

## **Anexo I**

### **Lista de medicamentos y presentaciones**

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
Austria	Fresenius Kabi Austria GmbH	Volulyte 6% infusionslösung	Cloruro de magnesio hexahidratado, cloruro de potasio, cloruro de sodio, acetato de sodio trihidratado, almidón hidroxietilado 130/0,4	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Austria	Fresenius Kabi Austria GmbH	Voluven (HES 130/0,4) 6% infusionslösung	Cloruro de sodio, almidón hidroxietilado	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Bélgica	Fresenius Kabi nv/sa	Volulyte 6% infusionslösung/6% oplossing voor Infusie/ 6% solution pour perfusion	Cloruro de magnesio hexahidratado, cloruro de potasio, cloruro de sodio, acetato de sodio trihidratado, almidón hidroxietilado 130/0,4	Solución para perfusión	Vía 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	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Bélgica	Fresenius Kabi nv/sa	Voluven, 10% (100 mg/ml) Infusionslösung, Voluven, 10% (100	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa

Estado miembro del EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación del producto (en el país de autorización)	DCI + concentración	Forma farmacéutica	Vía de administración
		mg/ml) oplossing voor infusie, Voluven, 10% (100 mg/ml) solution pour perfusion			
Bélgica	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 6% oplossing voor infusie	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,2 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,25 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,37 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 60 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,27 g/1 000 ml, ácido L-málico 0,67 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Bulgaria	Fresenius Kabi Bulgaria EOOD	Волулайт 6% инфузионен разтвор	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
Bulgaria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	ВОЛУВЕН 6% инфузионен разтвор	Cloruro de sodio, almidón hidroxietilado	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Croacia	Fresenius Kabi d.o.o.	Volulyte 6% otopina za infuziju	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Croacia	Fresenius Kabi d.o.o.	Voluven 6% otopina za infuziju	Cloruro de sodio, almidón hidroxietilado	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Chipre	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, Διάλυμα για έγχυση	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Chequia	Fresenius Kabi Deutschland	Volulyte 6% infuzní roztok	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
	nd GmbH		0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml		
Chequia	Fresenius Kabi s.r.o.	VOLUVEN 6% INFUZNÍ ROZTOK	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Chequia	Fresenius Kabi s.r.o.	Voluven 10%, infuzní roztok	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Dinamarca	Fresenius Kabi AB	Volulyte, infusionsvæske, opløsning	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio trihidratado 4,63 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Dinamarca	Fresenius Kabi AB	Voluven	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Dinamarca	Fresenius Kabi AB	Voluven	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Estonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio trihidratado 4,63 gl, almidón	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			hidroxietilado 130/0,4 60 gl		
Estonia	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluforte	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Estonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Finlandia	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml infuusioneste, liuos	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón poli(O-2 hidroxietilado) 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Finlandia	Fresenius Kabi AB	Voluven 100 mg/ml infuusioneste, liuos	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Finlandia	Fresenius Kabi AB	Voluven 60 mg/ml infuusioneste, liuos	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Francia	Fresenius Kabi France S.A.S.	Volulyte 6%, solution pour perfusion	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
Francia	Fresenius Kabi France S.A.S.	Voluven, solution pour perfusion	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Francia	B. Braun Melsungen AG	ISOVOL 6%, solution pour perfusion	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,203 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,298 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,252 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,367 g/1 000 ml, ácido málico 0,671 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,266 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Francia	B. Braun Melsungen AG	Restorvol perfusion 6% solution pour	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Alemania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón poli(O-2 hidroxietilado) 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Alemania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio trihidratado 4,63 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
Alemania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 10 % Infusionslösung	Cloruro de sodio 9 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 g/l	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Alemania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 %; Infusionslösung	Cloruro de sodio 9 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/l	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Alemania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % Infusionslösung	Cloruro de sodio 9 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/l	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Alemania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven Fresenius; 6 % Infusionslösung	Cloruro de sodio 9 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/l	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Alemania	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 6% Infusionslösung	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,2 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,25 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,37 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 60 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,27 g/1 000 ml, ácido L-málico 0,67 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Alemania	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 10% Infusionslösung	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,2 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,25 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,37 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 100 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,27 g/1 000 ml,	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			ácido L-málico 0,67 g/1 000 ml		
Alemania	B. Braun Melsungen AG	Venofundin 60 mg/ml Infusionslösung	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Grecia	Fresenius Kabi Hellas A.E.	Volulyte 6%W/V, Διάλυμα για έγχυση	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Grecia	Fresenius Kabi Hellas A.E.	Voluven 6% διάλυμα για έγχυση	Cloruro de sodio 9 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/l	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Hungría	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% oldatos infúzió	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón poli(O-2 hidroxietilado) 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Hungría	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% oldatos infúzió	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón poli(O-2 hidroxietilado) 130/0,4	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			(Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml		
Hungría	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 10 % oldatos infúzió	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Hungría	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % oldatos infúzió	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Islandia	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml innrennslislyf, lausn	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Islandia	Fresenius Kabi AB	Volulyte 60 mg/ml innrennslislyf, lausn	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Islandia	Fresenius Kabi AB	Voluven 6%. Innrennslislyf, lausn.	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
Italia	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Soluzione per infusione	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Italia	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Soluzione per infusione	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio trihidratado 4,63 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Italia	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Voluven soluzione per infusione al 6%	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón poli(O-2 hidroxietilado) 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Italia	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Voluven soluzione per infusione al 6%	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Letonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% šķīdums infūzijām	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Letonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% šķīdums infūzijām	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml		
Letonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6% šķīdums infūzijām	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Lituania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% infuzinis tirpalas	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio trihidratado 4,63 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Lituania	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluforte 10% infuzinis tirpalas	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Lituania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % infuzinis tirpalas	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Luxemburgo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% Infusionslösung	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio trihidratado 4,63 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Luxemburgo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 6 % Infusionslösung	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Malta	Fresenius Kabi Italia S.r.l.	Volulyte 6% Solution for Infusion	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml		
Países Bajos	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Volulyte 6% oplossing voor infusie	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Países Bajos	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Voluven, 10% (100 mg/ml) oplossing voor infusie	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Países Bajos	Fresenius Kabi Nederland b.v.	Voluven, 6% (60 mg/ml) oplossing voor infusie	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Noruega	Fresenius Kabi Norge AS	Volulyte 60 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio trihidratado 4,63 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Noruega	Fresenius Kabi Norge AS P	Voluven 60 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Polonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, roztwór do infuzji	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml		
Polonia	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Voluven 10%, 10% + 0,9%, roztwór do infuzji	Cloruro de sodio 9 gl, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 gl	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Polonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	VOLUVEN, (60 mg + 9 mg)/ml, roztwór do infuzji	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Polonia	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml HES roztwór do infuzji	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,2 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,25 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,37 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,27 g/1 000 ml, almidón poli(O-2 hidroxietilado) 60 g/1 000 ml, ácido L-málico 0,67 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Volulyte 60 mg/ml Solução para Perfusão	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón poli(O-2 hidroxietilado) 130/0,4 (Ph. Eur.) 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Voluven Fresenius 100 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 gl, cloruro de potasio 0,3 gl, cloruro de sodio 6,02 gl, acetato de sodio	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			trihidratado 4,63 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/l		
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.	Voluven Fresenius 60 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão	Cloruro de sodio 9 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/l	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Portugal	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml solução para perfusão	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,2 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,25 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,37 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 100 g/1 000 ml, ácido málico 0,67 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,27 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Rumanía	Fresenius Kabi Romania srl	Volulyte 6%, soluție perfuzabilă	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Rumanía	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 60 g/1000 ml soluție perfuzabilă	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Rumanía	B. Braun Melsungen AG	Tetraspan 60 mg/ml	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,203 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,298 g/1 000 ml, cloruro de	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
			sodio 6,252 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,367 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,266 g/1 000 ml, ácido L-málico 0,671 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml		
Eslovaquia	B.Braun Melsungen Ag	Tetraspan	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,2 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,25 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,37 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 100 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,27 g/1 000 ml, ácido L-málico 0,67 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Eslovaquia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6%, infúzny roztok	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Eslovaquia	Fresenius Kabi s.r.o.	Voluven 10%, infúzny roztok	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Eslovaquia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven, 6 % infúzny roztok	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa

<b>Estado miembro del EEE</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	<b>Denominación del producto (en el país de autorización)</b>	<b>DCI + concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía de administración</b>
Eslovenia	Fresenius Kabi Austria GmbH	Volulyte 60 mg/ml raztopina za infundiranje	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Eslovenia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Voluven 100 mg/ml raztopina za infundiranje	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 100 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
Eslovenia	Fresenius Kabi Austria GmbH	VOLUVEN 60 mg/ml raztopina za infundiranje	Cloruro de sodio 9 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
España	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Volulyte 6% solución para perfusión	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,3 g/1 000 ml, cloruro de potasio 0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,02 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 4,63 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/1 000 ml	Solución para perfusión	Vía intravenosa
España	Fresenius Kabi Austria GmbH	Voluven 6% Solución para perfusión	Cloruro de sodio 9 g/l, almidón hidroxietilado 130/0,4 60 g/l	Solución para perfusión	Vía intravenosa
España	B. Braun Melsungen AG	Isohes 6% Solución para perfusión	Cloruro de magnesio hexahidratado 0,2 g/1 000 ml, cloruro de potasio	Solución para perfusión	Vía intravenosa

Estado miembro del EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación del producto (en el país de autorización)	DCI + concentración	Forma farmacéutica	Vía de administración
			0,3 g/1 000 ml, cloruro de sodio 6,25 g/1 000 ml, cloruro de calcio dihidratado 0,37 g/1 000 ml, almidón hidroxietilado 60 g/1 000 ml, acetato de sodio trihidratado 3,27 g/1 000 ml, ácido L-málico 0,67 g/1 000 ml		

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas**

## Resumen de la evaluación científica del PRAC

Con el fin de cumplir la obligación de presentar los resultados de un PASS no intervencionista impuesto de conformidad con el artículo 107 *septdeciesp* de la Directiva 2001/83/CE, el titular de la autorización de comercialización (TAC) Fresenius Kabi Deutschland GmbH presentó, también en nombre de B. Braun Melsungen AG, el 24 de febrero de 2021, su informe final conjunto PASS a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para las soluciones para perfusión de almidón poli(O-2 hidroxietilado) (HEA o hidroxietil-almidón).

Para obtener una descripción general de los productos autorizados por procedimientos nacionales incluidos en el contexto de este informe final del estudio, consulte el Apéndice I de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).

Las soluciones para perfusión de HEA están autorizadas para tratar la hipovolemia debida a la pérdida aguda de sangre solo cuando los cristaloides por sí solos no se consideran suficientes. Esta indicación restringida de las soluciones para perfusión de HEA, previamente autorizadas para el tratamiento y la profilaxis de la hipovolemia asociada a diversas enfermedades, formaba parte de la recomendación del PRAC sobre las medidas de minimización de riesgos (MMR) tras las revisiones realizadas en 2012 y 2013 de los beneficios y riesgos de las soluciones para perfusión de HEA, en el marco de los procedimientos de arbitraje conforme al artículo 31 (EMEA/H/A-31/1348)<sup>11</sup> y al artículo 107 *decies* (EMEA/H/A-107i/1376)<sup>12</sup>. Estas revisiones estuvieron motivadas por los resultados de grandes estudios clínicos aleatorizados que demostraron un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis y un mayor riesgo de lesión renal que requiere diálisis en pacientes en estado crítico que recibieron soluciones para perfusión de HEA.

Además, se actualizó la información sobre el producto con nuevas contraindicaciones y advertencias revisadas. La lista completa de contraindicaciones incluye sepsis, pacientes en estado crítico (normalmente ingresados en la unidad de cuidados intensivos), insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal, pacientes deshidratados, quemaduras, hemorragia intracraneal o cerebral, pacientes hiperhidratados, incluidos pacientes con edema pulmonar, coagulopatía grave, insuficiencia hepática grave, pero también hipersensibilidad al producto, hipernatremia grave o hipercloremia grave, hiperpotasemia grave (para los HEA que contienen cloruro de potasio), insuficiencia cardíaca congestiva y pacientes con trasplante de órganos.

El PRAC también recomendó realizar dos ensayos clínicos aleatorizados de fase IV (TETHYS y PHOENICS) con un control adecuado y criterios de valoración clínicamente significativos, respectivamente, en el trauma y en la cirugía programada para proporcionar más pruebas sobre la eficacia y la seguridad (estudios aún en curso). En 2013, el PRAC también recomendó realizar un estudio europeo de utilización del medicamento (EUM) para evaluar la eficacia de las MMR recomendadas. Dos TAC realizaron dos EUM independientes, uno de Fresenius Kabi Deutschland GmbH y otro de B. Braun Melsungen AG. Todos estos son estudios impuestos (PASS de categoría 1), por lo que son condiciones para las autorizaciones de comercialización.

