

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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

Tetraspan 100 mg/ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1.000 ml di soluzione contengono:

amido idrossietilico (HES)	100,0 g	
(Sostituzione molare:		0,42)
(Peso molecolare medio:		130.000 Da)
Sodio cloruro	6,25 g	
Potassio cloruro	0,30 g	
Calcio cloruro diidrato	0,37 g	
Magnesio cloruro esaidrato	0,20 g	
Sodio acetato triidrato	3,27 g	
Acido L-malico	0,67 g	

Concentrazioni elettrolitiche:

Sodio	140 mmol/l
Potassio	4,0 mmol/l
Calcio	2,5 mmol/l
Magnesio	1,0 mmol/l
Cloruro	118 mmol/l
Acetato	24 mmol/l
Malato	5,0 mmol/l

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione acquosa trasparente incolore,

pH:	5,6 – 6,4
Osmolarità teorica:	297 mOsmol/l
Acidità (titolazione a pH 7,4):	< 2,0 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.

I limiti di volume dati dal grado di emodiluizione devono essere rispettati, vedere paragrafo 4.4 e 4.8.

Adulti

Massimo volume giornaliero

La dose massima giornaliera è di 18 ml/kg per peso corporeo (equivalente a 1,8 g di amido idrossietilico per Kg peso corporeo). Questo equivale a 1260 ml di Tetraspan 100 mg/ml per un paziente di 70 kg.

Velocità d'infusione massima:

La velocità d'infusione massima dipende dalle condizioni cliniche del paziente. I pazienti in stato di shock acuto possono assumere fino a 18 ml/kg di peso corporeo all'ora (equivalenti a 0,30 ml per kg di peso corporeo al minuto o 1,8 g di amido idrossietilico per kg di peso corporeo all'ora).

In situazioni potenzialmente fatali, è possibile somministrare rapidamente 500 ml in infusione a pressione. Vedere anche il paragrafo 4.2 "Modo di somministrazione e durata della terapia."

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.

In caso di rapida infusione sotto pressione, utilizzando un contenitore di plastica contenente uno spazio con aria all'interno, è opportuno svuotare dall'aria il contenitore di plastica e il kit per infusione prima di iniziare l'infusione, al fine di evitare il rischio di un'eventuale embolia gassosa conseguente all'infusione.

4.3 **Controindicazioni**

- ipersensibilità al principio attivo o ad 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
- iperkaliemia
- 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 di impiego**

Dal momento che Tetraspan 100 mg/ml è una soluzione ipertonica, è opportuno ricordare che l'effetto volume della soluzione supera il volume del liquido infuso (a causa della mobilizzazione di liquido extravascolare); per questo bisogna tenere in conto l'eventualità di rischio ipervolemico.

A causa del rischio di reazioni allergiche (anafiltiche/anafilattoidi), il paziente deve essere monitorato costantemente e l'infusione deve essere iniziata a bassa velocità (vedere paragrafo 4.8).

L'indicazione di reintegro volêmico 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 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. Gli elettroliti e i liquidi devono essere sostituiti secondo le esigenze individuali.

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.

Devono essere somministrati fluidi sufficienti per compensare la mancanza di fluidi extravascolari a seguito del passaggio dei fluidi dallo spazio interstiziale a quello intravascolare.

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

In seguito alla somministrazione di soluzioni contenenti amido idrossietilico possono verificarsi aumenti temporanei dei livelli di alfa amilasi. Tale fattore non deve essere interpretato come un segnale di patologia pancreatica (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 potassio o sodio

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

Glicosidi digitalici

Elevati livelli di calcio possono aumentare il rischio di tossicità dei glicosidi digitalici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di amido idrossietilico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sugli animali con prodotti simili hanno mostrato emorragia vaginale, tossicità embrionale e teratogenicità dopo il trattamento ripetuto degli animali (vedere paragrafo 5.3).

Con le reazioni anafilattiche/anafilattoidi correlate all'amido idrossietilico (HES) nelle donne in gravidanza sottoposte a trattamento possono manifestarsi effetti nocivi sul feto.

Tetraspan 100 mg/ml deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera i possibili rischi per il feto. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione soprattutto se si valuta l'opportunità di un trattamento con Tetraspan 100 mg/ml durante il primo trimestre.

