

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Controindicazioni

Non usare in caso di sepsi, compromissione renale o in pazienti critici.

Vedere paragrafo 4.3.

- ▼ 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

Volulyte 6% soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione per infusione contengono:

Poli (O-2-idrossietil) amido (<i>Ph.Eur.</i>)	60,00 g
- Sostituzione molare: 0,38-0,45	
- Peso molecolare medio = 130.000 Da (prodotto da amido di mais ceroso)	
Sodio acetato triidrato	4,63 g
Sodio cloruro	6,02 g
Potassio cloruro	0,30 g
Magnesio cloruro esaidrato	0,30 g

Elettroliti:

Na ⁺	137,0 mmol/l
K ⁺	4,0 mmol/l
Mg ⁺⁺	1,5 mmol/l
Cl ⁻	110,0 mmol/l
CH ₃ COO ⁻	34,0 mmol/l

Osmolarità teorica:	286,5 mosm/l
Acidità titolabile:	< 2,5 mmol NaOH/l
pH:	5,7 - 6,5

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida o leggermente opalescente, incolore o leggermente citrina.

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 (HydroxyEthylStarch, 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 anafilattica/anafilattoide possa essere rilevata il prima possibile.

La dose giornaliera e la velocità di infusione dipendono dalla perdita ematica del paziente, dalla necessità di mantenimento o di ripristino della emodinamica e dalla emodiluizione (effetto di diluizione).

La dose massima giornaliera è 30 ml/kg di Volulyte.

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.

Per le istruzioni d'uso fare riferimento al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sepsi
- ustioni
- danno renale o terapia renale sostitutiva
- emorragia cerebrale o intracranica
- pazienti critici (tipicamente ricoverati in unità di terapia intensiva)
- iperidratazione
- edema polmonare
- disidratazione
- grave 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 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).

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 funzione renale devono essere strettamente monitorati.

I prodotti contenenti HES sono controindicati nei pazienti con danno 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.

Va usata particolare attenzione nei pazienti con alterazioni degli elettroliti, come l'iperkaliemia, l'ipernatriemia, l'ipermagnesiemia e l'ipercloremia.

Nella alcalosi metabolica e in quelle situazioni cliniche nelle quali deve essere evitata l'alcalinizzazione, devono essere preferite soluzioni di tipo fisiologico come un prodotto simile contenente HES 130/0.4 in sodio cloruro 0,9% in luogo di soluzioni alcalinizzanti come Volulyte.

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

Ad oggi non si conoscono interazioni con altri farmaci o prodotti nutrizionali.

Va tenuta in considerazione la concomitante somministrazione di farmaci che possano causare ritenzione di potassio o di sodio.

Fare riferimento alla sezione 4.8 riguardo le concentrazioni di amilasi sierica, che possono aumentare durante la somministrazione di idrossietilamido ed interferire con la diagnosi di pancreatite.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di Volulyte sulla fertilità umana. A dosi terapeutiche umane gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti tossici per quanto riguarda la fertilità, tuttavia, alterazioni della fertilità sono state osservate alle dosi tossiche materne (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici di gravidanze esposte a Volulyte.

Sono disponibili dati limitati relativi a studi clinici sull'uso di una dose singola di HES 130/0.4 (6%) su donne in gravidanza sottoposte a taglio cesareo con anestesia spinale. Non è stata rilevata alcuna influenza negativa del HES 130/0.4 (6%) in soluzione di sodio cloruro 0,9% sulla sicurezza della paziente; non è stata rilevata alcuna influenza negativa nemmeno sul neonato (vedere il paragrafo 5.1).

Studi su animali con prodotti simili contenenti HES 130/0.4 in sodio cloruro 0,9% non segnalano condizioni di rischio di tossicità riproduttiva alle dosi terapeutiche umane (vedere paragrafo 5.3).

In gravidanza, Volulyte deve essere usato solo se i benefici potenziali giustificano il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se l'idrossietilamido venga escreto nel latte materno umano. L'escrezione di idrossietilamido nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione di continuare/sospendere l'allattamento al seno o di continuare/sospendere la terapia con Volulyte deve essere presa tenendo in conto il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con Volulyte per la madre.

