

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Fresenius Kabi Austria GmbH	Volulyte 6% infusionslösung	Cloreto de magnésio hexa- hidratado, cloreto de potássio, cloreto de sódio, acetato de sódio tri- hidratado, hidroxietilamido 130/0,4	Solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Fresenius Kabi Austria GmbH	Voluven (HES 130/0,4) 6% infusionslösung	Cloreto de sódio, hetamido	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Fresenius Kabi nv/sa	Volulyte 6% infusionslösung/6% oplossing voor Infusie/ 6%solution pour perfusion	Cloreto de magnésio hexa- hidratado, cloreto de potássio, cloreto de sódio, acetato de sódio tri- hidratado, hidroxietilamido 130/0,4	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Fresenius Kabi nv/sa	Voluven, 6% (60 mg/ml) Infusionslösung, Voluven, 6% (60 mg/ml) oplossing voor infusie, Voluven, 6% (60 mg/ml) solution pour perfusion	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Fresenius Kabi nv/sa	Voluven, 10% (100 mg/ml) Infusionslösung, Voluven, 10% (100	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
		mg/ml) oplossing voor infusie, Voluven, 10% (100 mg/ml) solution pour perfusion			
Bélgica	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 6% oplossing voor infusie	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,2 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,25 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di- hidratado 0,37 g/1000 ml, Hetamido 60 g/1000 ml, Acetato de sódio tri- hidratado 3,27 g/1000 ml, Ácido L-málico 0,67 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bulgária	Fresenius Kabi Bulgaria EOOD	Волулайт 6% инфузионен разтвор	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bulgária	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	ВОЛУВЕН 6% инфузионен разтвор	Cloreto de sódio, hetamido	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Croácia	Fresenius Kabi d.o.o.	Volulyte 6% otopina za infuziju	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Croácia	Fresenius Kabi d.o.o.	Voluven 6% otopina za infuziju	Cloreto de sódio, hetamido	Solução para perfusão	Via intravenosa
Chipre	Fresenius Kabi Deutschla nd GmbH	Volulyte 6%, Διάλυμα για έγχυση	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Fresenius Kabi Deutschla nd GmbH	Volulyte 6% infuzní roztok	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml,	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
			Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml		
República Checa	Fresenius Kabi s.r.o.	VOLUVEN 6% INFUZNÍ ROZTOK	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Fresenius Kabi s.r.o.	Voluven 10%, infuzní roztok	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Fresenius Kabi AB	Volulyte, infusionsvæske, opløsning	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Fresenius Kabi AB	Voluven	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Fresenius Kabi AB	Voluven	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluforte	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml infusioneste, liuos	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Poli(O-2- hidroxiethyl)amido 130/0,4 (Ph.Eur.) 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Fresenius Kabi AB	Voluven 100 mg/ml infusioneste, liuos	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Fresenius Kabi AB	Voluven 60 mg/ml infusioneste, liuos	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
França	Fresenius Kabi France S.A.S.	Volulyte 6%, solution pour perfusion	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
França	Fresenius Kabi France S.A.S.	Voluven, solution pour perfusion	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
França	B. Braun Melsungen AG	ISOVOL 6%, solution pour perfusion	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,203 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,298 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,252 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
			0,367 g/1000 ml, Ácido málico 0,671 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 3,266 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml		
França	B. Braun Melsungen AG	Restorvol perfusion 6% solution pour	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hetamido 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Poli(O-2- hidroxiethyl)amido 130/0,4 (Ph.Eur.) 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 10 % Infusionslösung	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 %; Infusionslösung	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % Infusionslösung	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven Fresenius; 6 % Infusionslösung	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 6% Infusionslösung	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,2 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,25 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado 0,37 g/1000 ml, Hetamido 60 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 3,27 g/1000 ml, Ácido L-málico 0,67 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 10% Infusionslösung	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,2 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,25 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado 0,37 g/1000 ml, Hetamido 100 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 3,27 g/1000 ml, Ácido L-málico 0,67 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	B. Braun Melsungen AG	Venofundin 60 mg/ml Infusionslösung	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hetamido 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Grécia	Fresenius Kabi Hellas A.E.	Volulyte 6%W/V, Διάλυμα για έγχυση	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Grécia	Fresenius Kabi Hellas A.E.	Voluven 6% διάλυμα για έγχυση	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% oldatos infúzió	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Poli(O-2- hidroxietil)amido 130/0,4 (Ph.Eur.) 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% oldatos infúzió	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Poli(O-2- hidroxietil)amido 130/0,4 (Ph.Eur.) 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 10 % oldatos infúzió	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % oldatos infúzió	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml innrennsliislyf, lausn	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml innrennsliislyf, lausn	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml,	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
			Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml		
Islândia	Fresenius Kabi AB	Voluven 6%. Innrennsliislyf, lausn.	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Soluzione per infusione	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Soluzione per infusione	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Voluven soluzione per infusione al 6%	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Poli(O-2-hidroxietil)amido 130/0,4 (Ph.Eur.) 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Voluven soluzione per infusione al 6%	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Letónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% šķīdums infūzijām	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Letónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% šķīdums infūzijām	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Letónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6% šķīdums infūzijām	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% infuzinis tirpalas	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluforte 10% infuzinis tirpalas	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % infuzinis tirpalas	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % Infusionslösung	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Malta	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Solution for Infusion	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Volulyte 6% oplossing voor infusie	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Voluven, 10% (100 mg/ml) oplossing voor infusie	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Voluven, 6% (60 mg/ml) oplossing voor infusie	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Fresenius Kabi Norge AS	Volulyte 60 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Fresenius Kabi Norge AS P	Voluven 60 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, roztwór do infuzji	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml,	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
			Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml		
Polónia	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluven 10%, 10% + 0,9%, roztwór do infuzji	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	VOLUVEN, (60 mg + 9 mg)/ml, roztwór do infuzji	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml HES roztwór do infuzji	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,2 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,25 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado 0,37 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 3,27 g/1000 ml, Poli(O-2-hidroxietil)amido 60 g/1000 ml, Ácido L-málico 0,67 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Volulyte 60 mg/ml Solução para Perfusão	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Poli(O-2- hidroxietil)amido 130/0,4 (Ph.Eur.) 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Voluven Fresenius 100 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/l, Cloreto de potássio 0,3 g/l, Cloreto de sódio 6,02 g/l, Acetato de sódio tri- hidratado 4,63 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Voluven Fresenius 60 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml solução para perfusão	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,2 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,25 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado 0,37 g/1000 ml, Hetamido 100 g/1000 ml, Ácido málico 0,67 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 3,27 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Roméia	Fresenius Kabi Romania srl	Volulyte 6%, soluție perfuzabilă	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Roméia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 60 g/1000 ml soluție perfuzabilă	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Roméia	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,203 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,298 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,252 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado 0,367 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado, 3,266 g/1000 ml, Ácido L-málico 0,671 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
			60 g/1000 ml		
Eslováquia	B.Braun Melsungen Ag	Tetraspan	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,2 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,25 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado 0,37 g/1000 ml, Hetamido 100 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 3,27 g/1000 ml, Ácido L-málico 0,67 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Eslováquia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, infúzny roztok	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Eslováquia	Fresenius Kabi s.r.o.	Voluven 10%, infúzny roztok	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxietilamido 130/0,4 100 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Eslováquia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven, 6 % infúzny roztok	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hidroxietilamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Fresenius Kabi Austria GmbH	Volulyte 60 mg/ml raztopina za infundiranje	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxietilamido	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-membro EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento (no país da autorização)	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
			130/0,4 60 g/1000 ml		
Eslovénia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 100 mg/ml raztopina za infundiranje	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 100 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Fresenius Kabi Austria GmbH	VOLUVEN 60 mg/ml raztopina za infundiranje	Cloreto de sódio 9 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% solución para perfusión	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,3 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,02 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 4,63 g/1000 ml, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Fresenius Kabi Austria GmbH	Voluven 6% Solución para perfusión	Cloreto de sódio 9 g/l, Hidroxiethylamido 130/0,4 60 g/l	Solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	B. Braun Melsungen AG	Isohes 6% Solución para perfusión	Cloreto de magnésio hexa- hidratado 0,2 g/1000 ml, Cloreto de potássio 0,3 g/1000 ml, Cloreto de sódio 6,25 g/1000 ml, Cloreto de cálcio di-hidratado 0,37 g/1000 ml, Hetamido 60 g/1000 ml, Acetato de sódio tri-hidratado 3,27 g/1000 ml, Ácido L-málico 0,67 g/1000 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Anexo II