### Resultados de los EUM disponibles en 2017 (evaluados en EMEA/H/A-107i/1457)

Los resultados de los dos primeros EUM se evaluaron en 2017 en el marco de una revisión conforme al artículo 107 *decies* (EMEA/H/A-107i/1457<sup>13</sup>). Ambos estudios demostraron que no se cumplían suficientemente las restricciones de uso recomendadas, especialmente porque las soluciones para

<sup>11</sup> [Hydroxyethyl starch Article 31 referral \(2013\) – PRAC assesement report \(europa.eu\)](#)

<sup>12</sup> [Hydroxyethyl starch Article 107i referral \(2013\) – PRAC assesssment report \(europa.eu\)](#)

<sup>13</sup> [Hydroxyethyl starch containing medicinal products – Article 107i referral \(2018\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

perfusión de HEA se seguían utilizando en pacientes en estado crítico y en pacientes con sepsis, a pesar de las contraindicaciones introducidas en 2013 debido al riesgo de lesión renal y muerte en estos grupos de pacientes.

Esta revisión finalizó en julio de 2018 y la Comisión Europea decidió que las soluciones para perfusión de HEA debían seguir comercializándose, siempre que se aplicara una combinación de MMR adicionales para garantizar que las soluciones para perfusión de HEA no se utilicen en pacientes con riesgo de sufrir daños graves. Las nuevas MMR incluían un programa de acceso controlado (PAC), advertencias en la información sobre el producto y una comunicación a los profesionales sanitarios (comunicación directa a los profesionales sanitarios, DHPC). También se solicitó a los TAC que realizaran otro EUM (actividad de farmacovigilancia adicional) sobre la eficacia de estas nuevas MMR, a fin de garantizar que las soluciones para perfusión de HEA solo se utilicen de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización de estos medicamentos. El PAC, que se impuso como condición para la autorización de comercialización, tenía por objeto garantizar que las soluciones para perfusión de HEA solo se suministren a hospitales o centros acreditados en los que los profesionales sanitarios, que previsiblemente fuesen a prescribir o administrar estos medicamentos, hubiesen recibido formación sobre su uso adecuado.

Dado que el cumplimiento de las MMR habituales y adicionales recién implementadas es fundamental para garantizar una relación riesgo/beneficio positiva de los productos con HEA, se impuso el EUM adicional para evaluar la eficacia de estas nuevas MMR como condición para la autorización de comercialización (PASS de categoría 1). El protocolo de este EUM fue revisado y acordado por el PRAC en un procedimiento previo<sup>14</sup>.

### **Estudio sobre la utilización del medicamento (EUM) EUPAS32145**

En el EUM se evaluó la eficacia del nuevo conjunto de MMR aplicado tras el procedimiento de arbitraje EMEA/H/A-107i/1457 en 2018. Estas incluían, además de las MMR ya acordadas previamente, un PAC en el que los profesionales sanitarios tienen que superar una formación sobre la información del producto aprobada y la directriz de que los productos que contienen HEA solo se deben suministrar a hospitales acreditados. El protocolo del EUM fue revisado y acordado por el PRAC en un procedimiento previo<sup>4</sup>. En general, el diseño se consideró adecuado para evaluar el cumplimiento de las MMR acordadas.

#### **Diseño del estudio**

El estudio fue un EUM retrospectivo, no intervencionista, multinacional y europeo patrocinado conjuntamente por los dos TAC, Fresenius Kabi Deutschland GmbH y B. Braun Melsungen AG. Se llevó a cabo en determinados hospitales acreditados para el uso de soluciones para perfusión de HEA 130 en nueve Estados miembros de la Unión Europea (UE), a saber, Alemania, Bélgica, España, Francia, Hungría, Italia, Países Bajos, Polonia y República Checa.

Los sujetos que cumplieron los requisitos recibieron cualquiera de los productos comercializados que contienen HEA 130 durante el período de tratamiento de mayo de 2019 a septiembre de 2020. En el EUM se incluyó a 1851 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio para 1863 prescripciones en 32 centros/hospitales acreditados. Resultó posible evaluar los parámetros relevantes en relación con el cumplimiento/incumplimiento en el 97 % de las prescripciones. Los datos del período de documentación se recopilaron de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas de los pacientes. Todos los datos se seudonimizaron.

El criterio de valoración principal fue el número y el porcentaje de pacientes hospitalizados cuyo tratamiento no cumplía con la información sobre el producto aprobada relativa a la indicación, las

---

<sup>14</sup> [PRAC minutes of 11-14 June 2019 \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

contraindicaciones y la dosis (posología). El incumplimiento podía estar relacionado solo con una o más de estas secciones en la información sobre el producto.

### Principales resultados

En general, la tasa de prescripciones con incumplimiento (indicación, contraindicación y/o posología) de soluciones para perfusión de HEA fue del 23,91 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %, de 21,96 a 25,96]. Esto correspondía a un 18,85 % de incumplimiento de la indicación, 6,55 % en el caso de las contraindicaciones y al 0,16 % en el caso de la posología.

Un análisis de subgrupos por países indicó que los porcentajes de prescripciones con una conclusión global de incumplimiento de la información sobre el producto oscilaron entre el 5,7 % (IC del 95 %: 4,0 % a 7,7 %) en Alemania y el 94,1 % (IC del 95 %: 88,3 % a 97,6 %) en Bélgica. El PRAC señaló que el incumplimiento de la información sobre el producto era especialmente elevado en cuatro Estados miembros (Bélgica, Países Bajos, Italia y Francia), oscilando entre el 81,6 % y el 94,1 % en Bélgica, Países Bajos e Italia y el 39,9 % en Francia. En la tabla siguiente se indica el grado de incumplimiento en los nueve Estados miembros.

	Centros (N = 32)	Pacientes (N = 1851)	Prescripciones de HEA 130 (N = 1863) n (%) total de prescripciones	% de incumplimiento (IC del 95 %)
Alemania	10	657	660 (35,4 %)	5,7 % (4,0 % - 7,7 %)
Francia	6	300	305 (16,4%)	39,9 % (34,2 % - 45,9 %)
España	3	255	255 (13,7%)	<20 %
República Checa	4	223	224 (12,0 %)	<20 %
Hungría	3	121	121 (6,5 %)	< 20 %
Bélgica	2	119	119 (6,4 %)	94,1 % (88,3 % - 97,6 %)
Polonia	1	81	81 (4,3 %)	25,9 % (16,8 % - 36,9 %)
Países Bajos	1	60	60 (3,2 %)	85,0 % (73,4 % - 92,9 %)
Italia	2	35	38 (2,0 %)	81,6 % (65,7 % - 92,3 %)

- Incumplimiento de la indicación

El incumplimiento de la indicación constituyó el 18,85 % de todas las prescripciones con incumplimiento.

Las prescripciones más frecuentes con incumplimiento de la indicación se observaron en 2 centros (2/2) de Bélgica (n = 60, 100 % y n = 51, 86,4 % de todas las prescripciones), seguidos de un centro (1/1) de los Países Bajos (n = 51 prescripciones, 85,0 %). El incumplimiento de la indicación en 6 centros de Francia osciló entre el 12,1 y el 79,5 % de las prescripciones y en 2 centros de Italia entre el 57,1 y el 100 % de las prescripciones.

