

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HAES-steril 6 g/100 ml - Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione per infusione contengono:

Principi attivi:

Poli (O-2 idrossietil) amido (grado di sostituzione 0,43 - 0,55) (peso molecolare medio: 200.000 Da)	60,0 g
Sodio cloruro	9,0 g

Na ⁺	154 mmol/l
Cl ⁻	154 mmol/l

Osmolarità teorica (mOsm/l)	308
Acidità titolabile	<1,0 mmol NaOH/l
pH	3,5 - 6,0

Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

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

Per infusione endovenosa.

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

Durante la somministrazione dei primi 10 - 20 ml l'infusione deve essere lenta e il paziente attentamente monitorato in modo che qualsiasi reazione anafilattoide/anafilattica possa essere rilevata il prima possibile. In caso di uso ripetuto di soluzioni contenenti idrossietil amido i parametri della coagulazione del sangue devono essere monitorati.

La dose giornaliera e la velocità di infusione devono essere aggiustate in funzione della perdita ematica, del mantenimento o della ricostituzione dei parametri emodinamici e della emodiluizione (effetto di diluizione).

La dose massima giornaliera è 30 ml/kg di HAES-steril 6%.
Deve essere somministrata la dose efficace più bassa. 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 giornaliera raccomandata.

Popolazione pediatrica:

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

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sepsi
- ustioni
- insufficienza 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
- Primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Nel periodo successivo della gravidanza, deve essere somministrato solo se le indicazioni sono vitali.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

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.

L'indicazione di reintegro volemico 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 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 funzionalità renale devono essere strettamente monitorati.

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 funzionalità 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.

Bisogna assicurare un sufficiente apporto di liquidi (2 - 3 litri/die).

In caso di grave disidratazione, prima del trattamento dovrebbe essere data una soluzione cristalloide (preferibilmente una soluzione elettrolitica).

Alcuni lavori descrivono una correlazione tra la dose e la frequenza di prurito in pazienti con turbe otoneurologiche, come sordità improvvisa, tinnito e traumi acustici. Se compare prurito, il trattamento deve essere sospeso. Bisogna assicurare al paziente un adeguato apporto di liquidi.

Popolazione pediatrica:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fare riferimento alla sezione 4.8 "Effetti indesiderati" per quanto riguarda la concentrazione di amilasi serica, che può aumentare durante la somministrazione di idrossietil amido e che può interferire con la diagnosi di pancreatite .

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'impiego di HAES-steril nel corso di gravidanza e allattamento.

Fare riferimento alla sezione 4.3 "Controindicazioni".

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

Non applicabile.

4.8 Effetti indesiderati

In casi rari, medicinali contenenti idrossietil amido possono provocare la comparsa di reazioni anafilattoidi/anafilattiche.

Nel caso di comparsa di reazioni di intolleranza, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e iniziato subito il trattamento standard di emergenza.

La somministrazione giornaliera prolungata di dosi medio-alte di idrossietil amido può comunemente causare prurito resistente al trattamento.

Questo effetto indesiderato può comparire per la prima volta anche diverse settimane dopo il completamento della terapia e perdurare per parecchi mesi, cosa che può essere molto fastidiosa per il paziente.

Raramente vengono riportate segnalazioni di dolori passeggeri nella regione renale nel corso dell'infusione. In tali casi l'infusione va interrotta immediatamente, al paziente va assicurato un sufficiente apporto di liquidi e vanno controllati i livelli di creatinina sierica.

Ad alti dosaggi l'effetto di diluizione può portare facilmente ad una corrispondente diluizione dei componenti del sangue, come i fattori di coagulazione ed altre proteine del plasma, e ad una diminuzione dell'ematocrito.

Con la somministrazione di idrossietil amido, possono avvenire raramente disturbi nella coagulazione del sangue, in funzione del dosaggio.

Comunemente, la concentrazione di amilasi sierica può aumentare durante la somministrazione di idrossietil amido ed interferire con la diagnosi di pancreatite.