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A fim de cumprir a obrigação de apresentar os resultados de um estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS) imposto em conformidade com o artigo 107.º-P da Diretiva 2001/83/CE, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) Fresenius Kabi Deutschland GmbH apresentou, também em nome de B. Braun Melsungen AG, em 24 de fevereiro de 2021, o seu relatório final conjunto do estudo PASS à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para soluções para perfusão contendo poli(O-2-hidroxietil)amido (HES ou hidroxietilamido).

Para uma visão geral dos medicamentos autorizados a nível nacional abrangidos no contexto deste relatório final do estudo, consulte o Apêndice I da recomendação do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC).

As soluções para perfusão contendo HES estão autorizadas para controlar a hipovolemia decorrente de hemorragia aguda apenas quando a utilização de cristaloides isolados não seja considerada suficiente. Esta indicação restrita de soluções para perfusão contendo HES, previamente autorizadas para o tratamento e profilaxia da hipovolemia associada a várias doenças, fez parte da recomendação do PRAC para medidas de minimização do risco (MMR), na sequência de revisões em 2012 e 2013 dos benefícios e riscos das soluções contendo HES para perfusão, no âmbito dos procedimentos de consulta ao abrigo do artigo 31.º (EMEA/H/A-31/1348)¹ e do artigo 107.º-I (EMEA/H/A-107-i/1376)². Estas revisões foram desencadeadas pelos resultados de estudos clínicos aleatorizados de grandes dimensões, que mostraram um risco aumentado da mortalidade em doentes com sépsis e um risco aumentado de lesões renais que requerem diálise em doentes em estado crítico que receberam soluções para perfusão contendo HES.

Além disso, a informação do medicamento foi atualizada com novas contraindicações e advertências revistas. A lista completa de contraindicações inclui sépsis, doentes em estado crítico (normalmente admitidos na unidade de cuidados intensivos), insuficiência renal ou terapêutica de substituição renal, doentes desidratados, ferimentos de queimadura, hemorragia intracraniana ou cerebral, doentes hiperhidratados, incluindo doentes com edema pulmonar, coagulopatia grave, função hepática gravemente comprometida, mas também hipersensibilidade ao medicamento, hipernatremia grave ou hiperclóremia grave, hipercaliemia grave (para HES contendo cloreto de potássio), insuficiência cardíaca congestiva, doentes de transplante de órgãos.

O PRAC também recomendou a realização de dois ensaios clínicos aleatorizados de fase IV (TETHYS e PHOENICS) com um controlo adequado e parâmetros finais de avaliação clinicamente significativos, respetivamente em trauma e cirurgia eletiva, para fornecer mais evidências em relação à eficácia e segurança (estudos ainda em curso). Em 2013, o PRAC também recomendou a realização de um estudo europeu de utilização do medicamento (EUM) para avaliar a eficácia das MMR recomendadas. Foram realizados dois EUM separados pelos dois titulares das AIM, um por Fresenius Kabi Deutschland GmbH e um por B. Braun Melsungen AG. Todos estes são estudos impostos (estudos PASS de categoria 1), constituindo assim condições para as autorizações de introdução no mercado.

Resultados dos EUM que foram disponibilizados em 2017 (avaliados na EMEA/H/A-107i/1457)

Os resultados dos dois primeiros EUM foram avaliados em 2017 no âmbito de uma revisão ao abrigo do artigo 107.º-I (EMEA/H/A-107-i/1457³). Ambos os estudos demonstraram que as restrições de utilização recomendadas não foram suficientemente respeitadas, especialmente porque as soluções para perfusão contendo HES continuaram a ser utilizadas em doentes em estado crítico e em doentes com sépsis,

¹ [Hydroxyethyl starch Article 31 referral \(2013\) – PRAC assessment report \(europa.eu\)](#)

² [Hydroxyethyl starch Article 107i referral \(2013\) – PRAC assessment report \(europa.eu\)](#)

³ [Hydroxyethyl starch containing medicinal products – Article 107i referral \(2018\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

apesar das contraindicações introduzidas em 2013 devido ao risco de lesão renal e morte nestes grupos de doentes.

Em julho de 2018, esta revisão foi concluída e a Comissão Europeia decidiu que as soluções para perfusão contendo HES devem permanecer no mercado, desde que tenha sido implementada uma combinação de MMR adicionais para garantir que as soluções para perfusão contendo HES não são utilizadas em doentes em risco de sofrerem danos graves. As novas MMR incluíram um programa de acesso controlado (PAC), advertências na informação do medicamento e uma comunicação aos profissionais de saúde (Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde, DHPC). Foi igualmente solicitado aos titulares das AIM que realizassem outro EUM (atividade de farmacovigilância adicional) sobre a eficácia destas novas MMR para garantir que as soluções para perfusão contendo HES são apenas utilizadas de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado destes medicamentos. O PAC, que foi imposto como condição para a autorização de introdução no mercado, teve como objetivo garantir que as soluções para perfusão contendo HES são apenas fornecidas a hospitais/centros acreditados nos quais se prevê que os profissionais de saúde que prescrevam/administrem estes medicamentos tenham recebido formação sobre a sua utilização correta.