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

Allattamento

Dal momento che non è noto se l'amido idrossietilico passi nel latte materno, è opportuno usare cautela nella somministrazione della soluzione a donne in allattamento. Una sospensione temporanea dell'allattamento può essere presa in considerazione.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Considerazioni generali

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono direttamente correlati all'effetto terapeutico delle soluzioni di amido e al volume somministrato, per esempio diluizione del sangue in seguito a riempimento dello spazio intravascolare senza somministrazione contemporanea di altre componenti ematiche. Può anche verificarsi una diluizione del fattore di coagulazione. Sono state segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi che possono richiedere un intervento immediato (vedere anche in basso il paragrafo "Reazioni anafilattiche/anafilattoidi").

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota (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 di complesso FVIII/vWF (1) (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie epatobiliari					Danno epatico
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche/anafilattoidi di vario grado (vedere "Reazioni anafilattiche/anafilattoidi" in basso)	
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 amido idrossietilico e possono influenzare la coagulazione del sangue. Vedere paragrafo 4.4.

(2) In particolare quando vengono raggiunti alti volumi cumulativi, il prurito può comparire molte settimane dopo il termine delle infusioni di amido e protrarsi per mesi. La probabilità che si verifichi questo effetto indesiderato non è stata sufficientemente studiata con Tetraspan 100 mg/ml.

(3) Questo effetto dipende dalla formazione di un complesso amilasico di amido idrossietilico 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.

È impossibile 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 Tetraspan può indurre 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 sospendere l'infusione immediatamente 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

Gruppo farmacoterapeutico: Sostituti del sangue e proteine plasmatiche.

Codice ATC: B05AA07

Meccanismo d'azione, effetti farmacodinamici

Tetraspan 100 mg/ml è un sostituto colloidale del volume plasmatico contenente 10% di amido idrossietilico (HES) in soluzione elettrolitica bilanciata. Il peso molecolare medio è pari a 130.000 Dalton e la sostituzione molare è di 0,42.

Tetraspan 100 mg/ml è un iperoncotico, ovvero determina un aumento del volume plasmatico intravascolare superiore al volume infuso.

Con la somministrazione isovolemica l'effetto dell'espansione del volume perdura per almeno 4-9 ore. La durata dell'effetto volume dipende innanzitutto dalla sostituzione molare e in misura minore dal peso molecolare medio. L'idrolisi intravascolare dei polimeri di amido idrossietilico determina un rilascio continuo di molecole più piccole che a loro volta sono oncoticamente attive prima di venire escrete attraverso i reni.

Tetraspan 100 mg/ml può ridurre l'ematocrito e la viscosità plasmatica.

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

Lo schema cationico nella componente cristalloide di Tetraspan 100 mg/ml è adattato alle concentrazioni elettrolitiche fisiologiche del plasma. Lo schema anionico è una combinazione di cloruro, acetato e malato, il cui scopo è quello di ridurre al minimo il pericolo di ipercloromia e acidosi. Le aggiunte di anioni acetati e malati al posto di anioni lattati sono finalizzate a ridurre il rischio di acidosi lattica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Condizioni generali

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

Assorbimento

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

Distribuzione

L'amido idrossietilico è una miscela di numerose molecole differenti con diverso peso molecolare e grado di sostituzione. Come tutti i colloidali, 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'amido idrossietilico non attraversa la barriera emato-encefalica. Nel cordone ombelicale non sono state determinate concentrazioni rilevanti di amido idrossietilico; ciò esclude la possibilità di un trasferimento materno-fetale di amido idrossietilico.

Biotrasformazione/Eliminazione

L'eliminazione dipende dal grado di sostituzione e, in misura minore, dal peso molecolare. Le molecole al di sotto della cosiddetta soglia renale in termini di dimensioni vengono escrete per filtrazione glomerulare. Le molecole di dimensioni maggiori vengono innanzitutto degradate dall'alfa-amilasi prima di essere escrete attraverso i reni. La velocità in cui vengono degradate le molecole diminuisce con l'aumento del livello di sostituzione delle molecole.

In seguito ad una sola infusione di 1.000 ml di Tetraspan 100 mg/ml la clearance plasmatica è di 19 ml/min e la AUC di $58 \text{ mg} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$. L'emivita terminale è di circa 4-5 ore.

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

Non sono disponibili dati di farmacocinetica relativi al trattamento dei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi tossicologici sugli animali in relazione a Tetraspan 100 mg/ml.

Gli studi tossicologici pubblicati, condotti sugli animali con un trattamento ipervolemico ripetuto con prodotti simili a base di amido idrossietilico, hanno evidenziato emorragie e marcata

istiocitosi (accumulo di istiociti/macrofagi schiumosi) in diversi organi, con aumento del peso di fegato, reni e milza. Sono stati segnalati infiltrazione lipidica e vacuolizzazione degli organi, oltre ad aumenti dei livelli plasmatici di AST e ALT. È stato ipotizzato che alcuni degli effetti descritti siano dovuti all'emodiluizione, all'aumento del carico circolatorio e all'assorbimento e accumulo di amido nelle cellule fagocitiche.