En Bélgica, las razones del incumplimiento de la indicación en uno de los dos centros fueron complicaciones anestésicas (vasculares) de las 60 prescripciones. En el segundo centro, la cesárea se registró como el motivo de incumplimiento en n = 42 prescripciones (71,2 %).

En los Países Bajos, las soluciones de HEA para perfusiones se utilizaron con mayor frecuencia en cirugía cardíaca y circulación extracorpórea (n = 44 prescripciones, 73,3 %).

En un análisis de campo realizado por los TAC, un centro de Bélgica (1/2) confirmó el uso no autorizado atribuido a un protocolo de tratamiento estándar en la institución y cinco centros belgas entrevistados

confirmaron el uso de soluciones para perfusión de HEA para prevenir la hipotensión en pacientes durante la cesárea con anestesia espinal. Dos centros entrevistados en los Países Bajos confirmaron que utilizaban soluciones para perfusión de HEA en cirugía cardíaca.

- Incumplimiento de las contraindicaciones

El desglose del incumplimiento de las contraindicaciones se presenta en la tabla siguiente:

	Desglose por contraindicación
Total	122 (6,55 %)
Enfermedad crítica	66 (3,54 %)
Insuficiencia renal	41 (2,20 %)
Sepsis	18 (0,97 %)

El incumplimiento más frecuente de las contraindicaciones se observó en 2 centros de Italia (n = 17, 100 %, y n = 12, 57,1 %, prescripciones de las registradas en esos dos centros), seguido de 1 centro en Francia (n = 15, 26,3 %) y en España (n = 13, 23,6 %).

Los 18 pacientes (0,97 %) con sepsis que recibieron tratamiento con soluciones para perfusión de HEA, procedían de 10 centros de 6 países. Siete (7) pacientes presentaban, además de la sepsis, una contraindicación más (insuficiencia renal (3), coagulopatía grave (3), insuficiencia hepática grave (2), terapia de reemplazo renal (1) y deshidratación (1)).

- Incumplimiento de la posología

El incumplimiento de la posología fue bajo (0,16 %), con una mediana de la dosis de 500 ml y una mediana de la duración máxima de 0,583 h (intervalo: 0,02 h a 23,97 h).

Tras la revisión de los resultados de este EUM, se plantearon una serie de preguntas a los TAC, tanto en relación con los detalles del estudio, la generalizabilidad y la representatividad, como con la inquietud planteada en relación con el incumplimiento continuado de las medidas importantes para evitar el uso de soluciones para perfusión de HEA en pacientes con riesgo de sufrir daños graves.

### **Comentarios del PRAC sobre los resultados del EUM**

El PRAC debatió a fondo la representatividad de los resultados del EUM para los países de la UE. Treinta y dos hospitales acreditados en nueve países aportaron pacientes al EUM, lo que representa una distribución amplia de la UE.

La representatividad de los resultados también se analizó mediante un análisis de sensibilidad *a posteriori* en el que se excluyó el centro que aportó el mayor número de pacientes (149 pacientes de un total de 1851). No se identificó ningún efecto relevante de este centro específico en los resultados globales, lo que respalda aún más la representatividad global de los resultados.

En general, el EUM se considera representativo del uso clínico principal en la UE y los resultados clave son fiables. El PRAC señaló que el EUM puede no recoger algún uso de las soluciones para perfusión de HEA fuera de un contexto hospitalario (p. ej., uso en urgencia en entornos militares). Sin embargo, no se considera que esto cuestione los datos actuales del EUM ni que afecte a los resultados del estudio.

El PRAC señaló que el incumplimiento general de la información sobre el producto seguía siendo elevado (23,91 %). El PRAC analizó, en particular, los resultados de los países en los que el

incumplimiento de la información sobre el producto era muy elevado, a saber, Bélgica, los Países Bajos, Italia y Francia. Aunque las comparaciones de los estudios de los EUM individuales deben realizarse con precaución, el PRAC señaló que el incumplimiento de las contraindicaciones y las indicaciones era más frecuente en el EUM actual en centros de Bélgica y los Países Bajos que en los dos EUM anteriores evaluados en 2017. Esto indica que no se cumplieron las MMR aplicadas como consecuencia del procedimiento de arbitraje de 2018, a pesar de que todos los centros habían recibido formación a efectos de acreditación. Por lo tanto, es probable que el incumplimiento no se deba a una falta de conocimiento en Bélgica o los Países Bajos. Además, el incumplimiento de la información sobre el producto fue elevado en Italia (81,6 %) y Francia (39,9 %) y se situó entre el 5,7 % y el 25,9 % en otros Estados miembros representados en el EUM actual. Por consiguiente, la combinación de MMR (adicionales) (acordada en 2018) no garantiza de manera eficaz que las soluciones para perfusión de HEA no se utilicen en pacientes con riesgo de sufrir daños graves.

El PRAC expresó en particular su profunda preocupación por el elevado grado de incumplimiento de las contraindicaciones, que constituyen el 6,6 % de las prescripciones con incumplimiento, de las cuales el 3,5 % fueron en pacientes en estado crítico, el 2,2 % en pacientes con insuficiencia renal y aproximadamente el 1 % de las prescripciones se atribuyeron a pacientes con sepsis. Asimismo, los resultados del EUM actual mostraron que 7 de 18 pacientes con sepsis tratados con solución de HEA tenían, además de la sepsis, una contraindicación más (insuficiencia renal, coagulopatía grave, insuficiencia hepática grave, terapia de reemplazo renal y deshidratación).

Con respecto a los motivos del incumplimiento de la indicación, los TAC hicieron referencia a una investigación de campo que demostró que en dos centros (2/2) de Bélgica, el principal motivo del incumplimiento de la indicación (en el 93,3 %) fue el uso para la cesárea y las complicaciones anestésicas (vasculares). En los Países Bajos, la cirugía cardíaca y la circulación extracorpórea fueron los motivos de 44 (73,3 %) prescripciones con incumplimiento. Teniendo en cuenta esta información adicional facilitada por los TAC, el incumplimiento de la indicación parece reflejar una práctica habitual en estos Estados miembros. Además, la información disponible de otros Estados miembros no permitió concluir que los resultados observados en centros de Francia e Italia fueran representativos o no de la situación a nivel nacional. A la vista de lo que parece ser un incumplimiento deliberado de la indicación terapéutica por parte de los médicos prescriptores, se cuestiona seriamente si nuevas MMR pueden dar lugar a una disminución del incumplimiento entre aquellos que no respetan las restricciones actuales.