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

Volulyte non ha influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati suddivisi in: *molto comuni* ($\geq 1/10$), *comuni* (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), *non comuni* (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), *rari* (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), *molto rari* ($< 1/10.000$), *non nota* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari (a alte dosi): Con la somministrazione di idrossietilamidi possono comparire disturbi della coagulazione, in relazione con la dose.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: I prodotti medicinali contenenti idrossietilamidi possono causare reazioni anafilattiche/anafilattoidi (ipersensibilità, moderata sintomatologia simil-influenzale, bradicardia, tachicardia, broncospasmo, edema polmonare non cardiaco). Nell'evenienza di una reazione di intolleranza, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e iniziati appropriati trattamenti medici di emergenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni (dose dipendenti): la somministrazione prolungata di idrossietilamidi ad alte dosi può causare prurito, che è un effetto indesiderato ben conosciuto degli idrossietilamidi. Il prurito può comparire diverse settimane dopo l'ultima infusione e persistere per mesi.

Esami diagnostici

Comuni (dose dipendenti): la concentrazione dell'amilasi sierica può aumentare durante la somministrazione di idrossietilamido e può interferire con la diagnosi di pancreatite. L'incremento dell'amilasi è dovuto alla formazione di un complesso enzima-substrato tra l'amilasi e l'idrossietilamido, soggetto ad eliminazione lenta e non deve essere considerato come diagnostico di pancreatite.

Comuni (dose dipendenti): ad alte dosi l'effetto di diluizione può portare a una corrispondente diluizione di alcuni componenti ematici come i fattori della coagulazione e altre proteine plasmatiche così come a una riduzione dell'ematocrito.

Patologie epatobiliari

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili): danno epatico.

Patologie renali e urinarie

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili): danno renale.

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Come per tutti i sostituti del volume plasmatico, un sovradosaggio può causare un sovraccarico del sistema circolatorio (ad es. edema polmonare). In questo caso l'infusione deve essere interrotta immediatamente e, se necessario, deve essere somministrato un diuretico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Volulyte è un colloide artificiale per la sostituzione del volume il cui effetto sulla espansione del volume intravascolare e sulla emodiluizione dipende dalla sostituzione molare da parte dei gruppi idrossietile (0.4), dal peso molecolare medio (130.000 Da), dalla concentrazione (6%) nonché dalla dose e dalla velocità di infusione. L'idrossietilamido (130/0.4) contenuto in Volulyte è prodotto dall'amido di mais ceroso e ha un tasso di sostituzione (rapporto C₂/C₆) di circa 8-12.

L'infusione di 500 ml di un prodotto simile contenente HES 130/0.4 (6%) in sodio cloruro soluzione 0,9% in 30 minuti, in volontari, produce un incremento di volume non espansivo, plateau-like, di circa il 100% del volume infuso, che si mantiene per circa 4 - 6 h.

Lo scambio isovolumetrico di sangue con HES 130/0.4 in sodio cloruro soluzione 0,9% mantiene il volume ematico per almeno 6 h.

Volulyte contiene come elettroliti sodio (Na⁺), potassio (K⁺), magnesio (Mg⁺⁺), cloro (Cl⁻) e acetato (CH₃COO⁻) in composizione isotonica. L'acetato è un anione metabolizzabile che viene ossidato in diversi organi e ha effetto alcalinizzante.

Volulyte contiene una quantità ridotta di cloro e quindi contrasta lo sviluppo di acidosi metabolica ipercloremica, specialmente quando vengono infuse grandi quantità o in pazienti a rischio di sviluppare acidosi metabolica.

In cardiocirurgia, sono stati rilevati livelli di cloro significativamente più bassi e i livelli di eccesso di basi sono stati rilevati meno negativi per Volulyte rispetto a HES 130/0.4 (6%) in sodio cloruro soluzione 0,9%.

