



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 ottobre 2013
EMA/640658/2013

Le soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) non devono più essere utilizzate in pazienti con sepsi o ustioni o nei pazienti critici – il CMDh approva le raccomandazioni del PRAC

HES saranno disponibili per popolazioni ristrette di pazienti

IL Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate per uso umano (CMDh) * ha approvato a maggioranza le raccomandazioni del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) che ha concluso che le soluzioni HES non devono più essere utilizzate per il trattamento di pazienti con sepsi (infezione batterica nel sangue) o ustioni o in pazienti in condizioni critiche, a causa di un aumentato rischio di danno renale e di mortalità.

Il CMDh ha inoltre convenuto con la raccomandazione del PRAC secondo cui le soluzioni HES possono continuare ad essere utilizzate per il trattamento dell' ipovolemia (basso volume di sangue) causata da emorragia acuta (improvvisa), in cui il trattamento con soluzioni per infusione alternative note come 'cristalloidi' in monoterapia non è considerato sufficiente. Allo scopo di ridurre al minimo i rischi potenziali in questi pazienti, le soluzioni HES non devono essere utilizzate per più di 24 ore e la funzione renale dei pazienti deve essere monitorata dopo la somministrazione di HES. Inoltre, allo scopo di aggiornare le informazioni sul prodotto, ulteriori studi devono essere effettuati sull'uso di questi medicinali in chirurgia elettiva e in pazienti traumatizzati.

La rivalutazione delle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) è stata avviata dal PRAC a seguito della pubblicazione di studi che mostravano un aumento del rischio di mortalità in pazienti con sepsi^{1,2} e un aumentato rischio di danno renale, tale da richiedere la dialisi, in pazienti in condizioni critiche^{1,2,3} dopo trattamento con soluzioni HES.

Dal momento che la posizione del CMDh è stata raggiunta a maggioranza di voti, essa verrà ora inviata alla Commissione europea, che adotterà una decisione legalmente vincolante che sarà valida in tutta l'UE.

* Il CMDh è un organismo regolatorio per i medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione Europea



Informazioni per i pazienti

- A causa del rischio di danno renale e di mortalità, le soluzioni HES non devono più essere utilizzate per il trattamento di pazienti con sepsi (infezione batterica nel sangue) o ustioni o in pazienti in condizioni critiche.
- Le soluzioni HES possono continuare ad essere utilizzate per il trattamento dell' ipovolemia (basso volume di sangue) causata da emorragia acuta (improvvisa). Comunque, il medico dovrà monitorare la funzione renale dei pazienti dopo la somministrazione di HES.
- I pazienti che avessero qualsiasi domanda o preoccupazione devono consultarsi con il medico curante, con il farmacista o l'infermiere.

Informazioni per gli operatori sanitari

- A causa del rischio di danno renale e di mortalità, le soluzioni HES non devono più essere utilizzate per il trattamento di pazienti con sepsi (infezione batterica nel sangue) o ustioni o in pazienti in condizioni critiche.
- Le soluzioni HES devono essere utilizzate solo per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta quando i cristalloidi in monoterapia non sono considerati sufficienti.
- Vi è una mancanza di solidi dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche e in pazienti con trauma. Il beneficio atteso del trattamento deve essere attentamente valutato in relazione alle incertezze per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine e altre opzioni di trattamento disponibili devono essere considerate. Ulteriori studi saranno eseguiti con soluzioni HES in pazienti con trauma e nella chirurgia elettiva.
- Le soluzioni HES devono essere utilizzate alla dose minima efficace per il più breve periodo di tempo. Il trattamento deve essere guidato da un monitoraggio emodinamico continuo in modo che l'infusione venga interrotta non appena siano stati raggiunti adeguati obiettivi emodinamici.
- Le soluzioni HES sono ora controindicate nei pazienti con insufficienza renale o in corso di terapia sostitutiva renale. L'uso di HES deve essere interrotto al primo segno di danno renale. Una maggiore necessità di terapia sostitutiva renale è stata riportata fino a 90 giorni dopo la somministrazione di HES. La funzione renale dei pazienti deve essere monitorata dopo la somministrazione di HES.
- Le soluzioni HES sono controindicate nella coagulopatia grave. La somministrazione di soluzioni HES deve essere interrotta al primo segno di coagulopatia. I parametri della coagulazione devono essere monitorati con attenzione in caso di somministrazione ripetuta.