Frequenza delle manifestazioni delle reazioni avverse del medicinale

Apparato/Sistema	Reazioni avverse del medicinale	Frequenza della manifestazione
Patologie del sistema emolinfopoietico	Disturbi della coagulazione	Raro (in alte dosi) (> 0,01% - ≤ 0,1%)
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi	Raro (> 0,01% - ≤ 0,1%)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
Patologie renali ed urinarie	Dolori passeggeri nella regione renale	Raro ($> 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$)
	Danno renale	non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)
Esami diagnostici	Aumento dell'amilasi sierica	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
	Diminuzione dell'ematokrito	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
	Diminuzione delle proteine del plasma	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
Patologie epatobiliari	Danno epatico	non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

Segnalazione degli effetti indesiderati

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare ad un sovraccarico del sistema circolatorio (es. edema polmonare). In questo caso l'infusione va interrotta immediatamente e se necessario possono essere somministrati diuretici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Sostituto del plasma e frazioni delle proteine del plasma.

Codice ATC: B05AA07

HAES-steril 6 g/100 ml è un colloide artificiale per la reintegrazione di volumi il cui effetto di espansione intravascolare e di emodiluizione dipende

dalla sostituzione molecolare dei gruppi idrossietilici (0.5), dalla sostituzione nella configurazione (rapporto C₂/C₆) 5:1, dal peso molecolare medio (200000 Da), dalla concentrazione (6 g/100 ml) e dal dosaggio e dalla velocità di infusione.

L'infusione rapida di HAES-steril 6 g/100 ml (circa 500 ml in 20 min.) porta ad un aumento non espansivo con andamento a plateau del volume del plasma del 100% circa del volume infuso in 3-4 ore. Successivamente, il volume del plasma diminuisce gradualmente.

Perciò l'effetto di HAES-steril è l'aumento a medio termine del volume del plasma, dell'emodinamica e del trasporto di ossigeno per almeno 3-4 ore.

Contemporaneamente migliorano le turbe della microcircolazione a causa del miglioramento dell'emereologia dovuta alla diminuzione dell'ematocrito, della viscosità plasmatica e dell'aggregazione eritrocitaria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

HAES-steril contiene il 6% di HES 200/0.5 come ingrediente colloidale osmoticamente attivo. HES è metabolizzato nel siero tramite l'amilasi serica. A causa del peso molecolare di 200000 Da e della sostituzione molecolare MS di 0.5, raggiunge una permanenza nel sistema circolatorio sopra la media.

Durante l'infusione la concentrazione di HES nel siero aumenta fino al 94% della dose somministrata e diminuisce al 68, 42, 27 e 16% rispettivamente in 1, 3, 6 e 12 ore dalla fine dell'infusione.

HAES-steril 6 g/100 ml è idrolizzato con continuità dalle amilasi seriche ed eliminato per via renale. Dopo circa 24 ore approssimativamente il 47% di Haes-Steril 6 g/100 ml infuso è recuperato nelle urine, mentre il 10% circa è ancora dosabile nel siero.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La DL₅₀ per HES 200000, nel topo corrisponde a una dose maggiore di 6 g/kg di peso corporeo. Questo valore corrisponde ad una dose umana superiore a 420 g di idrossietilamido per un soggetto di 70 kg peso. Trattasi di una dose molte volte superiore a quella che ragionevolmente può essere impiegata nell'uso clinico.

Tossicità subacuta e subcronica

La tossicità subcronica dell'idrossietilamido è stata studiata in diverse specie animali.

A dosi crescenti fino a 1,5 g HES/Kg/die (≈ 25 ml HES 6%/Kg/die) nel coniglio, 3 g HES/Kg/die (≈ 50 ml HES 6%/Kg/die) nel topo e 4 g HES/Kg/die (≈ 40 ml HES 10%/Kg/die) nel cane, i risultati delle ricerche non hanno messo in luce effetti tossici o irreversibili a livello di fegato, milza, polmoni e linfonodi, tranne un aumento di peso degli organi e modificazioni istologiche vacuolari temporanee del sistema reticolo - endoteliale.

Le modifiche sopra menzionate sono tipiche della somministrazione di tutti i colloidi esogeni e quindi non specifiche per HAES-Steril 6 g/100 ml.