Popolazione pediatrica:

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

Trattamento delle donne in gravidanza sottoposte a taglio cesareo

Sono disponibili dati limitati relativi a studi clinici sull'uso di una dose singola di HES 130/0.4 (6%) in soluzione di sodio cloruro 0,9% su donne in gravidanza sottoposte a taglio cesareo con anestesia spinale. La manifestazione dell'ipotensione era significativamente inferiore per HES 130/0.4 (6%) confrontata al controllo con i cristalloidi (36,6% vs. 55,3%). La valutazione globale dell'efficacia ha mostrato benefici significativi per HES 130/0.4 (6%) nella prevenzione dell'ipotensione e nella manifestazione di una grave ipotensione in confronto al controllo con i cristalloidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'idrossietilamido è complessa e dipende dal peso molecolare e ancor più dal grado di sostituzione molare e dal pattern di sostituzione (rapporto C₂/C₆). Quando viene somministrato per via endovenosa, le molecole più piccole della soglia renale (60.000-70.000 Da) vengono prontamente escrete nelle urine, mentre quelle più grandi vengono metabolizzate nel plasma dalla α -amilasi, prima che i prodotti di degradazione vengano escreti nelle urine.

Il peso molecolare medio *in vivo* di HES 130/0.4 nel plasma è 70.000 - 80.000 Da immediatamente dopo l'infusione e rimane al di sopra della soglia renale per tutto il periodo terapeutico.

Il volume di distribuzione è circa 5,9 litri. Entro 30 minuti dall'infusione, i livelli plasmatici di HES 130/0.4 (6%) arrivano al 75% della concentrazione massima. Dopo 6 ore i livelli plasmatici sono ridotti al 14%. Dopo una dose singola di 500 ml, i livelli plasmatici di idrossietilamido ritornano pressappoco ai livelli basali dopo 24 ore.

La clearance plasmatica è 31,4 ml/min dopo somministrazione di 500 ml di HES 130/0.4 (6%), con una AUC di 14,3 mg/ml x h, il che dimostra una farmacocinetica non lineare. Le emivite plasmatiche erano $t_{1/2\alpha} = 1,4$ h e $t_{1/2\beta} = 12,1$ h quando vengono somministrati 500 ml di HES 130/0.4 (6%) in singola dose.

Usando la stessa dose [500 ml] in soggetti con insufficienza renale di grado medio/severo stabilizzata, le AUC aumentano lievemente di un fattore 1,7 (95% limiti di confidenza 1,44 e 2,07) in soggetti con $Cl_{Cr} < 50$ ml/min rispetto a quelli > 50 ml/min. L'emivita finale e la concentrazione massima di HES non vengono alterati dall'insufficienza renale. Ad una $Cl_{Cr} \geq 30$ ml/min, il 59% del farmaco verrebbe ritrovato nelle urine, vs 51 % ad una Cl_{Cr} da 15 a 30 ml/min.

In volontari, non si è verificato alcun significativo accumulo del farmaco nel plasma anche dopo somministrazione giornaliera di 500 ml di una soluzione 10% di HES 130/0.4 per un periodo di 10 giorni. In un modello sperimentale nei ratti che usava dosi ripetute di 0,7 g/kg BW al giorno di HES 130/0.4 per 18 giorni, 52 giorni dopo l'ultima somministrazione l'accumulo tessutale rappresentava lo 0,6% della dose totale somministrata.

In un ulteriore studio di farmacocinetica 8 pazienti stabili con insufficienza renale in stadio finale (ESRD) hanno ricevuto una dose singola da 250 ml (15 g) di HES 130/0.4 (6%).

3,6 g (24%) della dose di HES venivano eliminati durante 2 ore di emodialisi (500 ml dializzati per minuto, filtro HD Highflux FX50, Fresenius Medical Care Germania). Dopo 24 ore la media della concentrazione plasmatica del HES era 0,7 mg/ml. Dopo 96 ore la media della concentrazione plasmatica del HES era 0,25 mg/ml. HES 130/0.4 al 6% è controindicato nei pazienti che ricevono il trattamento di dialisi (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subcronica

L'infusione endovenosa di 9 g di idrossietilamido contenuto in Volulyte/kg di peso corporeo/die in ratti e cani per tre mesi, non ha prodotto segni di tossicità eccetto quella risultante da un sovraccarico di lavoro del fegato e dei reni, dalla captazione e dal metabolismo dell'idrossietilamido nel sistema reticolo-endoteliale, nel parenchima epatico e altri tessuti, associati con lo stato non fisiologico degli animali durante il periodo di test.

