

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amidolite, 60 mg/ml soluzione per infusione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione contengono:

| | |
|-------------------------------------|--------|
| amido idrossietilico (HES) | 60,0 g |
| (Sostituzione molare: 0,42) | |
| (Peso molecolare medio: 130.000 Da) | |
| Sodio cloruro | 9,0 g |

Concentrazione di elettroliti:

| | |
|---------|------------|
| Sodio | 154 mmol/l |
| Cloruro | 154 mmol/l |

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

pH 4,0-6,5

Osmolarità teorica : 309 mOsm/l

Acidità (titolazione a pH 7,4): <1.0 mmol/l

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta in cui i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso di amido idrossietilico (HydroxylethylStarch, HES) deve essere limitato alla fase iniziale di ripristino della volemia per un tempo massimo di 24 ore.

Il volume giornaliero e la velocità di infusione dipendono dalla quantità di sangue perso e dalla quantità di liquidi necessaria a ripristinare i parametri emodinamici.

Durante la somministrazione dei primi 10 – 20 ml l'infusione deve essere lenta e il paziente attentamente monitorato in modo che qualsiasi reazione anafilattica/anafilattoide possa essere rilevata il prima possibile.

Devono essere osservati i limiti di volume indicati dal grado di emodiluizione, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Adulti

Volume massimo giornaliero

La dose massima giornaliera è di 30 ml/kg di peso corporeo (equivalenti a 1,8 g di amido idrossietilico per kg di peso corporeo) che equivalgono a 2100 ml di Amidolite per un paziente di 70 kg.

Velocità massima d'infusione:

La velocità massima d'infusione dipende dal quadro clinico del paziente. Ai pazienti in shock acuto è possibile somministrare fino a 20 ml/kg di peso corporeo all'ora (equivalenti a 0,33 ml per kg di peso corporeo al minuto o 1,2 g di amido idrossietilico per kg di peso corporeo all'ora).

In situazioni potenzialmente fatali, è possibile somministrare 500 ml mediante infusione manuale a pressione. Vedere paragrafo 4.2 "Modo di somministrazione".

Deve essere somministrata la dose efficace più bassa possibile. Il trattamento deve essere guidato da un monitoraggio emodinamico continuo, in modo da poter interrompere l'infusione non appena siano stati raggiunti adeguati valori emodinamici. Non deve essere superata la dose massima raccomandata.

Pazienti anziani

Vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica:

I dati nei bambini sono limitati, pertanto si raccomanda di non utilizzare prodotti contenenti HES in questa popolazione.

Modo di somministrazione:

Per uso endovenoso.

Se la somministrazione viene eseguita mediante infusione rapida a pressione, utilizzando un contenitore di plastica contenente uno spazio con aria all'interno, espellere l'aria dal contenitore di plastica e dal set d'infusione prima di iniziare l'infusione. Questo per evitare il rischio di embolia gassosa che, in caso contrario, potrebbe essere conseguente all'infusione.

1.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- sepsi
- ustioni
- compromissione renale o terapia renale sostitutiva
- emorragia cerebrale o intracranica
- pazienti critici (tipicamente ricoverati in unità di terapia intensiva)
- iperidratazione
- edema polmonare
- disidratazione
- grave ipernatriemia o grave ipercloremia
- funzionalità epatica gravemente compromessa
- insufficienza cardiaca congestizia
- coagulopatia grave
- pazienti sottoposti a trapianto d'organo

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa del rischio di reazioni allergiche (anafilattiche/anafilattoidi), il paziente deve essere monitorato costantemente e l'infusione deve essere iniziata a bassa velocità (vedere paragrafo 4.8). L'indicazione di reintegro volémico con HES deve essere valutata attentamente, ed è richiesto il monitoraggio emodinamico per il controllo del volume e della dose (vedere anche paragrafo 4.2).

Deve essere garantito un apporto sufficiente di liquidi.

Deve sempre essere evitato il sovraccarico di volume causato da sovradosaggio o da un'infusione troppo rapida. Il dosaggio deve essere adattato con cura, soprattutto nei pazienti con problematiche polmonari e cardiocircolatorie. Gli elettroliti sierici, il bilanciamento dei liquidi e la funzione renale devono essere strettamente monitorati.

