



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 Ιουλίου 2018
EMA/498908/2018

Διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο: Η CMDh θεσπίζει νέα μέτρα προστασίας των ασθενών

Φάρμακα που παραμένουν στην αγορά υπό την προϋπόθεση εφαρμογής μέτρων κατάρτισης, ελεγχόμενης πρόσβασης και τοποθέτησης προειδοποιήσεων στη συσκευασία

Στις 27 Ιουνίου 2018, η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh)¹ έκρινε ότι τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο (HES) μπορούν να παραμείνουν σε κυκλοφορία εφόσον τεθεί σε εφαρμογή δέσμη συμπληρωματικών μέτρων για την προστασία των ασθενών. Η CMDh εξέτασε εν συνεχεία, σε διαβούλευση με τα κράτη μέλη της ΕΕ, κατά πόσο είναι εφικτή η θέσπιση νέων μέτρων που μπορούν να περιορίσουν σημαντικά τους κινδύνους που ενέχουν τα εν λόγω φάρμακα.

Τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση του όγκου αίματος μετά από οξεία (αιφνίδια) απώλεια αίματος, όταν η μονοθεραπεία με εναλλακτικά διαλύματα, γνωστά ως «κρυσταλλοειδή», δεν κρίνεται επαρκής.

Τον Ιανουάριο του 2018, η επιτροπή ασφαλείας του EMA, ήτοι η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμάκων, δεδομένου ότι συνεχίστηκε η χρήση τους σε βαριά νοσούντες ασθενείς και σε ασθενείς με σήψη παρά τους περιορισμούς που εισήχθησαν το 2013 εξαιτίας των κινδύνων νεφρικής βλάβης και θανάτου.

Η CMDh συμφώνησε με την αξιολόγηση της PRAC ως προς τη σοβαρότητα των κινδύνων για τους βαριά νοσούντες ασθενείς και για τους ασθενείς με σήψη. Ωστόσο, η CMDh εξέτασε περαιτέρω τη θέση των υδροξυαιθυλαμυλούχων διαλυμάτων στην κλινική πρακτική ορισμένων χωρών, έλαβε υπόψη ότι τα προηγούμενα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων ήταν έως έναν βαθμό αποτελεσματικά και έκρινε ότι μια δέσμη νέων μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων μπορεί να διασφαλίσει αποτελεσματικά τη μη χρήση διαλυμάτων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

Τα νέα μέτρα είναι τα εξής:

- η εφαρμογή ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα εν λόγω φάρμακα καταλήγουν μόνο σε διαπιστευμένα νοσοκομεία. Για τις ανάγκες της διαπίστευσης, οι αρμόδιοι επαγγελματίες του τομέα υγείας πρέπει να

¹ Η CMDh είναι ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.



εκπαιδευτούν στην ασφαλή χρήση των διαλυμάτων έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με το πρόγραμμα κατάρτισης και ελεγχόμενης πρόσβασης θα δοθούν στα νοσοκομεία και στους επαγγελματίες του τομέα υγείας σε εύθετο χρόνο.

- η τοποθέτηση προειδοποιήσεων στις συσκευασίες των φαρμάκων και στην αρχή των περιληψιών των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), οι οποίες θα υπενθυμίζουν στους επαγγελματίες του τομέα υγείας ότι τα συγκεκριμένα φάρμακα δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σήψη ή νεφρική δυσλειτουργία ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς.
- η άμεση έγγραφη και ολοκληρωμένη ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας για τους όρους χρήσης των φαρμάκων και για τις ομάδες ασθενών που δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής βλάβης και θανάτου.

Η CMDh ζήτησε επίσης από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας να πραγματοποιήσουν μελέτες ώστε να ελέγξουν κατά πόσο τα εν λόγω φάρμακα χορηγούνται μόνο σε ασθενείς που μπορούν να τα λαμβάνουν. Οι μελέτες αυτές είναι συμπληρωματικές προς τις εν εξελίξει μελέτες σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους των διαλυμάτων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο για τους ασθενείς με τραύματα και τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία και το θέμα διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ στις 17 Ιουλίου 2018.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Τα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση των υγρών στον οργανισμό μετά από οξεία (αιφνίδια) απώλεια αίματος.
- Λόγω του κινδύνου νεφρικής βλάβης και θανάτου, τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με λοίμωξη του αίματος ή νεφρικά προβλήματα ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς.
- Αν λαμβάνετε διάλυμα που περιέχει υδροξυαιθυλάμυλο, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τους νεφρούς σας για να ελέγχει την καλή λειτουργία τους.
- Για τυχόν απορίες ή ανησυχίες, οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνούν με τον θεράποντα γιατρό τους.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα υγείας

- Λόγω του κινδύνου νεφρικής βλάβης και θνησιμότητας, τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο αντενδείκνυνται σε **ασθενείς με σήψη ή σε βαριά νοσούντες ασθενείς**.
- Τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να χορηγούνται για τη διαχείριση της προκαλούμενης από οξεία απώλεια αίματος υποογκαιμίας μόνο στις περιπτώσεις όπου η μονοθεραπεία με κρυσταλλοειδή δεν κρίνεται επαρκής. Τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση του όγκου των ρευστών.
- Τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στην αρχική φάση της αναζωογόνησης με χορήγηση διαλυμάτων, ήτοι για χρονικό διάστημα 24 ωρών το μέγιστο. Η θεραπεία πρέπει να συνοδεύεται από συνεχή παρακολούθηση της αιμοδυναμικής, ούτως ώστε η έγχυση να διακόπτεται μόλις επιτευχθούν οι αιμοδυναμικοί στόχοι.
- Επί του παρόντος διερευνάται περαιτέρω με συμπληρωματικές μελέτες η μακροχρόνια ασφάλεια των διαλυμάτων υδροξυαιθυλαμύλου που συνταγογραφούνται σύμφωνα με τις συστάσεις χρήσης σε

ασθενείς με τραύματα και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις (δόση μικρότερη των 30 ml/kg και διάρκεια θεραπείας μικρότερη των 24 ωρών).

- Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των αβεβαιοτήτων σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια.
- Υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στη συνήθη κλινική πρακτική, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σύμφωνα με τις οικείες κλινικές οδηγίες.
- Τα διαλύματα που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο αντενδείκνυνται **σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας**. Η χρήση υδροξυαιθυλαμύλου πρέπει να διακόπτεται με τις πρώτες ενδείξεις νεφρικής βλάβης. Αυξημένη ανάγκη για θεραπεία αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας έχει αναφερθεί έως και 90 ημέρες μετά τη χορήγηση υδροξυαιθυλαμύλου. Μετά τη χορήγηση υδροξυαιθυλαμύλου η νεφρική λειτουργία των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται.
- Τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο αντενδείκνυνται σε περιπτώσεις **σοβαρής διαταραχής της πήξης του αίματος**. Η χορήγηση διαλυμάτων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο πρέπει να διακόπτεται με τις πρώτες ενδείξεις διαταραχής της πήξης του αίματος. Σε περίπτωση χρήσης για μεγάλο χρονικό διάστημα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι παράμετροι πήξης του αίματος.
- Τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο αντενδείκνυνται επίσης σε **ασθενείς που παρουσιάζουν αφυδάτωση, σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπερυδάτωση, σε ασθενείς με ενδοκρανιακή ή εγκεφαλική αιμορραγία, εγκαύματα, σοβαρή υπερκαλιαιμία, υπερνατριαιμία, υπερχλωραιμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων και σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία**.

Οι επαγγελματίες του τομέα υγείας θα ενημερωθούν εγγράφως σχετικά με το αποτέλεσμα της επανεξέτασης και τη θέσπιση νέων μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων, περιλαμβανομένης της εισαγωγής ενός προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης που θα προβλέπει την κατάρτιση των αρμόδιων επαγγελματιών του τομέα υγείας για την ασφαλή χρήση των εν λόγω φαρμάκων. Το πρόγραμμα θα υλοποιηθεί από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με το πρόγραμμα κατάρτισης και ελεγχόμενης πρόσβασης θα δοθούν στα νοσοκομεία και στους επαγγελματίες υγείας σε εύθετο χρόνο.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της υποογκαιμίας (χαμηλός όγκος αίματος) που προκαλείται από οξεία απώλεια αίματος, όταν η μονοθεραπεία με εναλλακτικά διαλύματα έγχυσης, γνωστά ως «κρυσταλλοειδή», δεν κρίνεται επαρκής. Χορηγούνται με έγχυση (στάγδην χορήγηση) εντός φλέβας και χρησιμοποιούνται για την αύξηση του όγκου του αίματος μετά από οξεία αιμορραγία ώστε να αποφευχθεί επικίνδυνη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα διαλύματα αυτά ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων γνωστή με την ονομασία κολλοειδή. Εκτός από τα προϊόντα αίματος, υπάρχουν δύο τύποι φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση του όγκου του πλάσματος: τα κρυσταλλοειδή και τα κολλοειδή. Τα κολλοειδή περιέχουν μεγάλα μόρια όπως το άμυλο, ενώ τα κρυσταλλοειδή, όπως τα διαλύματα φυσιολογικού ορού ή Ringer, είναι διαλύματα ηλεκτρολυτών.

Τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο εγκρίθηκαν στην Ευρωπαϊκή Ένωση μέσω εθνικών διαδικασιών και διατίθενται στα κράτη μέλη με διάφορες εμπορικές ονομασίες.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Στις 17 Οκτωβρίου 2017, κατόπιν αιτήματος του σουηδικού οργανισμού φαρμακευτικών προϊόντων, κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης των διαλυμάτων που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο σύμφωνα με το [άρθρο 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Οργανισμού, αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων στις 12 Ιανουαρίου 2018. Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και εξέδωσε γνώμη στις 24 Ιανουαρίου 2018. Η CMDh είναι φορέας που αντιπροσωπεύει τα κράτη μέλη της ΕΕ και είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών σε όλη την ΕΕ.

Η γνώμη της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία και υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Τον Απρίλιο του 2018, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την PRAC και την CMDh να εξετάσουν περαιτέρω την ανάγκη αντιμετώπισης της ιατρικής ανάγκης που ενδεχομένως θα προέκυπτε από την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας, καθώς και την εφικτότητα και την πιθανή αποτελεσματικότητα πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων.

Τον Μάιο του 2018, η PRAC, αφού εξέτασε τα προαναφερόμενα ειδικά ζητήματα, επανέλαβε την προηγούμενη σύστασή της για αναστολή των αδειών κυκλοφορίας και απέστειλε αναθεωρημένη σύσταση στην CMDh. Τον Ιούνιο του 2018, η CMDh έκρινε ότι τα διαλύματα έγχυσης που περιέχουν υδροξυαιθυλάμυλο μπορούν να παραμείνουν σε κυκλοφορία εφόσον τεθεί σε εφαρμογή δέσμη συμπληρωματικών μέτρων για την προστασία των ασθενών.

Καθώς η γνώμη της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ στις 17 Ιουλίου 2018.