I test standard hanno evidenziato che i prodotti simili all'amido idrossietilico non sono genotossici.

Studi di tossicità riproduttiva con prodotti a base di amido idrossietilico hanno provocato emorragie vaginali e segni di embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità associati alla somministrazione ripetuta sull'animale. Tali effetti possono essere riconducibili ad emodiluizione e conseguente ipossia e iperolemia fetale. L'emorragia può anche essere in parte una conseguenza diretta degli effetti dell'amido idrossietilico sulla coagulazione del sangue.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio (regolatore di pH), acqua per iniezioni preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il prodotto non deve essere miscelato con altre specialità medicinali.

6.3 Periodo di validità

Contenitore non aperto

Flaconi in polietilene (Ecoflac plus) 3 anni.

Sacche di plastica (Ecobag) 2 anni

Dopo la prima apertura:

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tetraspan 100 mg/ml è disponibile nei seguenti tipi di confezione e contenuto:

- Flacone in polietilene (Ecoflac plus)
10 x 500 ml
- Sacca di plastica (Ecobag) costituito da laminato a 3 strati (strato in polipropilene interno) con chiusure-in gomma butilica e con sacca esterna in polipropilene.
20 x 250 ml
20 x 500 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Prodotto monouso.

Utilizzare immediatamente dopo aver aperto la confezione primaria. L'eventuale quantità inutilizzata deve essere eliminata.

Utilizzare solo in caso di soluzione trasparente e praticamente esente da particelle, e confezione intatta.

Non ricollegare i contenitori utilizzati solo in parte.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl Braun Strasse, 1
34212 Melsungen
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in polietilene (Ecoflac plus)

A.I.C. n. 037596071 - "100 mg/ml soluzione per infusione" 10 flaconi di poliythene da 500 ml

Sacche di plastica (Ecobag)

A.I.C. n. 037596095 - "100 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche PP da 250 ml

A.I.C. n. 037596119 - "100 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche PP da 500 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04/06/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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

Tetraspan 60 mg/ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1.000 ml di soluzione contengono:

amido idrossietilico (HES)	60,0 g	
(Sostituzione molare:		0.42)
(Peso molecolare medio:		130.000 Da)
Sodio cloruro	6,25 g	
Potassio cloruro	0,30 g	
Calcio cloruro diidrato	0,37 g	
Magnesio cloruro esaidrato	0,20 g	
Sodio acetato triidrato	3,27 g	
Acido L-malico	0,67 g	

Concentrazioni elettrolitiche:

Sodio	140 mmol/l
Potassio	4,0 mmol/l
Calcio	2,5 mmol/l
Magnesio	1,0 mmol/l
Cloruro	118 mmol/l
Acetato	24 mmol/l
L-Malato	5,0 mmol/l

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione acquosa trasparente incolore.

pH:	5.6–6.4
Osmolarità teorica:	296 mOsmol/l
Acidità (titolazione a pH 7,4):	< 2,0 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.

I limiti di volume dati dal grado di emodiluizione devono essere rispettati, vedere paragrafo 4.4 e 4.8.

Adulti

Massimo volume giornaliero

La dose massima giornaliera è di 30 ml/kg per peso corporeo (equivalente a 1,8 g di amido idrossietilico per Kg peso corporeo). Questo equivale a 2100 ml di Tetraspan 60 mg/ml per un paziente di 70 kg.

Velocità d'infusione massima

La velocità d'infusione massima dipende dalle condizioni cliniche del paziente. I pazienti in stato di shock acuto possono assumere 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 rapidamente 500 ml in infusione a pressione. Vedere anche il paragrafo 4.2 "Modo di somministrazione e durata della terapia."

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.

Metodo di somministrazione:

Per uso endovenoso.

In caso di rapida infusione sotto pressione, utilizzando un contenitore di plastica contenente uno spazio con aria all'interno, è opportuno svuotare dall'aria il contenitore di plastica e il kit per infusione prima di iniziare l'infusione, al fine di evitare il rischio di un'eventuale embolia gassosa conseguente all'infusione.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad 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
- iperkaliemia
- 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 di impiego

A causa del rischio di reazioni allergiche (anafilattonidi), il paziente deve essere monitorato costantemente e l'infusione deve essere iniziata a bassa velocità (vedere paragrafo 4.8).