Uma vez que a adesão à rotina e MMR adicionais recentemente implementadas é fundamental para garantir uma relação risco-benefício positiva dos medicamentos contendo HES, foi imposta a realização de um EUM adicional para avaliar a eficácia destas novas MMR como condição para a autorização de introdução no mercado (estudo PASS de categoria 1). O protocolo deste EUM foi revisto e aprovado pelo PRAC no âmbito de um procedimento anterior⁴.

Estudo de utilização do medicamento (EUM) EUPAS32145

O EUM avaliou a eficácia do novo conjunto de MMR implementadas após o procedimento de consulta EMEA/H/A-107i/1457 em 2018. Estas incluíram, para além das MMR acordadas anteriormente, um PAC no qual os profissionais de saúde (PS) necessitam de completar uma formação sobre a informação do medicamento aprovada e os medicamentos que contêm HES a serem fornecidos apenas a hospitais acreditados. O protocolo do EUM foi revisto e aprovado pelo PRAC no âmbito de um procedimento anterior. **Error! Bookmark not defined..** Globalmente, o desenho foi considerado adequado para avaliar a adesão às MMR acordadas.

Desenho do estudo

O estudo foi um EUM retrospectivo, não intervencional, multinacional e europeu patrocinado conjuntamente pelos dois titulares das AIM Fresenius Kabi Deutschland GmbH e B. Braun Melsungen AG. Foi realizado em alguns hospitais acreditados para o uso de soluções para perfusão contendo HES 130 em nove Estados-Membros da União Europeia (UE), nomeadamente na Bélgica, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Itália, Polónia, Espanha e Países Baixos.

Os indivíduos elegíveis receberam qualquer um dos medicamentos comercializados contendo HES 130 no período de tratamento de maio de 2019 a setembro de 2020. O EUM recrutou 1851 doentes que cumpriam os critérios de elegibilidade do estudo para 1863 prescrições em 32 locais/hospitais acreditados. Foi possível avaliar os parâmetros relevantes em relação à adesão/não adesão em 97 % das prescrições. Os dados do período de documentação foram recolhidos retrospectivamente a partir das fichas dos doentes. Todos os dados foram pseudonimizados.

O parâmetro de avaliação final primário foi o número e a proporção de doentes hospitalizados cujo tratamento não estava em conformidade com a informação do medicamento aprovada, respeitante à indicação, às contraindicações e à dosagem (posologia). A não adesão pode estar relacionada apenas com uma ou mais destas secções na informação do medicamento.

⁴ [PRAC minutes of 11-14 June 2019 \(europa.eu\)](#)

Principais resultados

Globalmente, a taxa de prescrições não aderentes (indicação, contraindicação e/ou posologia) de soluções para perfusão contendo HES foi de 23,91 % (intervalo de confiança [IC] de 95 % 21,96 - 25,96). Isto correspondeu a 18,85 % de não adesão à indicação, 6,55 % de contraindicações e 0,16 % de posologia.

Uma análise de subgrupos por países mostrou que as proporções de prescrições com uma conclusão global de não adesão à informação do medicamento variaram de 5,7 % (IC de 95 %: 4,0 % a 7,7 %) na Alemanha para 94,1 % (IC de 95 %: 88,3 % a 97,6 %) na Bélgica. O PRAC observou que a não adesão à informação do medicamento foi particularmente elevada em quatro Estados-Membros – Bélgica, Países Baixos, Itália e França, variando entre 81,6 % e 94,1 % na Bélgica, Países Baixos e Itália e 39,9 % em França. O grau de não adesão nos nove Estados-Membros é descrito na tabela abaixo.

	Locais (N = 32)	Doentes (N=1851)	Prescrições de HES 130 (N=1863) n (%) de todas as prescrições	% de não adesão (IC 95 %)
Alemanha	10	657	660 (35,4 %)	5,7 % (4,0 % - 7,7 %)
França	6	300	305 (16,4 %)	39,9 % (34,2 % - 45,9 %)
Espanha	3	255	255 (13,7 %)	< 20 %
República Checa	4	223	224 (12,0 %)	< 20 %
Hungria	3	121	121 (6,5 %)	< 20 %
Bélgica	2	119	119 (6,4 %)	94,1 % (88,3 % - 97,6 %)
Polónia	1	81	81 (4,3 %)	25,9 % (16,8 % - 36,9 %)
Países Baixos	1	60	60 (3,2 %)	85,0 % (73,4 % - 92,9 %)
Itália	2	35	38 (2,0 %)	81,6 % (65,7 % - 92,3 %)

- Não adesão à indicação

A não adesão à indicação constituiu 18,85 % de todas as prescrições não aderentes.

As prescrições mais frequentes com não adesão à indicação foram observadas em 2 locais (2/2) na Bélgica (n = 60, 100 % e n = 51, 86,4 % de todas as prescrições), seguidas por um local (1/1) nos Países Baixos (n = 51 prescrições, 85,0 %). A não adesão à indicação em 6 locais em França variou entre 12,1 % e 79,5 % das prescrições e em 2 locais em Itália entre 57,1 % e 100 % das prescrições.

Na Bélgica, os motivos para a não adesão à indicação num dos dois locais foram as complicações anestésicas (vasculares) para todas as 60 prescrições. Para o segundo local, a cesariana foi registada como motivo para a não adesão às prescrições em n = 42 (71,2 %).

Nos Países Baixos, as soluções para perfusões contendo HES foram mais frequentemente utilizadas em cirurgias cardíacas e circulação extracorpórea (n=44 prescrições, 73,3 %).

Numa análise de campo realizada pelos titulares das AIM, num local na Bélgica (1/2), foi confirmada a utilização não conforme a ser atribuída a um protocolo de tratamento padrão na instituição e cinco locais belgas entrevistados confirmam a utilização de soluções para perfusão contendo HES para prevenir a hipotensão em doentes durante a cesariana com raquianestesia (anestesia espinhal). Dois locais entrevistados nos Países Baixos confirmaram que estavam a utilizar soluções para perfusão contendo HES em cirurgia cardíaca.