Como se comentó en el último procedimiento de PSUSA (PSUSA/00001694/202103), la exposición de los pacientes no puede determinarse con precisión y se estima en función de las unidades vendidas. Aunque las ventas de soluciones para perfusión de HEA en conjunto disminuyeron un 26 % (Fresenius Kabi) y un 13 % (BBraun) entre 2019 y 2020 en el EEE, estos datos de ventas respaldan que continúa existiendo exposición en un número considerable de pacientes desde la aplicación del PAC (para BBraun en 2020: 37 310 días-paciente, para Fresenius Kabi: 678 684 pacientes al año; estas cifras deben tomarse con precaución debido a los diferentes métodos de estimación entre los TAC), en particular en vista del cumplimiento global de una posología inferior (es decir, menos solución para perfusión de HEA utilizada en cada paciente). Esto plantea serias dudas, teniendo en cuenta las elevadas tasas de incumplimiento de restricciones clave como la indicación y las contraindicaciones, lo que significa que una proporción significativa de pacientes expuestos a soluciones para perfusión de HEA no deberían haber estado expuestos a la vista del mayor riesgo de desarrollar acontecimientos adversos graves.

El PRAC señaló el cumplimiento general de la dosis y la duración del tratamiento recomendadas. Sin embargo, el PRAC concluyó que no es posible identificar un nivel de corte por debajo del cual se evite el daño en las poblaciones vulnerables y que se observan pruebas que demuestran la existencia de daño en los grupos de pacientes tratados con dosis acordes con las recomendaciones actuales. Por consiguiente, no se puede concluir que el uso en pacientes contraindicados que se observa en el EUM actual sea seguro debido a las pautas de dosis empleadas. Las recomendaciones posológicas

restringidas se aplicaron en 2013 para mejorar el uso seguro de las soluciones de HEA para perfusiones.

Estos resultados del EUM actual demostraron que, entre las restricciones de uso aplicadas en 2013, parece que se cumplen algunas de las restricciones, a saber, las recomendaciones sobre la dosis y la duración del tratamiento. El hecho de que se observe un cumplimiento aparentemente aceptable de algunas de las restricciones sugiere que los profesionales sanitarios son conscientes de las restricciones, y que no cumplir otras podría ser consecuencia de una decisión.

El PRAC reconoció que el cumplimiento del 100 % de la información sobre el producto podría no ser viable, sin embargo, el nivel de incumplimiento debe ser proporcional a los riesgos establecidos y al menos la indicación y las contraindicaciones deben respetarse correctamente. Teniendo en cuenta que se han demostrado daños graves en pacientes con sepsis, insuficiencia renal o enfermedad crítica, la proporción significativa del uso de soluciones para perfusión de HEA en estas poblaciones contraindicadas, en combinación con una elevada exposición de los pacientes, plantea un problema de salud pública significativo.

De acuerdo con lo anterior, el PRAC concluyó que las MMR introducidas en el anterior procedimiento de arbitraje de 2018 no han sido suficientemente eficaces, ya que la evaluación de los resultados del EUM actual demuestra que no se cumplen las principales restricciones del uso de las soluciones para perfusión de HEA, con el fin de mitigar los riesgos identificados y graves asociados a las soluciones para perfusión de HEA.

### **Información adicional facilitada por los TAC**

En respuesta a las solicitudes del PRAC, los TAC presentaron información y argumentos adicionales. Además de otros detalles y consideraciones en relación con los resultados del EUM, los TAC alegaron que el uso global de las soluciones para perfusión de HEA, así como el incumplimiento de la información sobre el producto, habían disminuido desde 2018, cuando se aplicaron las nuevas MMR.

- Datos de seguridad postcomercialización

Los TAC confirmaron que el número de informes de seguridad de casos individuales (ICSR) espontáneos en países del EEE disminuyó tras la primera comunicación directa a los profesionales sanitarios en noviembre de 2013, después del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 107 *decies*, en que se notificaron a los profesionales sanitarios los riesgos establecidos y las restricciones de uso aplicadas. También se señaló que se han notificado nueve ICSR en el EEE entre 2019 y marzo de 2021. Ninguno de los casos tuvo un desenlace mortal. En la mayoría de estos casos se sugirió un uso no autorizado, teniendo en cuenta la indicación notificada, y la cesárea se mencionó en 3 casos. Las RAG fueron principalmente graves, pero se observaron factores de confusión (fármacos sospechosos empleados conjuntamente, enfermedades subyacentes) o explicaciones alternativas en todos los casos.

El PRAC tuvo en cuenta los datos actuales disponibles postcomercialización de las soluciones para perfusión de HEA, en los que solo se han notificado pocos ICSR tras la aplicación de las MMR más recientes en 2018. Sin embargo, dada la naturaleza de estos productos y el hecho de que llevan décadas en el mercado, cabe esperar un nivel considerable de infranotificación de las RAG. En particular, estos productos se utilizan en situaciones complejas o de urgencia en las que un paciente está recibiendo múltiples tratamientos, de modo que resulta difícil identificar un posible agente causal de cualquier reacción adversa que se experimente, lo que puede afectar aún más al nivel de notificación. La posibilidad de un retraso en el tiempo entre una exposición aguda a soluciones para perfusión de HEA y la aparición de insuficiencia renal o la muerte también puede reducir la probabilidad de que las soluciones para perfusión de HEA se identifiquen como un posible agente causal, lo que ahonda más en la infranotificación. Además, el riesgo de aumento de la mortalidad e insuficiencia renal se ha establecido y confirmado a partir de los datos de estudios clínicos y no de notificaciones

espontáneas. Los pocos ICSR recibidos durante el período 2019-2021 no son suficientemente tranquilizadores respecto a ausencia de preocupación grave por el incumplimiento notificado en el EUM.

Los TAC también señalaron que esto coincide con los datos de la última PSUSA (PSUSA/00001694/202103), en la que no se han detectado nuevos riesgos importantes identificados. Sin embargo, el PRAC señaló que los riesgos debidos al uso incorrecto del HEA no son nuevos, sino que están bien definidos a partir de los estudios clínicos.

- Publicaciones adicionales

Los TAC también presentaron ocho estudios publicados recientemente, incluidos seis ensayos clínicos<sup>15</sup> (Gupta 2021, Suzuki 2020, Kwak 2018, Nizar 2020, Mahrous 2021, Lee 2021) y dos metaanálisis<sup>16</sup> (Chappel 2021 y Pensier 2021).