L'indicazione di reintegro volêmico 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 sempre essere evitato il sovraccarico di volume causato da sovradosaggio. 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. Gli elettroliti e i fluidi devono essere sostituiti in accordo ai dati individuali.

I prodotti contenenti HES sono controindicati nei pazienti con insufficienza 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 riportato 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.

Deve essere assicurato un sufficiente apporto di fluidi.

Pazienti anziani

I pazienti anziani che hanno più probabilità di soffrire di insufficienza cardiaca e compromissione renale, devono essere monitorati attentamente durante il trattamento e la dose deve essere attentamente regolata per evitare complicazioni cardiocircolatorie e renali causate dalla 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

In seguito alla somministrazione di soluzioni contenenti amido idrossietilico possono verificarsi aumenti temporanei dei livelli di alfa amilasi. Tale fattore non deve essere interpretato come un segnale di danno pancreatico (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 potassio o sodio

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

Glicosidi digitalici

Elevati livelli di calcio possono aumentare il rischio di tossicità dei glicosidi digitalici.

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di amido idrossietilico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sull'animale con prodotti simili hanno mostrato emorragia vaginale, tossicità embrionale e teratogenicità dopo il trattamento ripetuto degli animali (vedere paragrafo 5.3).

Con le reazioni anafilattiche/anafilattoidi correlate all'amido idrossietilico (HES) nelle donne in gravidanza sottoposte a trattamento possono manifestarsi effetti nocivi sul feto.

Tetraspan 60 mg/ml deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera i possibili rischi per il feto. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione soprattutto se si valuta l'opportunità di un trattamento con Tetraspan 60 mg/ml durante il primo trimestre.

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

Allattamento

Dal momento che non è noto se l'amido idrossietilico passi nel latte materno, è opportuno usare cautela nella somministrazione della soluzione a donne in allattamento. Una sospensione temporanea dell'allattamento può essere presa in considerazione.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Considerazioni generali

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono direttamente correlati all'effetto terapeutico delle soluzioni di amido e al volume somministrato, per esempio diluizione del sangue in seguito a riempimento dello spazio intravascolare senza somministrazione contemporanea di altre componenti ematiche. Può anche verificarsi una diluizione del fattore di coagulazione. Sono state segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi che possono richiedere un intervento immediato (vedere anche in basso il paragrafo "Reazioni anafilattiche/anafilattoidi").

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota (non può essere definita dai 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 di complesso FVIII/vWF (1) (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie epatobiliari					Danno epatico
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche/anafilattoidi di vario grado (vedere "Reazioni anafilattiche/anafilattoidi" in basso)	
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)				

- (4) Gli effetti si manifestano dopo la somministrazione di volumi relativamente elevati di amido idrossietilico e possono influenzare la coagulazione del sangue. Vedere paragrafo 4.4.
- (5) In particolare quando vengono raggiunti alti volumi cumulativi, il prurito può comparire molte settimane dopo il termine delle infusioni di amido e protrarsi per mesi. La probabilità che si verifichi questo effetto indesiderato non è stata sufficientemente studiata con Tetrspan 60 mg/ml.

- (6) Questo effetto dipende dalla formazione di un complesso amilasico di amido idrossietilico 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 che non sono 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.

È impossibile 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 Tetraspan può indurre 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 sospendere l'infusione immediatamente 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

Gruppo farmacoterapeutico: Sostituti del sangue e proteine plasmatiche.
Codice ATC: B05AA07

Meccanismo d'azione, effetti farmacodinamici

Tetraspan 60 mg/ml è un sostituto colloidale del volume plasmatico contenente di amido idrossietilico (HES) in soluzione elettrolitica bilanciata. Il peso molecolare medio è pari a 130.000 Dalton e la sostituzione molare è di 0,42.

Tetraspan 60 mg/ml è un isooncotico, ovvero determina un aumento del volume plasmatico intravascolare equivalente al volume infuso.

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

La durata dell'effetto volume dipende innanzitutto dalla sostituzione molare e in misura minore dal peso molecolare medio. L'idrolisi intravascolare di amido idrossietilico determina un rilascio continuo di molecole più piccole che a loro volta sono oncoticamente attive prima di venire escrete attraverso i reni.