Potenziale teratogeno

Non sono stati evidenziati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Acqua p.p.i.
- Sodio idrossido
- Acido cloridrico

6.2 Incompatibilità

Deve essere miscelato con altri medicinali solo se necessario. In tal caso, prima di tutto deve essere accertata la compatibilità e devono essere assicurate un'iniezione asettica ed una completa miscelazione.

6.3 Periodo di validità

a) Validità del prodotto confezionato per la commercializzazione:

Flaconi vetro: 5 anni
Sacche Freeflex: 2 anni

b) Validità dopo ricostituzione o diluizione conformemente alle istruzioni:
Non applicabile

c) Validità dopo la prima apertura del contenitore:

Haes-steril 6 g/100 ml deve essere utilizzato subito dopo l'apertura. La parte di soluzione non utilizzata deve essere scartata.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro incolore con chiusura in gomma alobutilica e ghiera in alluminio:
250 ml, 500 ml.

Sacche poliolefiniche (Freeflex)

1X250 ml; 20X250 ml;
1X500 ml; 15X500 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Non utilizzare oltre la data di scadenza.

Usare solo soluzioni limpide e contenitori intatti.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. TITOLARE A.I.C.

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GmbH - 61346 Bad Homburg (Germania)

Rappresentante in Italia:
Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre 41, 37063 Isola della Scala - Verona

8. NUMERI A.I.C.

1 flacone 250 ml	032247013
1 flacone 500 ml	032247025
1 sacca FREEFLEX 250 ml	032247153
20 sacche FREEFLEX 250 ml	032247090
1 sacca FREEFLEX 500 ml	032247165
15 sacche FREEFLEX 500 ml	032247102
30 sacche FREEFLEX 250 ml	032247215
20 sacche FREEFLEX 500 ml	032247227

**10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**
15 Giugno 1999

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HAES-steril 10 g/100 ml – Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione per infusione contengono:

Principi attivi:

Poli (O-2 idrossietil) amido (grado di sostituzione 0,43 - 0,55) (peso molecolare medio: 200.000 Da)	100,0 g
Sodio cloruro	9,0 g
Na ⁺	154 mmol/l
Cl ⁻	154 mmol/l
Osmolarità teorica (mOsm/l)	308
Acidità titolabile	<1,0 mmol NaOH/l
pH	3,5 - 6,0

Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1

1. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

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

Per infusione endovenosa.

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

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

In caso di uso ripetuto di soluzioni contenenti idrossietil amido i parametri della coagulazione del sangue devono essere monitorati.

La dose giornaliera e la velocità di infusione devono essere aggiustate in funzione della perdita ematica, del mantenimento o della ricostituzione dei parametri emodinamici e della emodiluizione (effetto di diluizione).

Per quanto riguarda il dosaggio deve essere considerato che l'effetto di volume intravasale è maggiore di quello del volume infuso.

La dose massima giornaliera è 18 ml/kg di HAES.steril 10%.

Deve essere somministrata la dose efficace più bassa. 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 giornaliera raccomandata.

Popolazione pediatrica:

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

4.3 Controindicazioni

- - ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sepsi
- ustioni
- insufficienza 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
- Primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Nel periodo successivo della gravidanza, deve essere somministrato solo se le indicazioni sono vitali.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

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.

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 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 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.

Bisogna assicurare un sufficiente apporto di liquidi (2 - 3 litri/die).

In caso di grave disidratazione, prima del trattamento dovrebbe essere data una soluzione cristalloide (preferibilmente una soluzione elettrolitica).

Alcuni lavori descrivono una correlazione tra la dose e la frequenza di prurito in pazienti con turbe otoneurologiche, come sordità improvvisa, tinnito e traumi acustici. In alcuni casi la riduzione della posologia a un massimo di 250 ml/die è consigliabile. Questo ridurrà il rischio della comparsa di prurito come effetto indesiderato. Se compare prurito, il trattamento deve essere sospeso. Bisogna assicurare al paziente un adeguato apporto di liquidi.

