



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 luglio 2018
EMA/498908/2018

Soluzioni contenenti amido idrossietilico: il CMDh introduce nuove misure per la protezione dei pazienti

Questi farmaci rimarranno sul mercato a condizione che si implementino la formazione, l'accesso controllato e le avvertenze riportate sulla confezione

In data 27 giugno 2018, il CMDh¹ ha deciso che le soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) devono rimanere sul mercato a condizione che sia implementato un insieme di misure aggiuntive per la protezione dei pazienti. Tale decisione è seguita a un'ulteriore riflessione, sulla base di una consultazione con gli Stati membri della UE, sulla fattibilità dell'introduzione di nuove misure che riducano efficacemente i rischi di questi farmaci.

Le soluzioni HES per infusione sono utilizzate come reintegranti del volume plasmatico a seguito di una perdita ematica acuta (improvvisa), quando il trattamento in monoterapia con medicinali alternativi noti come "cristalloidi" non è considerato sufficiente.

Nel gennaio 2018 il comitato di sicurezza dell'EMA, PRAC, ha presentato una raccomandazione per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi farmaci poiché continuano a essere utilizzati nei pazienti critici e nei pazienti con sepsi nonostante le restrizioni introdotte nel 2013 a causa del rischio di danni renali e mortalità in questi pazienti.

Il CMDh ha concordato con la valutazione del PRAC dei rischi gravi nei pazienti critici e nei pazienti con sepsi. Tuttavia, il CMDh ha preso in ulteriore considerazione il ruolo delle soluzioni HES nella pratica clinica di alcuni Paesi, ha notato che le misure di riduzione dei rischi adottate in precedenza hanno avuto qualche effetto e ha ritenuto che un insieme di nuove misure per la riduzione dei rischi è in grado di garantire che le soluzioni HES non siano utilizzate nei pazienti a rischio.

Le nuove misure sono le seguenti:

- implementazione di un programma per l'accesso controllato da parte delle società che detengono l'autorizzazione per l'immissione in commercio, al fine di garantire che questi farmaci vengano forniti esclusivamente agli ospedali accreditati. L'accreditamento prevede che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento siano formati in relazione all'utilizzo sicuro delle soluzioni HES per infusione. A tempo debito gli ospedali e gli operatori sanitari riceveranno ulteriori informazioni sulla formazione e sul programma di accesso controllato;

¹ Il CMDh è un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea (UE), l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.



- avvertenze sulla confezione dei medicinali e nella parte superiore del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per ricordare agli operatori sanitari che questi medicinali non devono essere utilizzati nei pazienti con sepsi o insufficienza renale o nei pazienti critici;
- comunicazioni dirette agli operatori sanitari per garantire 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 danni renali e di mortalità.

Il CMDh ha richiesto inoltre ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre degli studi per verificare che questi farmaci vengano somministrati esclusivamente ai pazienti che necessitano di tale trattamento. Questa richiesta si aggiunge agli studi in corso sui benefici e i rischi delle soluzioni HES nei pazienti con trauma e nei pazienti sottoposti a chirurgia elettiva.

La posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza ed è stata inviata alla Commissione europea, che ha adottato una decisione vincolante a livello UE il 17 luglio 2018.

Informazioni per i pazienti

- Le soluzioni HES per infusione sono utilizzate per reintegrare i liquidi dell'organismo dei pazienti a seguito di una perdita ematica acuta (improvvisa).
- A causa del rischio di danni renali e mortalità, le soluzioni per infusione HES non devono essere utilizzate nei pazienti con infezioni del circolo ematico, patologie renali o nei pazienti critici.
- Se le viene somministrata un'infusione HES, il medico controllerà lo stato dei suoi reni per verificare che funzionino sufficientemente bene.
- I pazienti che desiderano porre domande o che nutrono perplessità possono rivolgersi al medico che esegue il trattamento.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Dato il rischio di lesioni renali e mortalità, le soluzioni HES per infusione sono controindicate nei pazienti con **sepsi o nei pazienti critici**
- Le soluzioni HES per infusione devono essere somministrate per il trattamento dell'ipovolemia a seguito di una perdita ematica acuta solamente nei casi in cui il trattamento con cristalloidi in monoterapia non è considerato sufficiente. Le soluzioni HES non devono essere utilizzate per il mantenimento dei fluidi.
- L'utilizzo delle soluzioni HES per infusione deve essere limitato alla fase iniziale del ripristino del volume, per un periodo massimo di 21 ore. Il trattamento deve essere eseguito sotto la guida di un monitoraggio emodinamico, in modo da interrompere l'infusione non appena vengono raggiunti gli obiettivi emodinamici.
- Sono in corso ulteriori studi con soluzioni HES in pazienti con trauma e in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva, per studiare ulteriormente la sicurezza a lungo termine delle soluzioni HES prescritte secondo le raccomandazioni per l'uso (dosaggi inferiori a 30 ml/kg e durata del trattamento inferiore a 24 ore).
- I benefici previsti del trattamento devono essere valutati attentamente confrontandoli con i dubbi relativi alla sicurezza a lungo termine
- Sono disponibili opzioni terapeutiche alternative per la pratica clinica di routine che devono essere prese in considerazione secondo le linee guida cliniche rilevanti.