I prodotti contenenti HES sono controindicati nei pazienti con compromissione renale o in terapia renale sostitutiva (vedere paragrafo 4.3). L'uso di HES deve essere interrotto al primo segnale di danno renale.

È stato segnalato un aumento di ricorso alla terapia renale sostitutiva fino a 90 giorni dopo la somministrazione di HES. Il monitoraggio della funzione renale nei pazienti è raccomandato per almeno 90 giorni.

Particolare cautela deve essere esercitata nel trattamento di pazienti con funzionalità epatica compromessa e in pazienti con disturbi della coagulazione del sangue.

Deve essere evitata emodiluizione grave derivante da alte dosi di soluzioni contenenti HES, nel trattamento dei pazienti ipovolemici.

Nel caso di somministrazioni ripetute, i parametri di coagulazione del sangue devono essere monitorati attentamente. Interrompere l'uso di HES al primo segno di coagulopatia.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia a cuore aperto in associazione con bypass cardiopolmonare, l'uso di prodotti contenenti HES non è raccomandato a causa del rischio di sanguinamento eccessivo.

Pazienti anziani

I pazienti anziani, che sono maggiormente a rischio di insufficienza cardiaca e compromissione renale, devono essere monitorati con attenzione durante il trattamento, e il dosaggio deve essere regolato con cura per evitare complicanze cardiocircolatorie e renali dovute a ipervolemia.

Chirurgia e traumi:

C'è una mancanza di consistenti dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche ed in pazienti con trauma. Il beneficio atteso deve essere attentamente valutato in relazione all'incerto profilo di sicurezza a lungo termine. Trattamenti alternativi disponibili devono essere considerati.

Popolazione pediatrica:

I dati nei bambini sono limitati, pertanto si raccomanda di non utilizzare prodotti contenenti HES in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Effetti sulle analisi di laboratorio

Elevate concentrazioni sieriche di alfa-amilasi possono essere temporaneamente osservate a seguito della somministrazione di soluzioni con HES e non devono essere considerate come diagnosi di una patologia pancreatica (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Aminoglicosidi

Gli effetti avversi degli aminoglicosidi a livello renale possono essere potenziati in combinazione con infusioni a base di amido idrossietilico

Medicinali che inducono ritenzione di sodio

Si raccomanda cautela nel somministrare in concomitanza medicinali in grado di provocare ritenzione di sodio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono attualmente disponibili o sono limitati, dati clinici relativi all'uso di HES in donne in gravidanza. Studi sulla tossicità riproduttiva nell'animale con prodotti analoghi hanno evidenziato emorragia vaginale, embriotossicità e teratogenicità dopo ripetuto trattamento sull'animale di laboratorio (vedere paragrafo 5.3).

Le reazioni anafilattiche/anafilattoide correlate all'amido idrossietilico somministrato a donne in gravidanza possono avere effetti dannosi sul feto.

Amidolite deve essere usato nelle donne in gravidanza soltanto se i benefici potenziali superano i possibili rischi per il feto. Questo deve essere considerato in particolare quando la somministrazione di Amidolite è pianificata nei primi tre mesi di gravidanza.

Deve essere usata particolare cautela per evitare un sovradosaggio che induca ipervolemia, con conseguente emodiluizione patologica e ipossia fetale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Poiché non è noto se HES venga escreto nel latte materno, si raccomanda di usare cautela nella somministrazione del prodotto in donne in allattamento. Può essere presa in considerazione la temporanea interruzione dell'allattamento.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questo medicinale non influenza la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Condizioni generali

Le reazioni avverse più comunemente osservate (Molto comune, $\geq 1/10$) sono direttamente correlate agli effetti terapeutici delle soluzioni a base di amido e al volume somministrato, cioè emodiluizione determinata dal riempimento dello spazio intravascolare senza somministrazione concomitante di componenti del sangue. Può inoltre verificarsi una diluizione dei fattori della coagulazione.