Popolazione pediatrica:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fare riferimento alla sezione 4.8 "Effetti indesiderati" per quanto riguarda la concentrazione di amilasi sierica, che può aumentare durante la somministrazione di idrossietil amido e che può interferire con la diagnosi di pancreatite .

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'impiego di HAES-steril 10 g/100 ml durante la gravidanza e l'allattamento. Fare riferimento alla sezione 4.3 "Controindicazioni".

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

Non applicabile.

4.8 Effetti indesiderati

In casi rari, medicinali contenenti idrossietil amido possono provocare la comparsa di reazioni anafilattoidi/anafilattiche.

Nel caso di comparsa di reazioni di intolleranza, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e iniziato subito il trattamento standard di emergenza.

La somministrazione giornaliera prolungata di dosi medio-alte di idrossietil amido può comunemente causare prurito resistente al trattamento

Questo effetto indesiderato può comparire per la prima volta anche diverse settimane dopo il completamento della terapia e perdurare per parecchi mesi, cosa che può essere molto fastidiosa per il paziente.

Raramente vengono riportate segnalazioni di dolori passeggeri nella regione renale nel corso dell'infusione. In tali casi l'infusione va interrotta immediatamente, al paziente va assicurato un sufficiente apporto di liquidi e vanno controllati i livelli di creatinina sierica.

Ad alti dosaggi l'effetto di diluizione può portare facilmente ad una corrispondente diluizione dei componenti del sangue, come i fattori di coagulazione ed altre proteine del plasma, e ad una diminuzione dell'ematocrito.

Con la somministrazione di idrossietil amido, possono avvenire raramente disturbi nella coagulazione del sangue, in funzione del dosaggio.

Comunemente, la concentrazione di amilasi sierica può aumentare durante la somministrazione di idrossietil amido ed interferire con la diagnosi di pancreatite.

Frequenza delle manifestazioni delle reazioni avverse del medicinale

Apparato/Sistema	Reazioni avverse del medicinale	Frequenza della manifestazione
Patologie del sistema emolinfopoietico	Disturbi della coagulazione	Raro (in alte dosi) (> 0,01% - ≤ 0,1%)

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi	Raro (> 0,01% - ≤ 0,1%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune (dipende dalla dose) (≥1% - < 10%)
Patologie renali ed urinarie	Dolori passeggeri nella regione renale	Raro (> 0,01% - ≤ 0,1%)
	Danno renale	non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)
Esami diagnostici	Aumento dell'amilasi sierica	Comune (dipende dalla dose) (≥ 1% - < 10%)
	Diminuzione dell'ematocrito	Comune (dipende dalla dose) (≥ 1% - < 10%)
	Diminuzione delle proteine del plasma	Comune (dipende dalla dose) (≥ 1% - < 10%)
Patologie epatobiliari	Danno epatico	non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

Segnalazione degli effetti indesiderati

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare ad un sovraccarico del sistema circolatorio (es. edema polmonare). In questo caso l'infusione va interrotta immediatamente e se necessario possono essere somministrati diuretici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Sostituto del plasma e frazioni delle proteine del plasma.

Codice ATC: B05AA07

HAES-steril è un colloide artificiale per la reintegrazione di volumi il cui effetto di espansione intravascolare e di emodiluizione dipende dalla

sostituzione molecolare dei gruppi idrossietilici (0.5), dalla sostituzione nella configurazione (rapporto C₂/C₆) 5:1, dal peso molecolare medio (200000 Da), dalla concentrazione (10 g/100 ml) e dal dosaggio e dalla velocità di infusione.

L'infusione rapida di HAES-steril 10 g/100 ml (circa 500 ml in 20 min.) porta ad un aumento con andamento a plateau del volume del plasma del 145% circa del volume infuso nella prima ora ed un aumento del volume del plasma del 100% circa dopo altre 3 ore. Nelle 6 ore successive il volume plasmatico scende al 75%.

Perciò l'effetto di HAES-steril 10 g/100 ml è l'aumento a medio termine del volume del plasma, dell'emodinamica e del trasporto di ossigeno per almeno 3-4 ore.

