



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 18.07.2022
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43(0)50555 36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Ruhen der Zulassung von Hydroxyethylstärke haltigen Infusionslösungen zum 1. Jänner 2023 wegen fortgesetzter Verwendung in kontraindizierten Patientengruppen mit erhöhtem Risiko eines ernststen Schadens

Volulyte 6% Infusionslösung

Zulassungsnummer: 1-27594

Voluven (HES 130/0,4) 6% - Infusionslösung

Zulassungsnummer: 1-23687

Zulassungsinhaber: Fresenius Kabi

Wirksamer Bestandteil: Hydroxyethylstärke (HES)

HES ist zugelassen zur Behandlung einer Hypovolämie bei akutem Blutverlust, wenn Kristalloide alleine als nicht ausreichend erachtet werden

Zusammenfassung:

- Im Jahr 2013 wurde die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen aufgrund eines erhöhten Risikos für Nierenschäden und Sterblichkeit bei bestimmten Patientengruppen eingeschränkt.
- Trotz Einführung weiterer umfassender Maßnahmen im Jahr 2018 zum Schutz gefährdeter Patientengruppen haben die Endergebnisse der jüngsten



Arzneimittelanwendungsstudie (DUS) EU-weit gezeigt, dass die Produktinformationen, einschließlich der Kontraindikationen, weiter in hohem Maße nicht beachtet werden.

- Es konnten keine zusätzlichen Maßnahmen identifiziert werden, um die Einhaltung der Vorgaben in der Produktinformation weiter zu verbessern und diese Risiken zu reduzieren. EMA und BASG sind der Auffassung, dass die Patienten dadurch dem Risiko potenziell schwerwiegender Schäden, einschließlich einer erhöhten Sterblichkeit, ausgesetzt sind.
- Am 24. Mai 2022 erließ die Europäische Kommission eine rechtliche Entscheidung, mit der sie die Suspendierung der Zulassungen von HES-Lösungen zur Infusion bestätigte. Wenn es aus Gründen der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist, können die einzelnen EU-Mitgliedstaaten die Aussetzung um höchstens 18 Monate aufschieben und HES-Lösungen auf dem Markt belassen
- In Österreich war der Anteil des nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs gering. Um eine geordnete Umstellung am Markt zu gewährleisten, wird Österreich die Anordnung des Ruhens bis Ende 2022 aufschieben. Somit werden die Zulassungen mit 1. Jänner 2023 ruhen und die Arzneimittel dürfen dann nicht mehr in den Verkehr gebracht werden. HES-haltige Infusionslösungen stehen daher ab diesem Zeitpunkt nicht mehr zur Verfügung und daher müssen andere geeignete Behandlungsalternativen gemäß den einschlägigen klinischen Leitlinien zur Verfügung stehen.
- Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass es unbedingt erforderlich ist, dass HES-haltige Infusionslösungen ausschließlich in den zugelassenen Indikationen und gemäß den Inhalten der verpflichtenden Schulungen angewendet werden.

Hintergrund

- Hydroxyethylstärke (HES)-haltige Infusionslösungen sind künstliche Kolloide für den Volumenersatz und sind derzeit zur Behandlung von Hypovolämie bei akutem Blutverlust indiziert, wenn Kristalloide allein nicht als ausreichend erachtet werden.
- HES-haltige Produkte waren im Laufe der Jahre Gegenstand mehrerer europäischer Bewertungen ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses.
- Im Oktober 2013 wurde eine Sicherheitsüberprüfung abgeschlossen, bei der ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen und Mortalität bei Patienten mit Sepsis oder kritischen Erkrankungen in großen randomisierten klinischen Studien festgestellt wurde. Die Überprüfung ergab, dass die Verwendung von HES-haltigen Infusionslösungen auf die aktuelle Indikation beschränkt werden sollte. Die



Produktinformationen wurden aktualisiert, einschließlich neuer Kontraindikationen und Warnhinweise.

- Im Oktober 2017 wurde eine zusätzliche Bewertung der Ergebnisse von zwei Studien zur Arzneimittelanwendung (DUSs) durchgeführt. Diese Studien gaben Anlass zur Besorgnis, da wichtige Einschränkungen in der klinischen Praxis nicht eingehalten werden und eine Anwendung in kontraindizierten Populationen stattfand.
- Daraufhin wurden 2018 zusätzliche Maßnahmen eingeführt, um die Einhaltung der zugelassenen Anwendungsbedingungen zu verstärken, darunter die Beschränkung der Abgabe von HES-haltigen Infusionslösungen nur an Krankenhäuser/Zentren, in denen Angehörige der Gesundheitsberufe, die HES verschreiben oder anwenden sollen, eine obligatorische Schulung zu den entsprechenden Anwendungsbedingungen absolviert haben (d.h. ein Programm mit kontrolliertem Zugang). Ferner sind seither deutlichere Warnhinweise auf der Verpackung dieser Lösungen zu finden. Den Ärzten wurde geraten, HES-haltige Infusionslösungen nicht außerhalb der in der Fachinformation aufgeführten Zulassungsbedingungen zu verwenden, da dies zu schweren Schäden bei ihren Patienten führen könnte.
- Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, eine zusätzliche Arzneimittelanwendungsstudie durchzuführen, um die Einhaltung der Produktinformationen zu überprüfen und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zur Risikominimierung nachzuweisen.
- Im Februar 2022 bewertete der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA die endgültigen Ergebnisse dieser Arzneimittelanwendungsstudie und kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen trotz der umfangreichen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung, die 2018 umgesetzt wurden, EU-weit gesehen nach wie vor nicht hinreichend befolgt werden.
- HES-haltige Infusionslösungen werden nach wie vor bei Patienten angewendet, für die diese Arzneimittel kontraindiziert sind und bei denen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Schäden, einschließlich Todesfälle, besteht.
- Insgesamt überwiegen grundsätzlich die Risiken der Anwendung den Nutzen von HES-haltigen Infusionslösungen. Das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel wird daher ausgesetzt werden, und es sollten therapeutische Alternativen gemäß den einschlägigen klinischen Leitlinien gewählt werden.
- Die Entscheidung der Europäischen Kommission eröffnet den EU-Mitgliedsländern allerdings die Möglichkeit das Ruhen erst nach einem Übergangszeitraum von 18 Monaten wirksam werden zu lassen. Österreich wird daher unter Berücksichtigung der Anforderungen für den Patientenschutz das Ruhen der betreffenden Zulassungen




vorläufig aussetzen, sofern die Bedingungen zum Schutz der Patienten weiter erfüllt und die zuvor vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung beibehalten und überwacht werden. Die Zulassungen der betroffenen Arzneimittel werden somit ab dem 1. Jänner 2023 ruhen und die HES-haltige Arzneimittel danach im Falle des andauernden Ruhens nicht mehr verfügbar sein. Krankenhäuser/Zentren, die HES-haltige Infusionslösungen anwenden, erhalten durch diese Übergangsfrist genügend Zeit für die Überarbeitung und Anpassung von Therapieschemata.

- Um das Ruhen der Zulassung aufzuheben, müssen die Zulassungsinhaber belastbare wissenschaftliche Nachweise vorlegen, die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in einer oder mehreren klinisch relevanten Patientenpopulationen belegen, zusammen mit einer Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung, die Patienten mit einem erhöhten Risiko einer ernsthaften Schädigung ausreichend vor einer Exposition gegenüber HES-haltige Infusionslösungen schützen können.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit HES haltigen Infusionslösungen dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 18.7.2022

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert.</p> <p>Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
---	---