- Não adesão às contraindicações

A discriminação da não adesão às contraindicações é apresentada na tabela abaixo:

	Discriminação por contraindicação
Total	122 (6,55 %)
Doença grave	66 (3,54 %)
Insuficiência renal	41 (2,20 %)
Sépsis	18 (0,97 %)

A não adesão às contraindicações mais frequente foi observada em 2 locais em Itália (n=17, 100 % e n=12, 57,1 %, prescrições das registadas nestes dois locais), seguida de 1 local cada em França (n=15, 26,3 %) e em Espanha (n=13, 23,6 %).

Os 18 doentes (0,97 %) com sépsis, que foram tratados com soluções para perfusão contendo HES, eram provenientes de 10 locais em 6 países. Sete (7) doentes tinham, além da sépsis, mais uma contraindicação (insuficiência renal (3), coagulopatia grave (3), função hepática gravemente comprometida (2), terapêutica de substituição renal (1) e desidratação (1)).

- Não adesão à posologia

A não adesão à posologia foi baixa (0,16 %), a dose mediana foi de 500 ml e a duração máxima mediana foi de 0,583 h (intervalo: 0,02 h a 23,97 h).

Na sequência da revisão dos resultados deste EUM, foram levantadas várias questões aos titulares das AIM, tanto no que se refere aos detalhes do estudo, à generalização e à representatividade, como no que se refere às preocupações levantadas relativamente à não adesão continuada a medidas importantes para evitar o uso de soluções para perfusão contendo HES em doentes em risco de sofrerem danos graves.

Discussão do PRAC sobre os resultados do EUM

A representatividade dos resultados do EUM para os países da UE foi discutida exaustivamente pelo PRAC. Trinta e dois hospitais acreditados de nove países contribuíram com doentes para o EUM, o que representa uma distribuição generalizada na UE.

A representatividade dos resultados também foi analisada por uma análise de sensibilidade post-hoc, na qual o local que contribuiu com o maior número de doentes (149 doentes de um total de 1851) foi excluído. Não foi identificado nenhum efeito relevante deste local específico nos resultados globais, reforçando a representatividade geral dos resultados.

Globalmente, o EUM é considerado representativo da principal utilização clínica na UE e os resultados principais são fiáveis. O PRAC observou que pode existir alguma utilização de soluções para perfusão contendo HES fora do ambiente hospitalar (por exemplo, utilização de emergência em contexto militar) que não foi captada pelo EUM. No entanto, não se considera que isto questione os dados atuais do EUM ou tenha impacto nos resultados do estudo.

O PRAC observou que, globalmente, a não adesão à informação do medicamento se manteve elevada (23,91%). O PRAC discutiu, em particular, os resultados dos países onde a não adesão à informação do medicamento era muito elevada, nomeadamente a Bélgica, os Países Baixos, a Itália e a França. Embora as comparações dos estudos dos EUM individuais devam ser feitas com precaução, o PRAC

observou que a não adesão às contraindicações e às indicações foi mais frequente no âmbito do EUM atual em locais na Bélgica e nos Países Baixos do que nos dois EUM anteriores avaliados em 2017. Isto significa que as MMR implementadas como resultado do procedimento de consulta de 2018 não foram respeitadas, apesar de todos os locais terem recebido formação para efeitos de acreditação. Assim, é provável que a não adesão não se deva à falta de conhecimento na Bélgica ou nos Países Baixos. Além disso, a não adesão à informação do medicamento foi elevada em Itália (81,6 %) e em França (39,9 %) e esteve entre 5,7 % e 25,9 % noutros Estados-Membros representados no EUM atual. Por conseguinte, a combinação de MMR (adicionais) (acordadas em 2018) não garante eficazmente que as soluções para perfusão contendo HES não sejam utilizadas em doentes em risco de sofrerem danos graves.

O PRAC expressou particularmente preocupações sérias relativamente a uma elevada não adesão às contraindicações, que constituem 6,6 % das prescrições não aderentes, das quais 3,5 % das prescrições eram para doentes em estado crítico, 2,2 % das prescrições para doentes com insuficiência renal e, aproximadamente, 1 % das prescrições foram atribuídas a doentes com sépsis. Além disso, os resultados do EUM atual mostraram que 7 dos 18 doentes com sépsis tratados com solução contendo HES tinham mais uma contraindicação, para além de sépsis (insuficiência renal, coagulopatia grave, função hepática gravemente comprometida, terapêutica de substituição renal e desidratação).

No que diz respeito aos motivos para a não adesão à indicação, os titulares das AIM referiram-se a uma investigação de campo que demonstrou que, em dois locais (2/2) na Bélgica, o principal motivo para a não adesão à indicação (em 93,3 %) foi a utilização para cesariana e complicações anestésicas (vasculares). Nos Países Baixos, a cirurgia cardíaca e a circulação extracorpórea foram motivos para 44 (73,3 %) prescrições não aderentes. Considerando esta informação adicional fornecida pelos titulares das AIM, a não adesão à indicação parece refletir uma prática habitual nestes Estados-Membros. Além disso, as informações disponíveis para outros Estados-Membros não permitiram concluir que os resultados observados nos locais em França e em Itália são ou não representativos da situação a nível nacional. Tendo em conta o que parece ser a não adesão deliberada por parte dos prescritores à indicação terapêutica, é seriamente questionado se novas MMR podem resultar na diminuição da não adesão entre aqueles que não seguem as restrições atuais.

Tal como discutido no último procedimento PSUSA (PSUSA/00001694/202103), a exposição dos doentes não pode ser determinada com precisão e é estimada com base nas unidades vendidas. Embora as vendas de soluções para perfusão contendo HES tenham diminuído globalmente em 26 % (Fresenius Kabi) e em 13 % (BBraun) entre 2019 e 2020 no EEE, estes dados de vendas sustentam que ainda existe exposição a um número considerável de doentes desde a implementação do PAC (para BBraun em 2020: 37 310 doentes-dias, para Fresenius Kabi: 678 684 doentes por ano; estes valores devem ser analisados com precaução devido aos diferentes métodos de estimativa entre os titulares das AIM), em particular tendo em conta a adesão global a uma posologia mais baixa (ou seja, menos solução para perfusão contendo HES utilizada para cada doente). Isto levanta preocupações sérias, tendo em conta as elevadas taxas de não adesão às principais restrições, tais como a indicação e as contraindicações, o que significa que uma percentagem significativa de doentes expostos a soluções para perfusão contendo HES não devia ter sido exposta, tendo em conta o risco aumentado de desenvolvimento de efeitos adversos graves.