- Le soluzioni HES per infusione sono controindicate nei pazienti con **danno renale o in terapia renale sostitutiva**. L'utilizzo delle soluzioni HES deve essere interrotto al primo segno di danno renale. È stata riportata un'aumentata necessità di terapia renale sostitutiva fino a 90 giorni dopo somministrazione di farmaci HES. Dopo la somministrazione delle soluzioni HES è necessario monitorare la funzionalità renale del paziente.
- Le soluzioni HES per infusione sono controindicate nei pazienti con **coagulopatia grave**. La terapia con soluzioni HES deve essere interrotta al primo segno di coagulopatia. In caso di somministrazione prolungata, eseguire un attento monitoraggio dei valori di coagulazione.
- Le soluzioni HES per infusione sono controindicate anche nei seguenti casi: **pazienti disidratati, pazienti iperidratati, pazienti con emorragia intracranica o cerebrale, pazienti ustionati, casi gravi di ipercaliemia, ipernatremia, ipercloremia, insufficienza cardiaca congestizia, pazienti sottoposti a trapianto d'organo e pazienti con compromissione della funzionalità epatica.**

Gli operatori sanitari saranno informati per iscritto dell'esito della revisione e dell'introduzione delle nuove misure per la riduzione dei rischi, che comprendono l'introduzione di un programma di accesso controllato che prevede la formazione degli operatori sanitari coinvolti sull'utilizzo sicuro di questi medicinali. Tale programma dovrà essere implementato dalle società che sono in possesso dell'autorizzazione per l'immissione in commercio. A tempo debito gli ospedali e gli operatori sanitari riceveranno ulteriori informazioni sulla formazione e sul programma di accesso controllato.

Ulteriori informazioni sul medicinale

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 con soluzioni per infusione alternative note come "cristalloidi" non è considerato sufficiente. Questi farmaci vengono somministrati per infusione (fleboclisi) in vena e vengono utilizzati come espansori del volume del sangue al fine di prevenire una riduzione pericolosa della pressione sanguigna a seguito di emorragia acuta. Questi farmaci appartengono alla classe di medicinali noti come colloidali. Accanto agli emoderivati, vi sono due tipologie di medicinali utilizzati per il reintegro del volume plasmatico: i cristalloidi e i colloidali. I colloidali contengono molecole di grandi dimensioni come l'amido, mentre i cristalloidi, ad esempio la soluzione salina o la soluzione Ringer, sono soluzioni elettrolitiche.

Nell'Unione europea le soluzioni HES per infusione sono state approvate attraverso procedure nazionali e sono disponibili negli Stati membri sotto vari nomi commerciali.

Maggiori informazioni sulla procedura

Il riesame delle soluzioni HES per infusione è stato avviato in data 17 ottobre 2017 su richiesta dell'Agenzia svedese per la regolamentazione dei medicinali, ai sensi dell' [articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE](#).

Il riesame è stato avviato dal Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il Comitato dell'EMA responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni in data 12 gennaio 2018. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per uso umano (CMDh), il quale ha adottato una posizione in data 24 gennaio 2018. Il CMDh,

un organo regolatorio che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea, è responsabile di garantire norme di sicurezza standardizzate per i medicinali autorizzati attraverso procedure nazionali in tutta l'UE.

Dal momento che la posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, ne è stata inviata comunicazione alla Commissione europea. Nell'aprile 2018, la Commissione europea ha richiesto al PRAC e al CMDh di esaminare ulteriormente qualsiasi esigenza di carattere clinico non ancora soddisfatta che possa derivare da una sospensione, nonché la fattibilità e la probabile efficacia delle misure aggiuntive per la riduzione dei rischi.

Dopo aver esaminato questi aspetti specifici, a maggio 2018 il PRAC ha confermato la propria raccomandazione precedente per la sospensione e ha inviato una raccomandazione aggiornata al CMDh. A giugno 2018, il CMDh ha deciso che le soluzioni HES per infusione devono rimanere sul mercato a condizione che venga implementato un insieme di misure aggiuntive per la protezione dei pazienti.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, ne è stata trasmessa comunicazione alla Commissione europea, che ha emesso una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE in data 17 luglio 2018..