Los seis ensayos aleatorizados controlados incluían estudios en los que se compararon las soluciones para perfusión de HEA con la albúmina en cuatro ensayos, y con cristaloides en dos ensayos. Los cuatro ensayos en los que se compararon las soluciones para perfusión de HEA con albúmina (Lee 2021, Suzuki 2020 y Kwak 2018) o Gelaspan (Nizar 2020) se realizaron en pacientes sometidos a cirugía mayor: cardíaca, ortopédica o abdominal (hepática y pancreática). Estos cuatro ensayos incluyeron a pocos pacientes (un máximo de 66 pacientes por grupo). En tres ensayos (Nizar 2020, Kwak 2018 y Suzuki 2020), las soluciones para perfusión de HEA se utilizaron para prevenir la hipotensión inducida por la anestesia espinal o durante la cirugía, en función de la variación del volumen del ictus, o incluso de forma sistemática tras la exploración abdominal. En un único estudio (Lee 2021), se administraron soluciones para perfusión de HEA en caso de disminución de la tensión arterial/aumento de la frecuencia cardíaca o hemorragia quirúrgica aguda. Los dos ensayos restantes (Mahrous 2021, Gupta 2021) fueron estudios en los que se compararon las soluciones para perfusión de HEA con los cristaloides en pacientes con cirugía ortopédica mayor o cirugía abdominal inferior con anestesia espinal. Se incluyó a pocos pacientes en estos estudios (unos cuarenta pacientes en cada grupo). Las soluciones de HEA para perfusión se utilizaron para prevenir la anestesia espinal o durante la cirugía en caso de disminución de la tensión arterial media o aumento de la frecuencia cardíaca. No se especificó claramente ninguna hemorragia postoperatoria.

Se realizaron seis ensayos fuera de la UE, cinco en países asiáticos o del norte de África y un estudio en los Estados Unidos. En cinco estudios no se observaron diferencias significativas en términos de seguridad o eficacia entre el HEA y otras soluciones coloides. Solo en un estudio (Gupta 2021) se demostró que la precarga con 5 ml/kg de hidroxietil-almidón (HEA) del 6 % es más eficaz que 15 ml/kg de Plasmalyte (cristaloides) para prevenir la hipotensión en pacientes sometidos a cirugías abdominales inferiores con anestesia espinal. En la publicación de Mahrous et al., los autores llegaron a la conclusión de que en las cirugías ortopédicas importantes, la reanimación con líquidos utilizando

<sup>15</sup> 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 (pCO<sub>2</sub> 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

<sup>16</sup> D. Chappell 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

coloides (HEA) se asocia a una hemodinámica más estable y una mejor perfusión tisular en comparación con los cristaloides. En general, estos seis pequeños estudios no siempre se realizaron de conformidad con las condiciones de la autorización de comercialización y no aportaron datos suficientes que pudieran modificar significativamente la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de HEA.

Los dos metaanálisis incluyeron a pacientes sometidos a cirugía adulta y traumatología. En el metaanálisis de Pensier se analizaron siete ensayos prospectivos aleatorizados en los que participaron 2398 adultos sometidos a cirugía abdominal mayor con HEA frente a cristaloides. Los resultados no mostraron diferencias en el riesgo de lesión renal aguda (LRA) a los 30 días entre los grupos (RR = 1,22, IC del 95 %, 0,94-1,59; P = 0,13). En el metaanálisis de Chappell se analizaron 90 ensayos prospectivos aleatorizados con HEA frente a cristaloides, gelatina o albúmina en cirugía y trauma. Los resultados no mostraron diferencias en la función renal ni en la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) entre los pacientes quirúrgicos tratados con HEA y los comparadores. La mortalidad fue comparativamente baja, sin diferencias entre el HEA y los comparadores. Los resultados indican que una combinación de cristaloides y HEA tiene efectos clínicamente beneficiosos, en comparación con el uso de cristaloides en monoterapia, cuando se utiliza en una indicación adecuada. Sin embargo, en lo que respecta a un análisis de subgrupos, los acontecimientos de LRA fueron más frecuentes en el grupo con HEA que en el grupo con cristaloides (RR 1,31; 95 % [1,09-1,59] P = 0,004). El uso de fármacos vasopresores fue significativamente más frecuente con cristaloides que con HEA (63,4 % frente al 51,4 %; índice de riesgo, 0,80; IC del 95 %, 0,75-0,85; p < 0,001).

En el metaanálisis de Chappell, la mayoría de los ensayos clínicos seleccionados que comparaban soluciones para perfusión de HEA con solutos cristaloides se publicaron antes del procedimiento de arbitraje previo de 2017 y, por tanto, ya habían sido evaluados por el PRAC. En los cuatro artículos publicados desde 2018 en los que se compararon las soluciones para perfusión de HEA con los cristaloides, no se identificó un mayor riesgo de toxicidad renal en los pacientes tratados con productos que contienen un 6 % de HEA.

En conclusión, estos datos no aportan pruebas suficientes para cuestionar los beneficios y riesgos de las soluciones para perfusión de HEA, establecidos en revisiones anteriores, y no proporcionan información significativa con respecto a ningún posible cambio en el perfil de seguridad de las soluciones para perfusión de HEA.

Se han demostrado daños graves en el gran ensayo clínico aleatorizado cuando las soluciones para perfusión de HEA se utilizan en poblaciones contraindicadas. En los procedimientos de arbitraje de 2012 y 2013, se estableció que el HEA, en comparación con los cristaloides, se asocia a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis grave y de efectos renales adversos, en particular en pacientes en estado crítico. En dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, 6S<sup>17</sup> (Perner A et al.). 2012) y VISEP<sup>18</sup> (Brunkhorst FM et al. 2008), el tratamiento con HEA en pacientes en estado crítico se asoció a un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días en pacientes con sepsis y shock séptico. Estos resultados se confirmaron mediante dos metaanálisis<sup>19</sup> (Zarychanski et al. 2013; Perel, P., I. Roberts, y K. Ker, 2013). Los resultados de los estudios VISEP, 6S y CHEST<sup>20</sup> (Myburgh et al. 2012) mostraron un mayor riesgo de efectos renales adversos en pacientes con sepsis o enfermedad crítica tratados con

---

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> 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

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> 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

HEA, incluidos insuficiencia renal y un mayor riesgo de terapia de reemplazo renal. Las publicaciones recientes no cuestionan estos datos de la literatura médica ni las evaluaciones europeas anteriores.

### **Discusión sobre las MMR propuestas**

Los TAC también propusieron otras MMR para abordar el incumplimiento continuado de la información sobre el producto. Entre otras:

- revisión del contenido del material de formación del PAC,
- renovación anual obligatoria de la certificación de los profesionales sanitarios con un examen obligatorio a los profesionales sanitarios posterior a la formación,
- acreditación obligatoria de los servicios hospitalarios con periodicidad anual,
- refuerzo de la carta de compromiso que deberán firmar el jefe del servicio y todos los profesionales sanitarios que utilicen HEA, a fin de confirmar que los productos que contienen HEA no se utilicen en ausencia de pérdida aguda de sangre (como profilaxis),
- carta al farmacéutico en la que se enumeren los servicios acreditados a los que se puede suministrar productos que contengan HEA,
- modificaciones en la información sobre el producto.