O PRAC observou a adesão geral à dose recomendada e à duração do tratamento. No entanto, o PRAC concluiu que não é possível identificar um nível-limite abaixo do qual os danos são evitados em populações vulneráveis e que são observadas evidências que demonstram os danos em grupos de doentes tratados com doses consistentes com as recomendações atuais. Por conseguinte, não se pode concluir que a utilização em doentes contraindicados observada no EUM atual seja segura devido aos regimes de dosagem utilizados. As recomendações posológicas restritas foram implementadas em 2013 para melhorar o uso seguro das soluções para perfusão contendo HES.

Estes resultados do EUM atual mostraram que, entre a restrição de utilização implementada em 2013, algumas das restrições parecem ser respeitadas, nomeadamente as recomendações relativas à dose e à duração do tratamento. Uma vez que a adesão a algumas das restrições parece estar a um nível aceitável, isto sugere que os profissionais de saúde têm conhecimento das restrições e a não adesão a outras poderá ser uma opção.

O PRAC reconheceu que poderá não ser viável uma adesão de 100 % à informação do medicamento; no entanto, o nível de não adesão deve ser proporcional aos riscos estabelecidos e, pelo menos, a indicação e as contraindicações devem ser devidamente respeitadas. Considerando que foram demonstrados danos graves em doentes com sépsis, insuficiência renal ou doença grave, a proporção significativa do uso de soluções para perfusão contendo HES nestas populações contraindicadas em associação com uma exposição elevada dos doentes suscita um problema de saúde pública significativo.

Com base no acima exposto, o PRAC concluiu que as MMR introduzidas no anterior procedimento de consulta de 2018 não foram suficientemente eficazes, uma vez que a avaliação dos resultados do EUM atual demonstra que as principais restrições da utilização de soluções para perfusão contendo HES não são suficientemente respeitadas para mitigar os riscos identificados e graves associados às soluções para perfusão contendo HES.

Informações adicionais fornecidas pelos titulares das AIM

Em resposta aos pedidos do PRAC, os titulares das AIM apresentaram informações e argumentos adicionais. Além de informações e considerações adicionais relativas aos resultados do EUM, os titulares das AIM argumentaram que a utilização global de soluções para perfusão contendo HES, bem como a não adesão à informação do medicamento, tinham diminuído a partir de 2018, quando as novas MMR foram implementadas.

- Dados de segurança pós-comercialização no mercado

Os titulares das AIM confirmaram que o número de relatórios sobre casos específicos de segurança (ICSR - Individual Case Safety Report) em países do EEE diminuiu após a primeira DHPC, em novembro de 2013, após o procedimento de consulta nos termos do artigo 107.º-I, notificando os profissionais de saúde dos riscos estabelecidos e das restrições de utilização implementadas. Foi também salientado que foram notificados nove ICSR no EEE entre 2019 e março de 2021. Nenhum dos casos teve um desfecho fatal. O uso não conforme foi sugerido na maioria destes casos, considerando a indicação notificada, e a cesariana foi mencionada em 3 casos. As reações adversas medicamentosas (RAM) foram essencialmente fatores graves, mas foram observados fatores de confusão (medicamentos cossuspeitos, doenças subjacentes) ou explicações alternativas em todos os casos.

O PRAC observou os atuais dados de pós-comercialização disponíveis para as soluções para perfusão contendo HES, em que apenas foram notificados poucos ICSR após a implementação das MMR mais recentes em 2018. No entanto, dada a natureza destes medicamentos e o facto de estarem no mercado há décadas, pode esperar-se um nível considerável de subnotificação de RAM. Em particular, estes medicamentos são utilizados em situações complexas ou de emergência em que um doente está a receber múltiplas terapêuticas; por conseguinte, é difícil identificar um possível agente causador de qualquer reação adversa medicamentosa que possa ter um impacto adicional no nível de notificação. O potencial para um atraso entre uma exposição aguda a soluções para perfusão contendo HES e a ocorrência de insuficiência renal ou morte também pode tornar menos provável que as soluções para perfusão contendo HES sejam identificadas como um possível agente causador, contribuindo ainda mais para a subnotificação. Além disso, o risco de mortalidade aumentada e de insuficiência renal foi estabelecido e confirmado com base em dados de estudos clínicos e não na notificação espontânea. Os

poucos ISCR recebidos durante o período de 2019-2021 não fornecem garantias suficientes quanto à ausência de preocupações graves decorrentes da não adesão notificada no EUM.

Os titulares das AIM também salientaram que isto está em consonância com os dados da última PSUSA (PSUSA/00001694/202103), para a qual não foram detetados novos riscos importantes identificados. No entanto, o PRAC observou que os riscos devidos à utilização incorreta de HES não são novos, mas estão bem definidos a partir de estudos clínicos.

- Publicações adicionais

Os titulares das AIM também forneceram oito estudos publicados recentemente, incluindo seis ensaios clínicos⁵ (Gupta 2021, Suzuki 2020, Kwak 2018, Nizar 2020, Mahrous 2021, Lee 2021) e duas meta-análises⁶ (Chappel 2021 e Pensier 2021).

Os seis ensaios controlados aleatorizados diziam respeito a estudos em que as soluções para perfusão contendo HES foram comparadas com a albumina em quatro ensaios e com cristaloides em dois ensaios. Os quatro ensaios que compararam soluções para perfusão contendo HES com albumina (Lee 2021, Suzuki 2020 e Kwak 2018) ou Gelaspan (Nizar 2020) incluíram doentes com grandes cirurgias: cirurgias cardíacas, ortopédicas ou abdominais (hepáticas e pancreáticas). Estes quatro ensaios incluíram poucos doentes (um máximo de 66 doentes por braço). Em três ensaios (Nizar 2020, Kwak 2018 e Suzuki 2020), as soluções para perfusão contendo HES foram utilizadas para prevenir a hipotensão induzida pela anestesia espinal ou durante a cirurgia, dependendo da variação do volume de AVC, ou mesmo sistematicamente após a exploração abdominal. Em apenas um estudo (Lee 2021), foram administradas soluções para perfusão contendo HES em caso de diminuição da tensão arterial/aumento da frequência cardíaca ou hemorragia cirúrgica aguda. Os dois ensaios restantes (Mahrous 2021, Gupta 2021) diziam respeito a estudos nos quais as soluções para perfusão contendo HES foram comparadas com cristaloides em doentes que foram submetidos a grande cirurgia ortopédica ou cirurgia abdominal inferior com anestesia espinal. Foram incluídos poucos doentes nestes estudos (cerca de quarenta doentes em cada braço). As soluções para perfusão contendo HES foram utilizadas para prevenir a anestesia espinal ou durante a cirurgia em caso de diminuição da tensão arterial média ou de aumento da frequência cardíaca. Não foi claramente especificada nenhuma hemorragia pós-operatória.