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

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

Lo schema cationico nella componente cristalloide di Tetraspan 60 mg/ml è adattato alle concentrazioni elettrolitiche fisiologiche del plasma. Lo schema anionico è una combinazione di cloruro, acetato e malato, il cui scopo è quello di ridurre al minimo il pericolo di ipercloremia e acidosi. Le aggiunte di anioni acetati e malati al posto di anioni lattati sono finalizzate a ridurre il rischio di acidosi lattica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Considerazioni generali

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

Assorbimento

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

Distribuzione

L'amido idrossietilico è una miscela di numerose molecole differenti con diverso peso molecolare e grado di sostituzione. Come tutti i colloidi, 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'amido idrossietilico non attraversa la barriera emato-encefalica. Nel cordone ombelicale non sono state determinate concentrazioni rilevanti di amido idrossietilico; ciò esclude la possibilità di un trasferimento materno-fetale di amido idrossietilico.

Biotrasformazione/Eliminazione

L'eliminazione dipende dal grado di sostituzione e, in misura minore, dal peso molecolare. Le molecole al di sotto della cosiddetta soglia renale in termini di dimensioni vengono escrete per filtrazione glomerulare. Le molecole di dimensioni maggiori vengono innanzitutto degradate

dall'alfa-amilasi prima di essere escrete attraverso i reni. La velocità in cui vengono degradate le molecole diminuisce con l'aumento del livello di sostituzione delle molecole.

In seguito ad una sola infusione di 1.000 ml di Tetraspan 60 mg/ml la clearance plasmatica è di 19 ml/min e la AUC di $58 \text{ mg} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$. L'emivita terminale è di circa 4-5 ore.

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

Non sono disponibili dati di farmacocinetica relativi al trattamento dei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi tossicologici sugli animali in relazione a Tetraspan 60 mg/ml.

Studi tossicologici pubblicati con HES a basso peso molecolare e a basso grado di sostituzione in generale non rivelano particolari rischi per l'uomo.

I test standard hanno evidenziato che i prodotti simili all'HES non sono genotossici.

Studi tossicologici pubblicati, condotti sull'animale, con un trattamento ipervolemico ripetuto con prodotti simili a base di amido idrossietilico, hanno evidenziato emorragie e marcata istiocitosi (accumulo di istiociti/macrofagi schiumosi) in diversi organi, con aumento del peso di fegato, reni e milza. Sono stati segnalati infiltrazione lipidica e vacuolizzazione degli organi, oltre ad aumenti dei livelli plasmatici di AST e ALT. È stato ipotizzato che alcuni degli effetti descritti siano dovuti all'emodiluizione, all'aumento del carico circolatorio e all'assorbimento e accumulo di amido nelle cellule fagocitiche.

I test standard hanno evidenziato che i prodotti simili all'amido idrossietilico non sono genotossici.

Studi tossicologici di riproduzione con prodotti a base di HES hanno mostrato emorragie vaginali e segni di embrio/feto tossicità, e teratogenicità associati alla somministrazione ripetuta sulla cavia. Tali effetti possono essere riconducibili ad emodiluizione e conseguente ipossia e ipervolemia fetale. L'emorragia può anche essere in parte una conseguenza diretta degli effetti dell'HES sulla coagulazione del sangue.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio (regolatore di pH), acqua per iniezioni preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il prodotto non deve essere miscelato con altre specialità medicinali.

6.3 Periodo di validità

Non aperto:

Flaconi in polietilene (Ecoflac plus) 3 anni.

Sacche di plastica (Ecobag) 2 anni

Validità dopo la prima apertura:
il prodotto deve essere usato immediatamente dopo aver connesso il contenitore al set di somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tetraspan 60 mg/ml è disponibile nelle seguenti confezioni:
Flacone in polietilene (Ecoflac plus)

10 x 500ml

Sacca di plastica (Ecobag) composta da laminato plastico a 3 strati (strato interno in polipropilene) con chiusure in gomma butilica e con sacca esterna in polipropilene.

20 x 250 ml

20 x 500 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Prodotto solo monouso.

Utilizzare immediatamente dopo aver aperto la confezione primaria. L'eventuale quantità inutilizzata di soluzione deve essere eliminata.

Utilizzare solo in caso di soluzione trasparente e praticamente esente da particelle, e confezione intatta.

Non ricollegare i contenitori utilizzati solo in parte.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Germania

Indirizzo postale:

34209 Melsungen, Germania

Telefono: +49 5661 71 0

Telefax: +49 5661 71 4567

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in polietilene (Ecoflac plus)

A.I.C. n. 037596018 - "60 mg/ml soluzione per infusione" 10 flaconi di polythene da 500 ml

Sacche di plastica (Ecobag)

A.I.C. n. 037596032 - "60 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche PP da 250 ml

A.I.C. n. 037596057 - "60 mg/ml soluzione per infusione" 20 sacche PP da 500 ml

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

04/06/2007

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**