La più bassa dose tossica è superiore a 9 g/kg di peso corporeo/die di idrossietilamido contenuto in Volulyte, che è almeno 5 volte più grande dei massimi livelli terapeutici nell'uomo.

Tossicità riproduttiva

Il tipo di idrossietilamido presente in Volulyte non ha avuto effetti teratogeni nei ratti o nei conigli. Sono stati osservati effetti embriofetali nei conigli alla dose di 5 g di HES 130/0.4 (50 mL di Vonten) per kg di peso corporeo/die. Nei ratti, l'iniezione in bolo di 5 g di HES 130/0.4 (50 mL di Vonten) per kg di peso corporeo durante la gravidanza o l'allattamento ha ridotto il peso corporeo dei neonati e indotto ritardi dello sviluppo. Comunque, nei ratti e nei conigli la embriofetotossicità si è osservata solo a dosi tossiche per la madre 2,8 volte superiori alla dose massima terapeutica umana. Segni di sovraccarico di fluidi sono stati osservati nelle madri.

In uno studio sulla fertilità nei ratti la dose tossica materna di 5 g di HES 130 / 0,4 per kg di peso corporeo somministrata in bolo ha causato al massimo una leggera diminuzione del numero di corpi lutei e dei siti di impianto, causando di conseguenza una leggera diminuzione del numero di feti. Questa dose è 2,8 volte maggiore della dose massima terapeutica umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto non deve essere mescolato con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

a) Periodo di validità del prodotto come confezionato per la vendita:

Flacone di vetro: 4 anni
Sacca in Freeflex: 3 anni

KabiPac: 3 anni

b) Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore:

Il prodotto deve essere usato subito dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo farmaco non richiede precauzioni particolari per la conservazione.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro trasparente tipo II con chiusura di gomma alobutilica e tappo di alluminio
1 x 250 ml, 10 x 250 ml; 1 x 500 ml, 10 x 500 ml

Sacca in poliolefine (Freeflex)

Con involucro 1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml,
35 x 250 ml, 40 x 250 ml
1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml

Flaconi in polietilene: 1, 10, 20, 30 x 250 ml
1, 10, 20 x 500 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo.

Da usare subito dopo l'apertura del flacone o della sacca.

La soluzione non utilizzata deve essere gettata.

Usare solo soluzioni limpide, prive di particelle in sospensione ed in contenitori non danneggiati.

Rimuovere l'involucro dalla sacca in Freeflex prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre n. 41

37063 Isola della Scala (Verona)

Italia

8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 038473017 - 1 flacone vetro 250 ml

A.I.C. n. 038473029 - 10 flaconi vetro 250 ml

A.I.C. n. 038473056 - 1 sacca freeflex 250 ml

A.I.C. n. 038473068 - 20 sacche freeflex 250ml

A.I.C. n. 038473070 - 30 sacche freeflex 250 ml

A.I.C. n. 038473082 - 35 sacche freeflex 250ml

A.I.C. n. 038473094 - 40 sacche freeflex 250 ml

A.I.C. n. 038473031 - 1 flacone vetro 500 ml

A.I.C. n. 038473043 - 10 flaconi vetro 500 ml

A.I.C. n. 038473106 - 1 sacca freeflex 500 ml

A.I.C. n. 038473118 - 15 sacche freeflex 500 ml

A.I.C. n. 038473120 - 20 sacche freeflex 500 ml

A.I.C. n. 038473132 - 1 flacone PE (KABIPAC) 250 ml

A.I.C. n. 038473144 - 10 flaconi PE (KABIPAC) 250 ml

A.I.C. n. 038473157 - 20 flaconi PE (KABIPAC) 250 ml

A.I.C. n. 038473169 - 30 flaconi PE (KABIPAC) 250 ml

A.I.C. n. 038473171 - 1 flacone PE (KABIPAC) 500 ml

A.I.C. n. 038473183 - 10 flaconi PE (KABIPAC) 500 ml

A.I.C. n. 038473195 - 20 flaconi PE (KABIPAC) 500 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

4 Marzo 2009/22 Novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2018

Agenzia Italiana del Farmaco