Foram realizados seis ensaios fora da UE, cinco em países asiáticos ou do Norte de África e um estudo nos EUA. Em cinco estudos, não foi observada qualquer diferença significativa em termos de segurança ou eficácia entre a HES e outras soluções coloides. Apenas um estudo (Gupta 2021) mostrou que a pré-carga com 5 ml/kg de Hetamido (HES) a 6% é mais eficaz do que 15 ml/kg de Plasmalyte (cristaloides) na prevenção da hipotensão em doentes submetidos a cirurgias abdominais inferiores sob anestesia espinal. Na publicação de Mahrous et al., os autores concluíram que, em grandes cirurgias ortopédicas, a reanimação com fluidos utilizando coloides (HES) está associada a uma hemodinâmica

⁵ P. Gupta and all: Efficacy of Intravenous Fluid Plasmalyte and 6% Hetastarch in Preventing Spinal Anaesthesia Induced Hypotension in Patients undergoing Lower Abdominal Surgeries: A Randomised Clinical Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021 May, Vol-15(5): UC26-UC30

T. Suzuki and all: Open randomized trial of the effects of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4/9 and 5% albumin on safety profile, volume efficacy, and glycocalyx degradation in hepatic and pancreatic surgery. *Journal of Anesthesia* (2020) 34:912-923

H.J. Kwak and all: Acid/base alterations during major abdominal surgery: 6% hydroxyethyl starch infusion versus 5% albumin *Korean Journal of Anesthesiology* VOL. 71, NO. 6, December 2018

N. D. Nizar and all: Comparing the Effects of Pre-loading with Gelatine 4% Plasma Volume Expander and 6% Hydroxyethyl Starch Solution Before Spinal Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery. *Malays J Med Sci*. 2020;27(6):68-78

S. Mahrous and all: Evaluation of two different fluids regimens on central venous-to-arterial Carbon Dioxide difference (pCO₂ gap) - a randomized controlled trial. *Egyptian Journal of Anesthesia* 2021, VOL. 37, NO. 1, 113-122

M. J. Lee and all: Effect of 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Inflammatory Response and Pulmonary Function in Patients Having Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial *Anesthesia and Analgesia* October 2021 • Volume 133 • Number 4

⁶ D. Chappel and all: Safety and efficacy of tetrastarches in surgery and trauma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*, 127 (4): 556e568 (2021)

J. Pensier and all : Hydroxyethyl Starch for Fluid Management in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Systematic Review With Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Anesthesia and Analgesia* 2021

mais estável e a uma melhor perfusão tecidual em comparação com os cristaloides. De um modo geral, estes seis pequenos estudos nem sempre foram realizados de acordo com os termos da Autorização de Introdução no Mercado e não trouxeram dados suficientes que pudessem alterar significativamente a relação benefício-risco das soluções para perfusão contendo HES.

As duas meta-análises incluíram doentes em cirurgia e trauma adultos. A meta-análise de Pensier analisou sete ensaios prospetivos aleatorizados, incluindo 2398 adultos durante grandes cirurgias abdominais com HES vs. cristaloides. Os resultados não mostraram qualquer diferença no risco de lesão renal aguda (LRA) de 30 dias entre os grupos (RR=1,22, IC 95 %, 0,94-1,59; P=.13). A meta-análise de Chappell analisou 90 ensaios prospetivos aleatorizados com HES vs. cristalóide, gelatina ou albumina em cirurgia e trauma. Os resultados não demonstraram diferenças na função renal e na necessidade de terapêutica de substituição renal (TSR) entre os doentes cirúrgicos tratados com HES versus os comparadores. A mortalidade foi comparativamente baixa, sem diferenças entre o HES e os comparadores. Os resultados implicam que uma combinação de cristaloides e HES tem efeitos clinicamente benéficos sobre a utilização de cristaloides isolados quando utilizados com a indicação adequada. No entanto, relativamente a uma análise de subgrupo, os eventos de LRA foram mais frequentes no grupo HES em comparação com o grupo cristalóide (RR 1,31; 95 % [1,09-1,59] P=0,004). O uso de medicamentos vasopressores foi significativamente mais frequente com cristaloides em comparação com HES (63,4 % versus 51,4 %; razão de risco, 0,80; IC de 95 %, 0,75-0,85; P<0,001).

Na meta-análise de Chappell, a maioria dos ensaios clínicos retidos que compararam as soluções para perfusão contendo HES com solutos cristaloides foi publicada antes da consulta anterior de 2017 e, por conseguinte, já tinha sido avaliada pelo PRAC. Os quatro artigos publicados desde 2018 que compararam as soluções para perfusão contendo HES com cristaloides não identificaram um risco aumentado de toxicidade renal em doentes que receberam medicamentos contendo 6 % de HES.

Em conclusão, estes dados não fornecem provas suficientes para questionar os benefícios e os riscos das soluções para perfusão contendo HES, tal como estabelecido em revisões anteriores, e não fornecem qualquer informação significativa relativamente a qualquer potencial alteração do perfil de segurança das soluções para perfusão contendo HES.

Foram demonstrados danos graves no grande ensaio clínico aleatorizado, quando as soluções para perfusão contendo HES são utilizadas em populações contraíndicadas. Nos procedimentos de consulta em 2012 e 2013, foi estabelecido que o HES, em comparação com os cristaloides, demonstrou estar associado a um risco aumentado da mortalidade em doentes com sépsis grave e efeitos renais adversos, em particular em doentes em estado crítico. Em dois grandes ensaios clínicos aleatorizados 6S⁷ (Perner A et al. 2012) e VISEP⁸ (Brunkhorst FM et al. 2008), o tratamento com HES em doentes em estado crítico foi associado a um risco aumentado de mortalidade no dia 90 em doentes com sépsis e choque séptico. Estes resultados foram confirmados por duas meta-análises⁹ (Zarychanski et al. 2013 ; Perel, P., I. Roberts, e K. Ker, 2013). Os resultados dos estudos VISEP, 6S trial e CHEST¹⁰ (Myburgh et al. 2012) demonstraram um risco aumentado de efeitos renais adversos em doentes com sépsis ou doença grave tratados com HES, incluindo insuficiência renal e um risco mais elevado de

⁷ Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012;367(2):124-34

⁸ 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

⁹ Zarychanski R, et al., Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2013. 309(7): p. 678-88. Perel, P., I. Roberts, and K. Ker, Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 2: p. CD000567.

¹⁰ 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

terapêutica de substituição renal. As publicações recentes não põem em causa estes dados da literatura e as avaliações europeias anteriores.