Queste raccomandazioni sono basate su una revisione di tutti i dati di efficacia e sicurezza disponibili, inclusi dati recenti^{4,5,6}, derivanti da studi clinici, meta-analisi ed esperienza post-marketing.

Gli operatori sanitari saranno informati per iscritto dell'esito del riesame e delle modifiche delle condizioni per l'uso di soluzioni HES.

Bibliografia:

1. Perner A, Haase N, Gtormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 124-34

2. 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
3. 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
4. Annane D. et al. CRISTAL: Colloids Compared to Crystalloids in Fluid Resuscitation of Critically Ill Patients: A Multinational Randomised Controlled Trial. NCT00318942. Available on: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00318942>
5. Siegemund M. Firstly presented at European Society of Anaesthesiology conference 2012. Basel Study for Evaluation of Starch (130;0.4) Infusion in Septic Patients: BaSES (130;0.4) Trial, listed at <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00273728>
6. Rational Fluid Therapy in Germany (RaFTinG). Available on ClinicalTrials.gov (NCT01122277) last updated on 07 July 2011: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01122277?term=NCT01122277&rank=1>

Maggiori informazioni sul medicinale

Le soluzioni per infusione contenenti HES sono frequentemente utilizzate per reintegrare il volume di sangue e appartengono alla classe terapeutica nota come colloidi. Vi sono due principali tipologie di medicinali utilizzati per il reintegro del volume: cristalloidi e colloidi. I colloidi contengono molecole di grandi dimensioni come l'amido, mentre i cristalloidi, come le soluzioni saline (a base di sali) o il Ringer acetato, contengono molecole più piccole.

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

Maggiori informazioni sulla procedura

Una rivalutazione delle soluzioni per infusione a base di HES è stata avviata il 29 novembre 2012 su richiesta dell'Agenzia dei medicinali tedesca, ai sensi dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE. La rivalutazione, che è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), si è conclusa il 13 giugno 2013 ma alcuni titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di tali medicinali hanno chiesto un riesame.

Mentre il riesame era in corso, alcuni Stati membri hanno deciso di sospendere o limitare la commercializzazione o l'uso di questi farmaci nei loro territori. In conformità con la legislazione UE, questo tipo di azione ha richiesto che una procedura di revisione venisse condotta a livello UE. Di conseguenza, il 27 giugno 2013, il Regno Unito ha avviato una revisione a livello UE delle soluzioni a base di HES ai sensi dell'articolo 107i della direttiva 2001/83/CE. Questa procedura di rivalutazione è proseguita in parallelo al riesame della raccomandazione del PRAC di giugno 2013 ed entrambe le procedure si sono concluse il 10 ottobre 2013. Per la procedura di riesame il PRAC ha confermato la sua precedente posizione. Tuttavia, nuove evidenze sono state considerate nella procedura parallela secondo l'articolo 107i e questa è stata la base per la raccomandazione finale del PRAC sull'uso di soluzioni HES.

Dal momento che le soluzioni per infusione contenenti HES sono tutte autorizzate a livello nazionale, la raccomandazione aggiornata 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 definitiva. Il CMDh, un organo regolatorio che rappresenta gli Stati membri dell'Unione Europea, ha la responsabilità di garantire norme di sicurezza armonizzate per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali in tutta l'UE.

Dal momento che la posizione del CMDh è stata raggiunta a maggioranza di voti, l'opinione del CMDh verrà ora inviata alla Commissione europea, che adotterà una decisione legalmente vincolante in tutta l'UE.