Contemporaneamente migliorano le turbe della microcircolazione a causa del miglioramento dell'emereologia dovuta alla diminuzione dell'ematocrito, della viscosità plasmatica e dell'aggregazione eritrocitaria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

HAES-steril 10 g/100 ml contiene il 10% di HES 200/0.5 come ingrediente colloidale osmoticamente attivo. HES è metabolizzato nel siero tramite l'amilasi serica. A causa del peso molecolare di 200000 Da e della sostituzione molecolare MS di 0.5, raggiunge una permanenza nel sistema circolatorio sopra la media.

Alla fine dell'infusione, nel siero si ritrova il 100% di HAES-steril 10 g/100 ml e diminuisce a 78%, 52%, 34% e 18% a rispettivamente 1, 3, 6 e 12 ore dalla fine dell'infusione.

HAES-steril 10 g/100 ml è idrolizzato con continuità dalle amilasi seriche ed eliminato per via renale. Dopo circa 24 ore approssimativamente il 54% del prodotto infuso è recuperato nelle urine, mentre il 10% circa è ancora dosabile nel siero.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La DL₅₀ per HES nel topo corrisponde a una dose maggiore di 6 g/kg di peso corporeo. Questo valore corrisponde ad una dose umana superiore a 420 g di idrossietilamido per un soggetto di 70 kg peso. Trattasi di una dose molte volte superiore a quella che ragionevolmente può essere impiegata nell'uso clinico.

Tossicità subacuta e subcronica

La tossicità subcronica dell'idrossietilamido è stata studiata in diverse specie animali.

A dosi crescenti fino a 1,5 g HES/Kg/die (≈ 25 ml HES 6%/Kg/die) nel coniglio, 3 g HES/Kg/die (≈ 50 ml HES 6%/Kg/die) nel topo e 4 g HES/Kg/die (≈ 40 ml HES 10%/Kg/die) nel cane, i risultati delle ricerche non hanno messo in luce effetti tossici o irreversibili a livello di fegato, milza, polmoni e linfonodi, tranne un aumento di peso degli organi e modificazioni istologiche vacuolari temporanee del sistema reticolo - endoteliale.

Le modifiche sopra menzionate sono tipiche della somministrazione di tutti i colloidi esogeni e quindi non specifiche per HAES-Steril 10 g/100 ml.

Potenziale teratogeno

Non sono stati evidenziati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Acqua p.p.i.
- Sodio idrossido
- Acido cloridrico

6.2 Incompatibilità

Deve essere miscelato con altri medicinali solo se necessario. In tal caso, prima di tutto deve essere accertata la compatibilità e devono essere assicurate un'iniezione asettica ed una completa miscelazione.

6.3 Periodo di validità

c) Validità del prodotto confezionato per la commercializzazione:

Flaconi vetro: 5 anni

Sacche Freeflex: 2 anni

d) Validità dopo ricostituzione o diluizione conformemente alle istruzioni:

Non applicabile

c) Validità dopo la prima apertura del contenitore:

HAES-steril 10 g/100 ml deve essere utilizzato subito dopo l'apertura. La parte di soluzione non utilizzata deve essere scartata.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro incolore con chiusura in gomma alobutilica e ghiera in alluminio:

250 ml, 500 ml.

Sacche poliolefiniche (Freeflex)

1X250 ml; 20X250 ml;

1X500 ml; 15X500 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Non utilizzare oltre la data di scadenza.

Usare solo soluzioni limpide e contenitori intatti.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. TITOLARE A.I.C.

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GmbH - 61346 Bad Homburg (Germania)

Rappresentante in Italia:

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre 41, 37063 Isola della Scala - Verona

8. NUMERI A.I.C.

1 flacone 250 ml	032247037
1 flacone 500 ml	032247049
1 sacca FREEFLEX 250 ml	032247177
20 sacche FREEFLEX 250 ml	032247138
1 sacca FREEFLEX 500 ml	032247189
15 sacche FREEFLEX 500 ml	032247140
30 sacche FREEFLEX 250 ml	032247239
20 sacche FREEFLEX 500 ml	032247241

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 Maggio 1999/15 giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO