



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 giugno 2018
EMA/422341/2018

Soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico: il CMDh introduce nuove misure per la protezione dei pazienti

I medicinali resteranno sul mercato a condizione che vengano implementati un programma di formazione, l'accesso controllato e avvertenze apposte sulla confezione

Il CMDh¹ ha stabilito che le soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico (HES) debbano rimanere sul mercato a condizione che sia implementata una combinazione di misure aggiuntive per proteggere i pazienti. Ciò fa seguito ad ulteriori riflessioni, in consultazione con gli Stati membri dell'Unione Europea (UE), sull'opportunità di introdurre nuove misure che possano ridurre efficacemente i rischi associati a questi medicinali.

Le soluzioni per infusione HES vengono utilizzate per reintegrare il volume plasmatico in seguito a perdita acuta (improvvisa) di sangue, laddove il trattamento con medicinali alternativi noti come "cristalloidi" in monoterapia non sia considerato sufficiente.

Nel gennaio 2018, il comitato dell'EMA per la sicurezza dei medicinali, il PRAC, aveva raccomandato di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali perché continuavano ad essere utilizzati nei pazienti in condizioni critiche e nei pazienti con sepsi nonostante le restrizioni introdotte nel 2013 a causa del rischio di danno renale e mortalità in queste popolazioni di pazienti.

Il CMDh ha concordato con la valutazione del PRAC riguardo ai gravi rischi nei pazienti critici e nei pazienti con sepsi. Tuttavia, il CMDh ha riservato ulteriore considerazione al ruolo degli HES nella pratica clinica di alcuni paesi, ha osservato che le precedenti misure di minimizzazione del rischio hanno avuto qualche effetto e ha considerato che una combinazione di nuove misure di minimizzazione del rischio garantirebbe in modo efficace che le soluzioni HES non vengano utilizzate in pazienti a rischio.

Le nuove misure sono:

- l'implementazione di un programma di accesso controllato da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio al fine di garantire che solo gli ospedali accreditati siano riforniti di questi medicinali. L'accreditamento prevede che gli operatori sanitari interessati ricevano specifica

¹ The CMDh è un organismo regolatorio che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea, Islanda, Liechtenstein e Norvegia.



formazione sull'utilizzo in sicurezza delle soluzioni per infusione a base di HES. Ulteriori dettagli sulla formazione e sul programma di accesso controllato saranno forniti agli ospedali e agli operatori sanitari nei tempi dovuti;

- avvertenze riportate sulla confezione dei medicinali e nella parte superiore del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) che ricordino agli operatori sanitari che questi medicinali non devono essere utilizzati in pazienti con sepsi o con insufficienza renale o in pazienti critici;
- inviare direttamente una comunicazione scritta agli operatori sanitari per assicurarsi che siano pienamente consapevoli delle condizioni d'uso dei medicinali e delle popolazioni di pazienti che non devono riceverli a causa di un aumento del rischio di danno renale e mortalità.

Inoltre, il CMDh ha richiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre studi per verificare che solo i pazienti che dovrebbero essere trattati con questi medicinali li ricevano. Ciò in aggiunta agli studi in corso per valutare i benefici e i rischi delle soluzioni HES in pazienti con trauma e sottoposti a chirurgia elettiva.

La posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza e l'opinione verrà ora inviata alla Commissione Europea, che adotterà una decisione giuridicamente vincolante a livello dell'UE.

Informazioni per i pazienti

- Le soluzioni per infusione a base di HES vengono utilizzate per reintegrare i fluidi corporei dopo una perdita acuta (improvvisa) di sangue.
- A causa del rischio di danni renali e di esito fatale, le soluzioni per infusione HES non devono essere utilizzate in pazienti con infezione del sangue o problemi renali o in pazienti in condizioni critiche.
- Se le viene somministrata un'infusione di HES, il medico controllerà i reni per verificare che stiano funzionando in maniera adeguata.
- I pazienti che hanno domande o dubbi devono parlare con il loro medico curante.

Informazioni per gli operatori sanitari

- A causa del rischio di danni renali e mortalità, le soluzioni per infusione HES sono controindicate **nei pazienti con sepsi o in pazienti critici.**
- Le soluzioni per infusione HES devono essere utilizzate per la gestione dell'ipovolemia dovuta alla perdita di sangue acuta solo quando i cristalloidi in monoterapia non sono considerati sufficienti. Le soluzioni HES non devono essere utilizzate per il mantenimento dei fluidi corporei.
- L'uso di soluzioni per infusione HES deve essere limitato alla fase iniziale di reintegro del volume per un intervallo di tempo massimo di 24 ore. Il trattamento deve essere accompagnato da un monitoraggio emodinamico continuo, in modo che l'infusione venga interrotta non appena gli obiettivi emodinamici siano stati raggiunti.
- Sono in corso ulteriori studi con soluzioni HES in pazienti con trauma e in quelli sottoposti a chirurgia elettiva per indagare ulteriormente sulla sicurezza a lungo termine degli HES prescritti secondo le raccomandazioni per l'uso (dose inferiore a 30 ml /kg e durata inferiore a 24 ore).

- Il beneficio atteso dal trattamento deve essere attentamente valutato rispetto all'incertezza in merito alla sicurezza a lungo termine.
- Sono disponibili opzioni terapeutiche alternative per la pratica clinica di routine e devono essere considerate in base alle specifiche linee guida cliniche.
- Le soluzioni per infusione a base di HES sono controindicate in pazienti con **compromissione renale o sottoposti a terapia dialitica**. L'uso di HES deve essere interrotto al primo segno di danno renale. È stata osservata una maggiore necessità di terapia sostitutiva renale fino a 90 giorni dopo la somministrazione di HES. La funzione renale dei pazienti deve essere monitorata dopo la somministrazione di HES.
- Le soluzioni per infusione HES sono controindicate nella **coagulopatia grave**. Le soluzioni a base di HES devono essere sospese al primo segno di coagulopatia. I parametri di coagulazione del sangue devono essere monitorati attentamente in caso di uso prolungato.
- Le soluzioni per infusione a base di HES sono controindicate anche **nei pazienti disidratati, iperidratati, pazienti con emorragia intracranica o cerebrale, ustioni, grave iperkaliemia, ipernatriemia, ipercloremia, insufficienza cardiaca congestizia, pazienti sottoposti a trapianto di organi e pazienti con funzionalità epatica compromessa**.

Gli operatori sanitari saranno informati per iscritto dell'esito della revisione e dell'introduzione delle nuove misure di minimizzazione del rischio, che includono l'introduzione di un programma di accesso controllato che prevede la formazione degli operatori sanitari interessati sull'uso sicuro di questi medicinali. Questo programma sarà implementato dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Ulteriori dettagli sulla formazione e sul programma di accesso controllato saranno forniti agli ospedali e agli operatori sanitari nei tempi dovuti.

Maggiori informazioni sui medicinali

Le soluzioni per infusione contenenti HES sono utilizzate per la gestione dell'ipovolemia (basso volume di sangue) causata da perdita ematica acuta, quando il trattamento in monoterapia con soluzioni di infusione alternative note come "cristalloidi" non è considerato sufficiente. Vengono somministrati per infusione (goccia a goccia) in una vena e vengono utilizzati come espansori del volume del sangue per prevenire lo shock a seguito di un'emorragia acuta. Appartengono alla classe di medicinali noti come colloidali.

Accanto agli emoderivati, vi sono due tipologie di medicinali utilizzati per il reintegro del volume plasmatico: cristalloidi e colloidali. I colloidali contengono molecole di grandi dimensioni come l'amido, mentre i cristalloidi, come le soluzioni saline o di Ringer, sono soluzioni elettrolitiche.

Nell'Unione europea (UE), le soluzioni per infusione contenenti HES sono state approvate tramite procedure nazionali e sono disponibili negli Stati Membri sotto vari nomi commerciali.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione delle soluzioni per infusione a base di HES è stata avviata il 17 ottobre 2017 su richiesta dell'Agenzia dei medicinali svedese, ai sensi dell' [Articolo 107i della Direttiva 2001/83/CE](#).

La revisione è stata inizialmente condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i

medicinali per uso umano, che ha emesso una serie di raccomandazioni. La raccomandazione del PRAC è stata trasmessa al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione il 24 gennaio 2018. Il CMDh è un organo regolatorio che rappresenta gli Stati membri dell'Unione Europea, è responsabile di garantire norme di sicurezza armonizzate per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali in tutta l'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, è stata inviata alla Commissione europea. Nell'aprile 2018, la Commissione europea ha chiesto al PRAC e al CMDh di considerare ulteriormente eventuali esigenze mediche insoddisfatte che potrebbero derivare da un provvedimento di sospensione, nonché la fattibilità e la probabile efficacia di ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

Dopo aver esaminato questi aspetti specifici, nel maggio 2018 il PRAC ha confermato la sua precedente raccomandazione di sospensione e ha inviato al CMDh una raccomandazione riveduta. Il CMDh ha ora concluso che le soluzioni per infusione a base di HES devono rimanere sul mercato a condizione che sia implementata una combinazione di misure aggiuntive per la protezione dei pazienti.

Poiché la posizione CMDh è stata adottata a maggioranza, la posizione del CMDh sarà ora inviata alla Commissione Europea, che adotterà una decisione vincolante a livello dell'UE.