Discussão das MMR propostas

Os titulares das AIM também propuseram MMR adicionais para abordar a não adesão contínua à informação do medicamento. Designadamente as seguintes:

- revisão do conteúdo do material de formação educacional do PAC;
- recertificação obrigatória dos profissionais de saúde numa base anual, com um teste pós-formação obrigatório dos profissionais de saúde;
- acreditação obrigatória dos departamentos hospitalares numa base anual;
- reforço da carta de compromisso a assinar pelo chefe de departamento por todos os profissionais de saúde que utilizam HES para confirmar que os medicamentos que contêm HES não são utilizados na ausência de perda aguda de sangue (para profilaxia);
- carta ao farmacêutico com a indicação dos departamentos acreditados que podem receber medicamentos que contêm HES;
- alterações na informação do medicamento.

Durante a explicação oral realizada em 7 de fevereiro de 2022, os titulares das AIM propuseram uma medida adicional, nomeadamente a introdução obrigatória pelos hospitais de informações sobre indicações e contra-indicações para o doente a título individual numa base de dados eletrónica em quatro Estados-Membros selecionados (Bélgica, Países Baixos, Itália, França). Estas informações seriam então utilizadas para restringir a dispensa apenas a hospitais com níveis de não adesão inferiores a 20 %. Os titulares das AIM propuseram a notificação desta medida nos próximos RPS.

O PRAC considerou as propostas de MMR adicionais dos titulares das AIM. Foram discutidas, em particular, a viabilidade e a eficácia das MMR adicionais propostas. O PRAC considerou propostas para a melhoria de uma carta de compromisso e de uma carta dirigida aos farmacêuticos com a lista dos departamentos acreditados que podem receber soluções para perfusão contendo HES, como medidas com impacto incerto na prevenção do uso fora dos termos da autorização de introdução no mercado, em particular no contexto das medidas já existentes para restringir o fornecimento de soluções para perfusão contendo HES a locais/hospitais acreditados e a profissionais de saúde certificados. O PRAC concluiu que, uma vez que os casos de não adesão à informação do medicamento em alguns países não se devem à falta de conhecimento das MMR implementadas em 2013 e 2018, uma revisão adicional dos materiais educacionais para os profissionais de saúde, a requalificação anual obrigatória, bem como uma comunicação adicional através dos meios de, por exemplo, uma DHPC, não alterariam suficientemente os comportamentos de prescrição existentes. Ao acrescentar mais complexidade, poderá até levar ao oposto, nomeadamente, a uma maior não adesão dos profissionais de saúde à informação do medicamento e às medidas implementadas.

O PRAC também discutiu a última proposta de introdução obrigatória de informação única do doente numa base de dados em quatro Estados-Membros e observou que o titular da AIM não tinha apresentado qualquer avaliação da sua viabilidade. O PRAC questionou o potencial impacto desta medida em termos de minimização do risco para os doentes, considerando que apenas seriam introduzidos dados retrospectivos tendo em conta a indicação terapêutica das soluções para perfusão contendo HES (ou seja, na perda aguda de sangue). O PRAC também questionou a viabilidade desta proposta e concluiu que representará um encargo adicional para o sistema de saúde devido a restrições administrativas num contexto em que o resultado clínico depende fortemente da capacidade de tomar decisões rápidas.

O PRAC também considerou outras MMR, incluindo alterações na informação do medicamento e atualizações das diretrizes terapêuticas nacionais ou europeias provenientes das sociedades científicas.

As propostas de alteração da informação do medicamento através da supressão do texto nas secções 4.6 e 5.1 do RCM relativo ao uso de soluções para perfusão contendo HES no contexto da cesariana não foram consideradas como tendo um impacto substancial no comportamento dos prescritores. Em particular, as alterações propostas não impedirão a utilização deliberada, tendo em conta os protocolos clínicos locais (por exemplo, utilização num contexto de profilaxia).

A atualização das diretrizes terapêuticas nacionais ou europeias a partir de sociedades científicas reconhecidas está para além das medidas que podem ser formalmente implementadas pela EMA, pela Comissão Europeia ou pelas autoridades competentes dos Estados-Membros da UE. É igualmente questionada a viabilidade e a possibilidade de ser alcançada num prazo razoável proporcional aos riscos graves identificados associados à exposição em cenários contraindicados. Estas diretrizes terapêuticas são definidas por sociedades científicas e não pelas autoridades nacionais competentes ou pelos titulares das AIM.

O PRAC também observou, com base nas informações dos titulares das AIM, uma redução adicional esperada dos locais acreditados e o interesse limitado dos locais em participar num EUM, que um estudo adicional para medir a adesão às MMR adicionais revistas propostas pode não produzir resultados significativos, tornando impossível medir se futuros doentes seriam tratados de acordo com a informação do medicamento.

Conclusão geral

O PRAC considerou que o cumprimento das MMR impostas nas consultas ao abrigo do artigo 107.º-I (EMA/H/A-107-i/1376) em 2013 e do artigo 107.º-I (EMA/H/A-107-i/1457) em 2018 é fundamental para garantir uma relação risco-benefício positiva das soluções para perfusão contendo HES. No entanto, as soluções para perfusão contendo HES continuam a ser utilizadas em populações contraindicadas, incluindo doentes em estado crítico, com insuficiência renal ou doentes com sépsis, e o nível estimado de utilização continuada nestas populações em que foram demonstrados danos graves, incluindo um risco aumentado da mortalidade, suscita preocupações importantes em matéria de saúde pública. As informações fornecidas no âmbito deste procedimento mostram que a não adesão não se deve apenas a uma falta de conhecimento das restrições por parte dos prescritores, tornando improvável que a comunicação adicional, a educação e as outras medidas propostas sejam suficientemente eficazes.

O PRAC concluiu que não poderiam ser identificadas outras MMR, ou uma combinação de MMR, para garantir um uso suficientemente seguro das soluções para perfusão contendo HES.

Foram exaustivamente discutidos dados adicionais da literatura (ensaios clínicos controlados aleatorizados e meta-análises) e notificações espontâneas pós-comercialização (taxas de notificação reduzidas ao longo de dez anos), bem como o número de profissionais de saúde certificados e hospitais acreditados. Estes elementos não levantaram qualquer novo ponto que não tenha sido já abordado em procedimentos anteriores, como a última PSUSA em (outubro do PRAC em 2021) e a consulta em 2018.

Tendo em conta a gravidade das questões de segurança e que a proporção de doentes que são expostos a estes riscos na ausência de MMR eficazes poderá ter consequências importantes ao nível da saúde pública, incluindo uma mortalidade potencialmente aumentada, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício das soluções para perfusão contendo hidroxietilamido deixou de ser favorável e recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado.

