



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. juli 2018
EMA/498908/2018

Hydroxyethylstivelsesopløsninger: CMDh indfører nye foranstaltninger for at beskytte patienter

Lægemidlerne kan fortsat markedsføres, forudsat at oplæring, kontrolleret adgang og advarsler på pakningerne gennemføres

Den 27. juni 2018 besluttede CMDh¹, at hydroxyethylstivelsesopløsninger (HES-opløsninger) til infusion fortsat kan markedsføres, forudsat at en kombination af yderligere foranstaltninger til beskyttelse af patienterne gennemføres. Dette skridt kommer efter yderligere overvejelser og samråd med EU-medlemsstater om, hvorvidt det er muligt at gennemføre nye foranstaltninger, der effektivt kan reducere risiciene ved disse lægemidler.

HES-opløsninger til infusion anvendes til at erstatte plasmavolumen efter akut (pludseligt) blodtab, hvor behandling med alternative produkter (såkaldte krystalloider) alene ikke anses for tilstrækkeligt.

I januar 2018 anbefalede EMA's sikkerhedskomiteé (PRAC) suspension af markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler, da de fortsat blev anvendt hos kritisk syge patienter og patienter med sepsis på trods af restriktioner indført i 2013 som følge af risikoen for nyreskade og dødsfald hos disse patienter.

CMDh var enig i PRAC's vurdering af de alvorlige risici for kritisk syge patienter og patienter med sepsis. Imidlertid gjorde CMDh sig en række yderligere overvejelser vedrørende HES-opløsningernes rolle i den kliniske praksis i en række lande og bemærkede, at tidligere risikominimerende foranstaltninger havde haft en vis effekt, og vurderede i sidste ende, at en kombination af nye risikominimerende foranstaltninger effektivt kan sikre, at HES-opløsninger ikke anvendes hos patienter i risikogruppen.

De nye foranstaltninger er:

- gennemførelse af et program med kontrolleret adgang, som styres af de virksomheder, der er indehavere af en markedsføringstilladelse, for at sikre, at kun akkrediterede hospitaler får adgang til disse lægemidler. Det er et krav for akkreditering, at relevante sundhedspersoner bliver oplært i sikker brug af HES-opløsninger til infusion. Yderligere detaljer om oplæringen og programmet med kontrolleret adgang vil blive sendt til hospitaler og sundhedspersoner i behørig tid
- advarsler på lægemiddelpakningerne og øverst i produktresuméerne, som skal minde sundhedspersonerne om, at disse lægemidler ikke må anvendes hos patienter med sepsis eller nedsat nyrefunktion eller hos kritisk syge patienter

¹ CMDh er en lægemiddelmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge.



- skriftlig kommunikation direkte til sundhedspersonerne for at sikre, at de er fuldt ud klar over betingelserne for brug af lægemidlerne og de grupper, der ikke må behandles med dem på grund af en øget risiko for nyreskade og dødsfald.

CMDh krævede også, at indehaverne af markedsføringstilladelse skal gennemføre studier for at undersøge, om det kun er de patienter, der bør behandles med disse lægemidler, som rent faktisk får dem. Dette skal ske i tillæg til de igangværende studier af fordelene og risiciene ved HES-opløsninger hos patienter, der har et traume, eller som skal gennemgå planlagt kirurgi.

CMDh's standpunkt blev vedtaget ved en flertalsafgørelse, og sagen blev fremsendt til Europa-Kommissionen, som vedtog en retligt bindende afgørelse for hele EU den 17. juli 2018.

Information til patienter

- HES-opløsninger til infusion anvendes for at erstatte kropsvæske efter akut (pludseligt) blodtab.
- På grund af risikoen for nyreskade og dødsfald må HES-opløsninger til infusion ikke anvendes hos patienter med blodforgiftning eller nyreproblemer og hos kritisk syge patienter.
- Hvis du får en HES-infusion, vil lægen overvåge din nyrefunktion for at sikre, at de fungerer godt nok.
- Patienter, der har spørgsmål eller betænkeligheder, bør tale med den læge, der behandler dem.

Information til sundhedspersoner

- På grund af risikoen for nyreskade og dødsfald er HES-opløsninger til infusion kontraindiceret hos patienter med **sepsis og hos kritisk syge patienter**.
- HES-opløsninger til infusion må kun bruges til behandling af hypovolæmi som følge af akut blodtab, når krystalloider alene skønnes at være utilstrækkeligt. HES-opløsninger bør ikke anvendes til opretholdelse af væskebalancen.
- Brug af HES-opløsninger til infusion bør begrænses til den indledende fase af genskabelse af væskebalancen med en maksimal varighed på 24 timer. Behandlingen bør styres ved hjælp af kontinuerlig hæmodynamisk overvågning, og infusionen skal stoppes, så snart de hæmodynamiske mål er nået.
- Der gennemføres i øjeblikket en række studier af HES-opløsninger hos patienter med traumer og patienter, som skal gennemgå planlagt kirurgi, med henblik på at undersøge den langsigtede sikkerhed ved HES ordineret i overensstemmelse med den anbefalede brug (dosis på mindre end 30 ml/kg og varighed under 24 timer).
- Den forventede fordel ved behandlingen bør afvejes nøje i forhold til den uvished, der er omkring sikkerheden på lang sigt.
- Alternative behandlingsmuligheder er tilgængelige for rutinemæssig klinisk praksis og bør overvejes i overensstemmelse med relevante kliniske retningslinjer.
- HES-opløsninger til infusion er kontraindicerede hos patienter med **nedsat nyrefunktion og hos patienter, som skal gennemgå nyreerstatningsbehandling**. Brugen af HES skal seponeres ved første tegn på nyreskade. Et øget behov for nyreerstatningsbehandling er blevet rapporteret op til 90 dage efter HES-administration. Patienternes nyrefunktion bør overvåges efter HES-administration.

- HES-opløsninger til infusion er kontraindicerede ved **svær koagulopati**. HES-opløsninger bør seponeres ved første tegn på koagulopati. Blodkoagulationsparametre bør overvåges omhyggeligt ved længerevarende brug.
- HES-opløsninger til infusion er også kontraindicerede hos **dehydrerede patienter, hyperhydrerede patienter, patienter med intrakraniell blødning eller hjerneblødning, brandskader, svær hyperkaliæmi, hypernatriæmi, hyperkloræmi eller kongestivt hjertesvigt, organtransplanterede patienter og patienter med nedsat leverfunktion**.

Sundhedspersoner vil blive informeret skriftligt om udfaldet af gennemgangen og indførelsen af de nye risikominimerende foranstaltninger, som omfatter indførelse af et program med kontrolleret adgang, der kræver oplæring af relevante sundhedspersoner i sikker brug af disse lægemidler. Programmet vil blive gennemført af de virksomheder, der er indehavere af markedsføringstilladelserne. Yderligere detaljer om oplæringen og programmet med kontrolleret adgang vil blive sendt til hospitaler og sundhedspersoner i behørig tid.

Yderligere oplysninger om lægemidlet

HES-opløsninger til infusion anvendes til behandling af hypovolæmi (lavt blodvolumen) forårsaget af akut blodtab, hvor behandling med alternative infusionsopløsninger (såkaldte krystalloider) alene ikke anses for tilstrækkeligt. De gives ved infusion (drop) i en blodåre og anvendes til at øge blodvolumen for at forebygge et farligt fald i blodtrykket efter akut blødning. De tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes kolloider. Ud over blodprodukter findes der to typer lægemidler, som anvendes til at erstatte plasmavolumen: krystalloider og kolloider. Kolloider indeholder store molekyler som f.eks. stivelse, mens krystalloider som f.eks. saltvand eller Ringer-opløsninger er elektrolytopløsninger.

I EU er HES-opløsninger til infusion godkendt via nationale procedurer og tilgængelige i medlemsstaterne under forskellige handelsnavne.

Yderligere oplysninger om proceduren

Gennemgangen af HES-opløsninger til infusion blev indledt den 17. oktober 2017 på anmodning af den svenske lægemiddelstyrelse i henhold til [artikel 107i i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen blev først foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte et sæt anbefalinger den 12. januar 2018. PRAC's anbefalinger blev overgivet til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh), som vedtog et standpunkt den 24. januar 2018. CMDh er en instans, der repræsenterer EU's medlemsstater, og som har ansvaret for harmonisering af sikkerhedsstandarderne i EU for lægemidler, der godkendes via nationale procedurer.

Da CMDh's standpunkt blev vedtaget ved en flertalsafgørelse, blev det fremsendt til Europa-Kommissionen. I april 2018 bad Europa-Kommissionen PRAC og CMDh om yderligere at overveje, om en suspension kunne medføre ikke-opfyldte medicinske behov, og om det er muligt at gennemføre yderligere risikominimerende foranstaltninger samt deres sandsynlige virkning.

Efter at have set nærmere på disse specifikke aspekter bekræftede PRAC i maj 2018 sin tidligere anbefaling om suspension og fremsendte en revideret anbefaling til CMDh. I juni 2018 konkluderede CMDh, at HES-opløsninger til infusion fortsat kan markedsføres, forudsat at en kombination af yderligere forholdsregler til beskyttelse af patienterne gennemføres.

Da CMDh's standpunkt var vedtaget ved en flertalsafgørelse, blev det sendt tilbage til Europa-Kommissionen, som vedtog en retligt bindende afgørelse for hele EU den 17. juli 2018.