Durante las alegaciones orales presentadas el 7 de febrero de 2022, los TAC propusieron una medida adicional, a saber, la introducción obligatoria por parte de los hospitales de información sobre indicaciones y contraindicaciones por paciente individual en una base de datos electrónica en cuatro Estados miembros seleccionados (Bélgica, Países Bajos, Italia y Francia). Esta información se utilizaría para limitar la entrega del producto únicamente a hospitales con niveles de incumplimiento inferiores al 20 %. Los TAC propusieron informar de esta medida en los próximos IPS.

El PRAC valoró las propuestas de MMR adicionales presentadas por los TAC. En particular, se debatió sobre la viabilidad y la eficacia de las MMR adicionales propuestas. El PRAC consideró las propuestas de mejora de una carta de compromiso y de una carta a los farmacéuticos, en la que se citan los servicios acreditados a los que se pueden suministrar soluciones para perfusión de HEA, como medidas con un impacto incierto en la prevención del uso fuera de los términos de la autorización de comercialización, especialmente en el contexto de las medidas ya existentes para limitar el suministro de soluciones para perfusión de HEA a centros/hospitales acreditados y a profesionales sanitarios certificados. El PRAC concluyó que, dado que los casos de incumplimiento de la información sobre el producto en algunos países no se deben a falta de conocimiento de las MMR aplicadas en 2013 y 2018, una nueva revisión de los materiales formativos para profesionales sanitarios, el reciclaje anual obligatorio y una mayor comunicación a través de, por ejemplo, una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) no modificarían lo suficiente los comportamientos de prescripción existentes. Al añadir más complejidad, podría incluso conducir a lo contrario, es decir, un mayor incumplimiento por parte de los profesionales sanitarios de la información sobre el producto y de las medidas aplicadas.

El PRAC también abordó la última propuesta, de introducción obligatoria de información sobre pacientes individuales en una base de datos en cuatro Estados miembros, y observó que el TAC no había presentado ninguna evaluación de su viabilidad. El PRAC cuestionó la posible repercusión de esta medida en términos de minimización del riesgo para los pacientes, teniendo en consideración que solo se introducirían datos retrospectivos en vista de la indicación terapéutica de las soluciones para perfusión de HEA (es decir, con pérdida aguda de sangre). El PRAC también cuestionó la viabilidad de esta propuesta y concluyó que representará una carga adicional para el sistema sanitario debido a las limitaciones administrativas en un contexto en el que el resultado clínico depende en gran medida de la capacidad para tomar decisiones rápidamente.

El PRAC también consideró otras MMR, como cambios en la información sobre el producto y actualizaciones de directrices terapéuticas nacionales o europeas de sociedades científicas.

No se consideró que las propuestas de modificación de la información sobre el producto, mediante la eliminación del texto de las secciones 4.6 y 5.1 de la ficha técnica relativas al uso de soluciones para perfusión de HEA en el contexto de la cesárea, puedan tener un impacto sustancial en el comportamiento de los médicos prescriptores. En particular, las modificaciones propuestas no impedirán el uso deliberado, en vista de los protocolos clínicos locales (p. ej., uso en un contexto de profilaxis).

La actualización de las directrices terapéuticas nacionales o europeas de sociedades científicas reconocidas va más allá de las medidas que pueden aplicar formalmente la EMA, la Comisión Europea o las autoridades competentes de los Estados miembros de la UE. También se cuestiona la viabilidad y si podría lograrse en un plazo razonable proporcional a los riesgos graves identificados asociados a la exposición en contextos contraindicados. Estas directrices terapéuticas las definen sociedades científicas, no las autoridades nacionales competentes ni los TAC.

El PRAC también señaló, basándose en la información de los TAC sobre una reducción adicional esperada de los centros acreditados y el interés limitado de los centros por participar en un EUM, que un estudio adicional para medir el cumplimiento de las MMR adicionales revisadas propuestas podría no aportar resultados significativos, lo que imposibilitaría medir si futuros pacientes serían tratados de acuerdo con la información sobre el producto.

### **Conclusión general**

El PRAC consideró que el cumplimiento de las MMR impuestas en los procedimientos de arbitraje conforme al artículo 107 *deciesi* (EMA/H/A-107i/1376) en 2013 y al artículo 107 *deciesi* (EMA/H/A-107i/1457) en 2018 es fundamental para garantizar una relación riesgo/beneficio positiva de las soluciones para perfusión de HEA. Sin embargo, las soluciones para perfusión de HEA siguen utilizándose en poblaciones contraindicadas, como pacientes en estado crítico, con insuficiencia renal o con sepsis, y el nivel estimado de uso continuado en estas poblaciones en las que se ha demostrado la existencia de daños graves, incluido un mayor riesgo de mortalidad, plantea importantes problemas de salud pública. La información facilitada en el marco de este procedimiento demuestra que el incumplimiento no se debe solo a una falta de conocimiento de las restricciones por parte de los médicos prescriptores, de modo que resulta poco probable que la comunicación, la formación y las demás medidas propuestas resulten suficientemente eficaces.

El PRAC concluyó que no se podían identificar otras MMR, ni combinaciones de MMR, que garantizaran en una medida suficiente un uso seguro de las soluciones para perfusión de HEA.

Se analizaron exhaustivamente otros datos de la bibliografía médica (ensayos clínicos aleatorizados controlados y metaanálisis) y los informes espontáneos posteriores a la comercialización (disminución de las tasas de notificación a lo largo de diez años), así como el número de profesionales sanitarios certificados y hospitales acreditados. Estos elementos no plantearon ningún punto nuevo que no se hubiera abordado ya en procedimientos anteriores, como el último PSUSA en (del PRAC en octubre de 2021) y el procedimiento de arbitraje en 2018.

En vista de la gravedad de los problemas de seguridad y de que el porcentaje de pacientes expuestos a estos riesgos en ausencia de MMR eficaces podría tener importantes consecuencias para la salud pública, incluido un posible aumento de la mortalidad, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de hidroxietil-almidón ya no es favorable y recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización.

Se considera justificada una DHPC para informar a los profesionales sanitarios de la próxima suspensión de las autorizaciones de comercialización en los Estados miembros de la UE afectados.