Sono state segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi che possono richiedere intervento immediato (vedere anche paragrafo "Reazioni Anafilattiche/Anafilattoidi" di seguito).

| | Molto comune (≥1/10) | Comune (≥1/100, <1/10) | Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) | Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili |
|---|---|---|---|--|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Riduzione dell'ematocrito, ridotta concentrazione di proteine plasmatiche | Diluizione dei fattori della coagulazione, allungamento del tempo di emorragia e della aPTT, livello ridotto del complesso FVIII/vWF (1) (vedere paragrafo 4.4) | | | |
| Patologie epatobiliari | | | | | Danno epatico |
| Disturbi del sistema immunitario | | | | Reazioni anafilattoidi di vario grado (vedere "Reazioni anafilattoidi" di seguito) | |
| Patologie renali e urinarie | | | | | Danno renale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Prurito con scarsa risposta a qualsiasi terapia (2) | | |
| Esami diagnostici | Aumento dei livelli sierici di α-amilasi (3) | | | | |

- (1) Gli effetti si manifestano dopo la somministrazione di volumi relativamente elevati di HES e possono influenzare la coagulazione del sangue. Vedere paragrafo 4.4.
- (2) Il prurito può comparire molte settimane dopo il termine delle infusioni di amido e può protrarsi per mesi. La probabilità che si verifichi questo effetto indesiderato non è stata sufficientemente studiata con Amidolite 60 mg/ml.
- (3) Questo effetto dipende dalla formazione di un complesso amilasico di HES con eliminazione renale ed extrarenale ritardata. Tale fattore non deve essere interpretato come un segnale di disturbo pancreatico.

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi

In seguito alla somministrazione di amido idrossietilico possono verificarsi reazioni anafilattiche/anafilattoidi di varia gravità e non dose-dipendenti. Pertanto, tutti i pazienti sottoposti a trattamento con infusione di amido devono essere tenuti sotto stretto controllo al fine di rilevare eventuali reazioni anafilattiche/anafilattoidi. In caso di reazione anafilattica/anafilattoide è necessario sospendere immediatamente l'infusione e somministrare la terapia acuta abituale.

Non è possibile prevedere per mezzo di test quali pazienti potranno essere soggetti ad una reazione anafilattica/anafilattoide ed è altrettanto impossibile prevedere il decorso e la gravità di tale reazione.

La profilassi con corticosteroidi non ha evidenziato alcun effetto preventivo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di Amidolite induce un'ipervolemia non voluta e un sovraccarico circolatorio con riduzione significativa dell'ematocrito e delle proteine plasmatiche, a cui può fare seguito una disfunzione cardiopolmonare (edema polmonare).

Trattamento

In questo caso è necessario arrestare immediatamente l'infusione e considerare l'eventuale somministrazione di diuretici. In caso di sovradosaggio, il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico e deve essere effettuato un monitoraggio degli elettroliti.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostituti del sangue e frazioni proteiche plasmatiche, codice ATC: B05AA07

Meccanismo d'azione

Amidolite 60 mg/ml è un sostituto colloidale di volume plasmatico e contiene il 6% di amido idrossietilico (HES) in soluzione di sodiocloruro 0,9 %. Il suo peso molecolare medio è pari a 130.000 Dalton e la sua sostituzione molare è di 0,42.

Amidolite è un isoncotico, cioè l'aumento del volume plasmatico intravascolare è equivalente al volume infuso.

Con la somministrazione isovolemica l'effetto di espansione del volume perdura per almeno 4-9 ore.

La durata dell'effetto di volume dipende in primo luogo dalla sostituzione molare e in misura minore dal peso molecolare medio. L'idrolisi intravascolare dei polimeri di HES causa il rilascio continuo di molecole più piccole che sono già attive da un punto di vista oncotico prima di essere escrete attraverso i reni.

Amidolite 60 mg/ml può ridurre l'ematocrito e la viscosità plasmatica.

Amidolite possiede anche un effetto favorevole sulla microcircolazione, in quanto modifica le caratteristiche del flusso ematico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Considerazioni generali

Le caratteristiche degli elettroliti contenuti in Amidolite sono le stesse degli elettroliti fisiologici.

Assorbimento

Essendo somministrato per via endovenosa, la biodisponibilità di Amidolite è del 100%.

Distribuzione

L'amido idrossietilico è una miscela di diverse specie di molecole con diverso grado di sostituzione e peso molecolare.