Considera-se que é necessária uma DHPC para informar os profissionais de saúde sobre a próxima suspensão das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros da UE envolvidos.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que,

- As conclusões do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) das revisões ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva (EMEA/H/A-31/1348) e do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107-i/1376), que foram concluídas em 2013, foram que as soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES) aumentam o risco de mortalidade e de insuficiência renal em doentes com sépsis ou em estado crítico, pelo que estas populações devem ser contraindicadas.
- No procedimento subsequente nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1457), foi introduzida uma combinação de novas medidas de minimização do risco para garantir efetivamente que as soluções de HES não são utilizadas em doentes em risco de sofrerem danos graves, tais como doentes com sépsis ou em estado crítico.
- No procedimento atual nos termos do artigo 107.º-Q da Diretiva 2001/83/CE, para a solução para perfusão contendo HES, o PRAC avaliou os resultados finais de um estudo de utilização do medicamento (EUM, EUPAS32145) para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos introduzidas em 2018 no procedimento de consulta EMEA/H/A-107i/1457.
- O PRAC analisou os resultados finais do EUM (EUPAS32145) apresentados, bem como as respostas apresentadas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado (AIM) por escrito e numa explicação oral, que incluiu propostas de medidas de minimização do risco adicionais.
- O PRAC concluiu que a não adesão à informação do medicamento permanece apesar das extensas medidas de minimização do risco adicionais, que foram implementadas como resultado do procedimento de consulta anterior em 2018. Em particular, o PRAC mostrou-se preocupado com a manutenção de uma elevada não adesão às contraindicações conforme descrito no EUM atual, que constituiu 6,6 % de todas as prescrições não aderentes. Isto incluiu 3,5 % das prescrições para doentes em estado crítico, 2,2 % das prescrições para doentes com insuficiência renal e aproximadamente 1 % para doentes com sépsis. Além disso, o PRAC mostrou-se preocupado com a elevada não adesão global à informação do medicamento observada em quatro Estados-Membros (variando entre 81,6 % e 94,1 % na Bélgica, Itália e Países Baixos e 39,9 % em França).
- O PRAC observou a adesão geral à dose recomendada e à duração do tratamento. No entanto, o PRAC concluiu que não é possível identificar um nível-limite abaixo do qual os danos são evitados em populações vulneráveis e que são observadas evidências que demonstram os danos em grupos de doentes tratados com doses consistentes com as recomendações atuais. Por conseguinte, não se pode concluir que a utilização em doentes contraindicados observada no EUM seja segura devido aos regimes de dosagem utilizados.
- Tendo em conta os resultados do EUM atual, o PRAC concluiu que o HES ainda é utilizado em populações contraindicadas, incluindo doentes em estado crítico, com insuficiência renal ou doentes com sépsis, e que o nível estimado de utilização continuada nestas populações em que foram demonstrados danos graves, incluindo um risco aumentado de mortalidade, suscita preocupações importantes em matéria de saúde pública.
- O PRAC considerou medidas de minimização dos riscos adicionais para reduzir a não adesão à informação do medicamento em vigor para as soluções para perfusão contendo HES. Estas incluíram alterações à informação do medicamento e ao programa de acesso controlado, tais

como restrições de fornecimento adicionais, uma carta de compromisso, revisão do material de formação, recertificação anual obrigatória e testes de pós-formação dos profissionais de saúde, recertificação anual dos hospitais, introdução obrigatória de algumas informações sobre os doentes numa base de dados em alguns Estados-Membros selecionados onde se observou a maior não adesão ao EUM, bem como a comunicação adicional através de uma DHPC. Contudo, as informações fornecidas no âmbito deste procedimento mostram que a não adesão não se deve apenas a uma falta de conhecimento das restrições por parte dos prescritores, tornando improvável que a comunicação adicional, a educação e as outras medidas propostas sejam suficientemente eficazes. O PRAC também observou, com base nas informações dos titulares das AIM, uma redução adicional esperada dos locais acreditados e o interesse limitado dos locais em participar num EUM, que um estudo adicional para medir a adesão às medidas adicionais de minimização dos riscos revistas e propostas pode não produzir resultados significativos, tornando, assim, impossível medir se futuros doentes seriam tratados de acordo com a informação do medicamento. O PRAC concluiu que não seria possível identificar nenhuma medida adicional de minimização do risco, ou uma combinação de medidas de minimização dos riscos, para garantir um uso suficientemente seguro das soluções para perfusão contendo HES. Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, os riscos relacionados com o uso de HES são superiores aos seus benefícios, pelo que a relação benefício-risco das soluções para perfusão contendo HES deixou de ser favorável.

Por conseguinte, o PRAC recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I da recomendação do PRAC.

Parecer do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, as informações fornecidas pelos titulares das AIM por escrito, incluindo um documento de posição, e numa explicação oral, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da recomendação.

Intervenção de terceiros na sequência da adoção da recomendação do PRAC

O CMDh recebeu, na sequência da adoção da recomendação do PRAC e antes da sua reunião plenária, 3 correspondências de 2 sociedades científicas europeias e de um investigador num ensaio clínico em curso com medicamentos que contêm hidroxietilamido (doravante designados «terceiros»), expressando os pontos de vista de terceiros sobre o perfil de segurança dos medicamentos, a relevância dos medicamentos nas opções terapêuticas para o tratamento da hipovolemia e sobre o impacto que a recomendação do PRAC pode ter num ensaio clínico em curso com hidroxietilamido como medicamento experimental.

O CMDh considerou essas intervenções no contexto da adoção do seu parecer sobre a recomendação do PRAC e concluiu que as observações apresentadas por terceiros não afetaram as conclusões e recomendações globais do PRAC, uma vez que estas já foram consideradas e abordadas pelo PRAC no âmbito da sua avaliação ou estão sob a alçada das autoridades nacionais competentes no que diz respeito ao ensaio clínico em curso.

Conclusão geral

Como maioria, o CMDh considera que a relação benefício-risco das soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES) não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para as soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES).

Anexo III

**Condições para o levantamento da suspensão das autorizações de
introdução no mercado**

Condições para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado

Para o levantamento da suspensão das soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HEA), as autoridades competentes devem garantir que as seguintes condições foram satisfeitas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado:

Para que a suspensão seja levantada, o(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado deve(m) apresentar provas científicas sólidas que demonstrem uma relação risco-benefício positiva numa população de doentes clinicamente relevante(s), juntamente com um conjunto de medidas de minimização dos riscos que possam proteger suficientemente os doentes com um risco acrescido de danos graves da exposição a soluções para perfusão contendo HEA.