnotila dodržování navrhovaných revidovaných dodatečných opatření pro zmírnění rizik, nemusí přinést smysluplné výsledky, takže by nebylo možné měřit, zda by byli budoucí pacienti léčeni v souladu s údaji o přípravku.

## **Celkové shrnutí**

Výbor PRAC usoudil, že dodržování opatření pro minimalizaci rizik uložených v rámci přezkoumání podle článku 107i (EMA/H/A-107i/1376) v roce 2013 a článku 107i (EMA/H/A-107i/1457) v roce 2018 má pro zajištění příznivého poměru přínosů a rizik infuzních roztoků HES zásadní význam. Infuzní roztoky HES se však stále používají u kontraindikovaných populací, včetně kriticky nemocných pacientů, pacientů s poruchou funkce ledvin nebo pacientů se sepsí, a odhadovaná úroveň pokračujícího používání u těchto populací, u nichž bylo prokázáno závažné poškození zdraví, včetně zvýšeného rizika úmrtí, vyvolává závažné obavy z hlediska veřejného zdraví. Informace poskytnuté v rámci tohoto postupu ukazují, že nedodržování není způsobeno výhradně nedostatečnou informovaností předepisujících lékařů o omezeních, takže další komunikace, vzdělávání a další navrhovaná opatření by nejspíše nebyla dostatečně účinná.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že nelze určit žádná další opatření pro zmírnění rizik ani jejich kombinace, které by u infuzních roztoků HES dostatečně zajišťovaly jejich bezpečné používání.

Byly důkladně prodiskutovány i další údaje z literatury (randomizované kontrolované klinické studie a metaanalýzy) a spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh (snížená četnost hlášení během deseti let), jakož i počet certifikovaných zdravotnických pracovníků a akreditovaných nemocnic. Tyto prvky nepřinesly žádné nové poznatky, kterými by se již nebyly zabývaly předchozí postupy, jako je nejnovější studie PSUSA (říjnové jednání výboru PRAC v roce 2021) a přezkoumání v roce 2018.

Vzhledem k závažnosti bezpečnostních otázek a k tomu, že podíl pacientů, kteří jsou těmto rizikům při neexistenci účinných opatření pro zmírnění rizik vystaveni, by mohl mít závažné důsledky pro veřejné zdraví, včetně potenciálně zvýšené úmrtnosti, dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik již není u infuzních roztoků hydroxyethylškrobu příznivý, a doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci.

Má se za to, že k informování o nadcházejícím pozastavení registrací v dotčených členských státech EU jsou přímé dopisy zdravotnickým pracovníkům postačující.

## **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- závěry Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) z přezkumů podle článku 31 směrnice (EMA/H/A-31/1348) a článku 107i směrnice 2001/83/ES (EMA/H/A-107i/1376), které byly dokončeny v roce 2013, zněly tak, že infuzní roztoky hydroxyethylškrobu (HES) zvyšují u pacientů se sepsí nebo u kriticky nemocných pacientů riziko úmrtí a selhání ledvin, a proto by tyto populace měly být kontraindikovány.
- V následném postupu podle článku 107i směrnice 2001/83/ES (EMA/H/A-107i/1457) byla zavedena kombinace nových opatření k minimalizaci rizik k účinnému zajištění, že se roztoky HES nebudou u pacientů s rizikem závažného poškození zdraví, jako jsou pacienti se sepsí nebo s kritickým onemocněním, používat.
- V rámci současného postupu podle článku 107q směrnice 2001/83/ES pro infuzní roztok HES výbor PRAC vyhodnotil konečné výsledky studie užívání léků (DUS, EUPAS32145) s cílem zhodnotit účinnost opatření k minimalizaci rizik zavedených v roce 2018 v rámci postupu přezkoumání EMA/H/A-107i/1457.
- Výbor PRAC přezkoumal předložené konečné výsledky studie používání léčiva (EUPAS32145) i odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci písemně a při ústním vysvětlení, které zahrnovaly návrhy dalších opatření k minimalizaci rizik.