Come tutti i colloidali, anche l'amido idrossietilico viene depositato temporaneamente soprattutto nelle cellule del sistema fagocitico mononucleare (*mononuclear phagocyte system*, MPS), ma non induce alcun effetto tossico irreversibile su fegato, polmoni, milza e linfonodi. Piccole quantità del principio attivo depositato nella cute sono ancora rilevabili all'esame istologico diversi mesi dopo la somministrazione. Si ritiene che tali depositi siano la causa del prurito osservato dopo una somministrazione a lungo termine di dosi elevate di amido idrossietilico.

L'HES non attraversa la barriera ematoencefalica. Nel cordone ombelicale non sono state determinate concentrazioni rilevanti di HES; ciò esclude la possibilità di un trasferimento materno-fetale di HES.

Biotrasformazione/Eliminazione

L'eliminazione dipende dal grado di sostituzione e in misura minore dal peso molecolare. Le molecole piccole che in termini di dimensione sono al di sotto della cosiddetta soglia renale sono escluse tramite filtrazione glomerulare. Le molecole di dimensioni maggiori sono metabolizzate all'inizio dall' α -amilasi e poi escluse dai reni. La velocità di degradazione decresce con l'aumento del grado di sostituzione molecolare.

In seguito ad una singola infusione di 1000 ml di Amidolite 60 mg/ml, la clearance plasmatica è di 19 ml/min e l'AUC è di 58 mg x h/ml⁻¹ e l'emivita sierica terminale è di circa 4-5 ore.

Farmacocinetica nelle popolazioni pediatriche

Non sono disponibili dati di farmacocinetica derivanti dall'utilizzo nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amidolite 60 mg/ml non è stato testato in studi tossicologici su animali. Studi tossicologici pubblicati sull'animale con trattamenti ripetuti ipervolemici con prodotti simili all'HES hanno evidenziato emorragia e istiocitosi estesa (accumulo di istiociti schiumosi/macrofagi) in molti organi, con un aumento del peso di fegato, reni e milza. Sono stati segnalati depositi di grasso e vacuolizzazione dell'organo e livelli elevati di AST e ALT nel plasma. Si è ipotizzato che alcuni degli effetti descritti siano dovuti ad emodiluzione, sovraccarico circolatorio, e captazione e accumulo di amido nei fagociti.

Test standard su prodotti simili all'HES hanno mostrato di non essere genotossici.

Studi di tossicità riproduttiva sugli HES hanno mostrato emorragia vaginale e segni di embrio-/fetotossicità e teratogenicità dopo somministrazione ripetuta in animali di laboratorio.

Questi effetti possono essere correlati all'emodiluzione, portando a ipossia fetale e ipervolemia. L'emorragia può essere anche in parte correlata agli effetti diretti di HES sulla coagulazione del sangue.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Poiché non sono stati eseguiti studi di compatibilità, la miscelazione con altri farmaci deve essere evitata.

6.3 Periodo di validità

Contenitore non aperto

Flacone in polietilene (Ecoflac plus): 3 anni

Sacca in plastica (Ecobag): 2 anni

Validità dopo la prima apertura:

il prodotto deve essere usato immediatamente subito dopo aver connesso il contenitore al set di somministrazione.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Amidolite 60 mg/ml è disponibile nei seguenti contenitori e confezioni:

Flacone in polietilene (Ecoflac plus)

10x500 ml

Sacca di plastica (Ecobag) composta da un laminato a tre strati (strato interno in polipropilene) con tappo in gomma butilica e sovrasacca di polipropilene

20 x 250 ml

20 x 500 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

La somministrazione deve iniziare immediatamente dopo aver connesso il contenitore al set di somministrazione.

Solo per uso singolo.

Utilizzare non appena il confezionamento primario è stato aperto. L'eventuale quantità inutilizzata di soluzione deve essere eliminata.

Non ricollegare i contenitori utilizzati solo in parte.

Utilizzare solo in caso di soluzione limpida e incolore e a contenitore integro.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG

Carl Braun Strasse, 1

34212 Melsungen

Germania

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in polietilene (Ecoflac plus)

A.I.C. n. 036617037 - "60 mg/ml soluzione per infusione" 10 flaconi di polietilene da 500 ml

Sacca in polipropilene (Ecobag)

A.I.C. n. 036617052 - "60 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche di plastica da 250 ml

A.I.C. n. 036617076 - "60 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche di plastica da 500 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/05/2005 / 04/04/2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco