

**Важлива інформація для спеціалістів системи охорони здоров'я щодо
лікарських засобів
РЕФОРТАН®[®], РЕФОРТАН® 130, РЕФОРТАН® Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН® Н ГЕК
6%, РЕФОРТАН® ПЛЮС, СТАБІЗОЛ, (МНН - Гідроксиетилкрахмаль)**

Шановні спеціалісти системи охорони здоров'я,

Цей лист складено з метою надання важливої інформації про особливості застосування лікарських засобів **РЕФОРТАН®[®], РЕФОРТАН® 130, РЕФОРТАН® Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН® Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН® ПЛЮС, СТАБІЗОЛ.**

Розчини для інфузії, що містять Гідроксиетилкрахмаль (ГЕК) застосовуються для заміни об'єму плазми у пацієнтів з гіповолемією. Декілька клінічних досліджень^{1,2,3,4} показали, що існує високий ризик виникнення серйозної ниркової недостатності, яка потребує діалізу у пацієнтів з тяжким сепсисом є у, у порівнянні з пацієнтами з сепсисом, які отримують кристалоїдні розчини як заміники плазми крові. Метааналіз 18 рандомізованих клінічних досліджень щодо пацієнтів, які перенесли відкриті оперативні втручання на серці для отримання аортокоронарного шунтування, отримували розчини ГЕК з різними молекулярними масами та фізико-хімічними характеристиками⁵, показав більш високу частоту розвитку кровотечі у групах ГЕК пацієнтів незалежно від молекулярної маси ГЕК та коефіцієнту молярного заміщення.

У період з 2013 по 2016 рр. у ряді країн (Європейський Союз, США, Канада, Австралія, Японія) були встановлені обмеження щодо застосування лікарських засобів що містять гідроксиетилкрахмаль (ГЕК), з метою зменшення ризику пошкодження нирок та смертності. Зокрема, препарати, що містять ГЕК, протипоказані пацієнтам у критичному стані, у тому числі з сепсисом, хворим з порушенням функції нирок в анамнезі, та у пацієнтів під час відкритих оперативних втручань на серці. Лікарські засоби, що містять ГЕК, слід відмінити у пацієнтів з ознаками порушення функції нирок⁶.

У 2018 році Європейське агентство з лікарських засобів (European medicines agency – ЕМА) дійшло висновку, що введені обмежувальні заходи не були повністю дотримані^{7,8}. 29 червня 2018 року ЕМА вирішило продовжити застосування ГЕК, вживши додаткових заходів для забезпечення безпеки пацієнтів⁹. 17 липня 2018 року Європейська комісія ухвалила рішення щодо дозволу на продаж ГЕК¹⁰. В решті країн (США, Канада, Австралія, Японія) лікарські засоби, що містять ГЕК, продовжують застосовуватися з урахуванням раніше встановлених протипоказань.

Такі протипоказання було включено до інструкції для медичного застосування лікарських засобів, що містять ГЕК, затверджених Міністерством охорони здоров'я України, а саме.

- **Будь ласка, зверніть увагу, що основні умови безпечного застосування лікарських засобів: РЕФОРТАН®[®], РЕФОРТАН® 130, РЕФОРТАН® Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН® Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН® ПЛЮС, СТАБІЗОЛ® – суворе дотримання інструкції для медичного застосування.**
- **Терапевтичні показання для лікарських засобів РЕФОРТАН®[®], РЕФОРТАН® 130, РЕФОРТАН® Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН® Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН® ПЛЮС, СТАБІЗОЛ® – лікування гіповолемії, що спричинена гострою втратою крові, у випадках, коли застосування тільки кристалоїдів, вважаються недостатнім.**
- **На даний час відсутні надійні дані щодо безпеки довгострокового застосування ГЕК пацієнтам після хірургічних втручань і пацієнтам з травмами. Перед призначенням ГЕК таким хворим необхідно ретельно зважити очікувану користь та невизначеність щодо довгострокової безпеки, а також розглянути можливість альтернативного лікування. При появі перших ознак ураження**

нирок застосування ГЕК необхідно негайно припинити. Про випадки необхідності проведення замісної ниркової терапії повідомлялося до 90 днів після інфузії ГЕК. Тому після застосування ГЕК у пацієнтів необхідно контролювати функцію нирок хоча б протягом 90 днів. Для пацієнтів, яким проводять операції на відкритому серці у поєднанні зі штучним екстракорпоральним кровообігом, використання лікарських засобів гідроксіетилкромалю не рекомендується через ризик надмірної кровотечі. Застосування ГЕК слід негайно припинити при перших ознаках коагулопатії. У випадку повторного застосування слід ретельно контролювати показники згортання крові.

Протипоказання до застосування лікарського засобу:

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату;
- Сепсис;
- Опіки;
- Ниркова недостатність або ниркова замісна терапія;
- Гіперволемія;
- Тяжка коагулопатія;
- Внутрішньочерепна або церебральна кровотеча;
- Критичний стан пацієнтів;
- Гіпокаліємія, тяжка гіперхлоремія, тяжка гіпернатріємія;
- Тяжкі порушення функції печінки;
- Застійна серцева недостатність;
- Стани дегідратації, коли потрібна корекція водно-електролітного балансу;
- Стани після трансплантації органів;
- Гіпергідратація, у тому числі набряк легень;
- Дефіцит фібриногену; у цих випадках Рефортан[®] можна вводити тільки тоді, коли життя пацієнта знаходиться під загрозою, а кров донорів недоступна (РЕФОРТАН[®]);
- I триместр вагітності; у II та III триместрах вагітності препарат можна застосовувати тільки при життєвих показаннях (РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 10%);
- Діти(РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 10% РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 6%).

Застосування лікарських засобів РЕФОРТАН[®], РЕФОРТАН[®] 130, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН[®] ПЛЮС, СТАБІЗОЛ[®] у I триместрі вагітності протипоказано, в інші періоди вагітності дані лікарські засоби можуть застосовуватись лише за життєвими показниками.

Досвід застосування лікарських засобів РЕФОРТАН[®], РЕФОРТАН[®] 130, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН[®] ПЛЮС, СТАБІЗОЛ[®] у період годування груддю відсутній, тому їх треба застосовувати з обережністю.

Досвід клінічного застосування в педіатрії є недостатнім, тому застосування лікарських засобів РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 6% у педіатрії протипоказане або РЕФОРТАН[®], РЕФОРТАН[®] 130, РЕФОРТАН[®] ПЛЮС, СТАБІЗОЛ[®] рекомендовано не використовувати в цій групі населення.

Перед застосуванням лікарських засобів РЕФОРТАН[®], РЕФОРТАН[®] 130, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН[®] ПЛЮС, СТАБІЗОЛ[®], будь ласка, прочитайте інструкцію для медичного застосування ще раз, оскільки вона містить повну інформацію про призначення.

Порядок повідомлення про побічні реакції:

Про усі побічні реакції, що виникли у пацієнтів, необхідно повідомляти до Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я відповідно до вимог пункту 8 розділу IV Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 р. за № 1649/29779 (зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 р. № 996), тел.: (044)-202-17-00 <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/karti-povidomlen-pro-pr-lz/medichnim-ta-farmatsevtichnim-praptsivnikom>.

З питаннями щодо якості та помилок або будь-які інші питання безпеки, які можуть виникнути під час застосування лікарського засобу РЕФОРТАН[®], РЕФОРТАН[®] 130, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 10%, РЕФОРТАН[®] Н ГЕК 6%, РЕФОРТАН[®] ПЛЮС, СТАБІЗОЛ[®], а також підозри на побічні реакції та медичну інформацію, що має відношення до викладеного вище, слід звертатися:

Тел.: +38 044 494 3388
Факс: +38 044 494 3389
E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua.

З повагою,

Література

-
- ¹ Perner A. *Et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med* 2012; 367(2):124-134.
 - ² Guidet B, Martinet O, Boulain T, *et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. Critical Care* 2012; 16:R94.
 - ³ Myburgh, J.A. *et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med* 2012; 367(20):1901-11.
 - ⁴ Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. *Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD007594.
 - ⁵ Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. *Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jul;144(1):223-30.
 - ⁶ FDA Safety Communication: *Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings //U.S. Food and Drug Administration [официальный сайт]. URL: http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095648/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm.*
 - ⁷ PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. *Review finds measures to protect patients have not been sufficiently effective. 12 January 2018 EMA /4068/2018.*
 - ⁸ Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation. *Suspension due to serious risks of kidney injury and death in certain patient populations. 26 January 2018 EMA/35795/2018 corr. 1.*
 - ⁹ Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. 29 June 2018 EMA/422341/2018.
 - ¹⁰ EUROPEAN COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 17.7.2018 concerning, in the framework of Article 107i of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations of medicinal products for human use which contain the active substance "hydroxyethyl starch (HES), solutions for infusion." Brussels, 17.7.2018 C(2018) 4832 final.