- Výbor PRAC dospěl k závěru, že nedodržování podmínek podle údajů o přípravku přetrvává i přes rozsáhlá dodatečná opatření k minimalizaci rizik zavedená jako výstup předchozího postupu přezkoumání v roce 2018. Výbor PRAC byl zejména znepokojen přetrvávajícím vysokým stupněm nedodržování kontraindikací, jak byl zjištěn v současné studii používání léčiva, kde činil 6,6 % všech neadherentních předpisů. Z toho 3,5 % činily předpisy pro kriticky nemocné pacienty, 2,2 % předpisy pro pacienty s poruchou funkce ledvin a přibližně 1 % předpisy pro pacienty se sepsí. Výbor PRAC byl navíc znepokojen vysokým celkovým stupněm nedodržování podmínek dle údajů o přípravku zjištěným ve čtyřech členských státech (v rozmezí od 81,6 % do 94,1 % v Belgii, Itálii a Nizozemsku a 39,9 % ve Francii).
- Výbor PRAC vzal na vědomí obecné dodržování doporučené dávky a délku léčby. Výbor PRAC nicméně dospěl k závěru, že nelze stanovit mezní úroveň, pod níž by u zranitelných skupin obyvatelstva nedocházelo ke zdravotní újmě, a že důkazy prokazující zdravotní újmu jsou zjišťovány i u skupin pacientů léčených dávkami, které odpovídají stávajícím doporučením. Proto nelze dospět k závěru, že použití u kontraindikovaných pacientů, jak bylo v rámci studie používání léčiva zjištěno, je při použitých dávkovacích režimech bezpečné.
- Vzhledem k výsledkům současné studie používání léčiva dospěl výbor PRAC k závěru, že se HES stále používá u kontraindikovaných populací, včetně kriticky nemocných pacientů, pacientů s poruchou funkce ledvin nebo pacientů se sepsí, a že odhadovaná úroveň pokračujícího používání u těchto populací, u nichž bylo prokázáno závažné poškození zdraví, včetně zvýšeného rizika úmrtí, vyvolává závažné obavy z hlediska veřejného zdraví.
- Výbor PRAC zvážil další opatření k minimalizaci rizik s cílem snížit rozsah nedodržování podmínek používání infuzních roztoků HES dle údajů o přípravku. Mezi tato opatření patřily změny v údajích o přípravku a v programu kontrolovaného přístupu, jako jsou další omezení dodávek, písemný závazek, revize školicích materiálů, povinná každoroční recertifikace zdravotnických pracovníků a jejich závěrečné přezkoušení, každoroční recertifikace nemocnic, povinné vkládání některých informací o pacientech do databáze ve vybraných členských státech, v nichž byla ve studii používání léčiva zaznamenána nejvyšší míra nedodržování podmínek, a dále komunikace prostřednictvím přímých informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky. Z informací získaných z tohoto postupu však vyplývá, že k nedodržování podmínek nedochází výhradně proto, že je o omezeních mezi předepisujícími lékaři nedostatečně povědomí, takže by další komunikace, vzdělávání a další navrhovaná opatření nebyla nejspíše dostatečně účinná. Výbor PRAC rovněž na základě informací od držitelů rozhodnutí o registraci o očekávaném dalším snížení počtu akreditovaných pracovišť a omezeném zájmu pracovišť o účast v některé studii používání léčiva konstatoval, že by další studie, která by hodnotila dodržování navrhovaných revidovaných dodatečných opatření k minimalizaci rizik, nemusela přinést smysluplné výsledky, takže nelze zjistit, nakolik by byli budoucí pacienti léčeni v souladu s podmínkami v údajích o přípravku. Výbor PRAC dospěl k závěru, že nelze určit žádné další opatření k minimalizaci rizik ani žádnou kombinaci takových opatření, které by dostatečně zajišťovaly, že se budou infuzní roztoky HES používat bezpečně. Vzhledem k výše uvedenému dospěl výbor PRAC k závěru, že podle článku 116 směrnice 2001/83/ES rizika spojená s používáním HES převažují nad jejich přínosy, tedy že poměr přínosů a rizik pro infuzní roztoky HES již není nadále příznivý.

Výbor PRAC proto doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I tohoto doporučení.

### **Stanovisko skupiny CMDh**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC, informací držitelů rozhodnutí o registraci předložených písemně, včetně stanoviska, i v rámci ústního vysvětlení, souhlasí skupina CMDH s celkovými závěry a zdůvodněním uvedeného doporučení.

### ***Intervence třetích stran po přijetí doporučení výboru PRAC***

Skupina CMDh v návaznosti na přijetí doporučení výboru PRAC a před svým plenárním zasedáním obdržela trojí písemnosti od dvou evropských učených společností a od zkoušejícího v jedné probíhající klinické studii s hydroxyethylškrobovými přípravky (dále jen „třetí strany“), v nichž jsou vyjádřeny názory těchto třetích stran na bezpečnostní profil předmětných přípravků, jejich význam v jednotlivých terapeutických přístupech k léčbě hypovolemie a dopad, který doporučení výboru PRAC může mít na probíhající klinickou studii s hydroxyethylškrobem jako hodnoceným léčivým přípravkem.

Skupina CMDh tyto intervence zvážila v souvislosti s přijetím svého stanoviska k doporučení výboru PRAC a dospěla k závěru, že zjištění předložená třetími stranami nemají na celkové závěry a doporučení výboru PRAC vliv, neboť buď již byly zohledněny výborem PRAC v rámci jeho hodnocení, nebo jsou v pravomoci příslušných vnitrostátních orgánů, pokud jde o probíhající klinické hodnocení.

### ***Celkový závěr***

Skupina CMDh jakožto majorita soudí, že poměr přínosů a rizik infuzních roztoků hydroxyethylškrobu (HES) není příznivý.

Skupina CMDh proto podle článku 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavit pro infuzní roztoky hydroxyethylškrobu (HES) rozhodnutí o registraci.

### **Příloha III**

**Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci**

## **Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci**

Před zrušením pozastavení rozhodnutí o registraci infuzních roztoků obsahujících hydroxyetylškrob (HES) příslušné orgány zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili níže uvedené podmínky:

Aby bylo možné zrušit pozastavení rozhodnutí o registraci, musí držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci poskytnout spolehlivé vědecké důkazy prokazující příznivý poměr přínosů a rizik u klinicky významné populace (klinicky významných populací) pacientů spolu se souborem opatření k minimalizaci rizik, která mohou dostatečně chránit pacienty se zvýšeným rizikem závažného poškození před vystavením infuzním roztokům obsahujícím HES.