### **Motivos para la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- Las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre las revisiones conforme al artículo 31 de la Directiva (EMEA/H/A-31/1348) y el artículo 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1376), que finalizaron en 2013, fueron que las soluciones para perfusión de hidroxietil-almidón (HEA) aumentan el riesgo de mortalidad e insuficiencia renal en pacientes con sepsis o en estado crítico y, por tanto, estas poblaciones deben estar contraindicadas.
- En el procedimiento posterior conforme al artículo 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1457), se introdujo una combinación de nuevas medidas de minimización de riesgos para garantizar de forma eficaz que las soluciones de HEA no se utilicen en pacientes con riesgo de sufrir daños graves, como los pacientes con sepsis o en estado crítico.
- En el procedimiento actual en virtud del artículo 107 *octodecies* de la Directiva 2001/83/CE, para la solución para perfusión de HEA, el PRAC evaluó los resultados finales de un estudio de utilización de medicamentos (EUM, EUPAS32145), a fin de evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos introducidas en 2018 en el procedimiento de arbitraje EMEA/H/A-107i/1457.
- El PRAC revisó los resultados finales del EUM (EUPAS32145) presentados, así como las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) por escrito y en una explicación oral, en las que se incluían propuestas de medidas adicionales para la minimización del riesgo.
- El PRAC concluyó que el incumplimiento de la información sobre el producto se mantiene a pesar de las amplias medidas adicionales para la minimización del riesgo, que se aplicaron como consecuencia del anterior procedimiento de arbitraje en 2018. En particular, al PRAC le preocupaba el elevado incumplimiento continuado de las contraindicaciones indicadas en el EUM actual, que constituía el 6,6 % de todas las prescripciones con incumplimiento. En este aspecto, se observó un 3,5 % de prescripciones en pacientes en estado crítico, un 2,2 % en pacientes con insuficiencia renal y aproximadamente un 1 % para pacientes con sepsis. Además, al PRAC le preocupaba el elevado incumplimiento general de la información sobre el producto observado en cuatro Estados miembros (entre el 81,6 % y el 94,1 % en Bélgica, Italia y los Países Bajos y el 39,9 % en Francia).
- El PRAC señaló el cumplimiento general de la dosis recomendada y la duración del tratamiento. Sin embargo, el PRAC concluyó que no es posible identificar un nivel de corte por debajo del cual se evite el daño en las poblaciones vulnerables, y que se observan pruebas que demuestran la existencia de daño en los grupos de pacientes tratados con dosis acordes con las recomendaciones actuales. Por consiguiente, no se puede concluir que el uso en pacientes contraindicados que se observa en el EUM sea seguro debido a las pautas posológicas empleadas.
- Teniendo en consideración los resultados del EUM actual, el PRAC concluyó que el HEA se continúa utilizando en poblaciones contraindicadas, incluidos pacientes en estado crítico, con insuficiencia renal o con sepsis, y que el nivel estimado de uso continuado en estas poblaciones

en las que se ha demostrado la existencia de daños graves, incluido un mayor riesgo de mortalidad, plantea importantes problemas de salud pública.

- El PRAC valoró otras medidas de minimización del riesgo para reducir el incumplimiento de la información sobre el producto en vigor para las soluciones para perfusión de HEA. Se incluyeron cambios en la información sobre el producto y en el programa de acceso controlado, como más restricciones en el suministro, una carta de compromiso, la revisión del material de formación, la repetición anual obligatoria de la certificación y exámenes posteriores a la formación de los profesionales sanitarios, la repetición anual de la certificación de los hospitales, la introducción obligatoria de cierta información sobre los pacientes en una base de datos en algunos Estados miembros seleccionados en los que se observó el mayor incumplimiento en el EUM, así como más comunicación a través de una DHPC. Sin embargo, la información facilitada en este procedimiento muestra que el incumplimiento no se debe solo a una falta de conocimiento de las restricciones por parte de los médicos prescriptores, lo que hace poco probable que la comunicación, la formación y las demás medidas propuestas sean suficientemente eficaces. El PRAC también señaló, basándose en la información de los TAC sobre una reducción adicional prevista de los centros acreditados y el interés limitado de los centros por participar en un EUM, que un estudio adicional para medir el cumplimiento de las medidas adicionales de minimización del riesgo propuestas podría no aportar resultados significativos, lo que imposibilitaría medir si en el futuro los pacientes serían tratados de acuerdo con la información sobre el producto. El PRAC concluyó que no se podían identificar más medidas de minimización del riesgo, ni una combinación de medidas de minimización del riesgo, para garantizar en la medida suficiente un uso seguro de las soluciones para perfusión de HEA. En vista de lo anterior, el PRAC concluyó que, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, los riesgos relacionados con el uso de HEA son mayores que sus beneficios y, por tanto, que la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de HEA ya no es favorable.

Por todo ello, el PRAC recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos que figuran en el anexo I de la recomendación del PRAC.

### **Dictamen del CMDh**

Tras revisar la recomendación del PRAC, la información facilitada por los TAC por escrito, incluido un documento de posición, y en una explicación oral, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

### ***Intervención de terceros tras la adopción de la recomendación del PRAC***

El CMDh recibió, tras la adopción de la recomendación del PRAC y antes de su reunión plenaria, 3 correspondencias de 2 sociedades científicas europeas y de un investigador en un ensayo clínico en curso con productos que contienen hidroxietil-almidón (en lo sucesivo, «terceros») que expresan las opiniones de terceros sobre el perfil de seguridad de los productos, la relevancia de los productos en las opciones terapéuticas para el tratamiento de la hipovolemia y el impacto que la recomendación del PRAC puede tener en un ensayo clínico en curso con hidroxietil-almidón como medicamento en investigación.

El CMDh tuvo en cuenta estas intervenciones en el contexto de la adopción de su dictamen sobre la recomendación del PRAC y concluyó que las observaciones presentadas por terceros no afectaban a las conclusiones y recomendaciones generales del PRAC, ya que el PRAC ya las había considerado y

tratado como parte de su evaluación o que estas son competencia de las autoridades nacionales competentes con respecto al ensayo clínico en curso.

### ***Conclusión general***

El CMDh, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de las soluciones para perfusión de hidroxietil-almidón (HEA) no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen soluciones para perfusión de hidroxietil-almidón (HEA).

### **Anexo III**

## **Condiciones para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización**

## **Condiciones para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización**

Para levantar la suspensión de las soluciones para perfusión de almidón hidroxietilado (AHE), las autoridades competentes deberán asegurarse de que los titulares de la autorización de comercialización han cumplido las condiciones siguientes:

Para levantar la suspensión, el titular o titulares de la autorización de comercialización deberán proporcionar pruebas científicas sólidas que demuestren una relación beneficio-riesgo favorable en una o varias poblaciones de pacientes clínicamente pertinentes, junto con un conjunto de medidas de minimización del riesgo suficientes para proteger a los pacientes que presenten un mayor riesgo de daño grave debido a la exposición a soluciones para perfusión de AHE.