

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

VONTEN 10% soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione per infusione contengono:

Poli (O-2 idrossietil) amido (*Ph.Eur.*) g 100

- Sostituzione molare: 0,38-0,45

- Peso molecolare medio = 130,000 Da

(Prodotto da amido di mais ceroso)

Sodio cloruro g 9

Elettroliti:

Na⁺ 154 mmol/l

Cl⁻ 154 mmol/l

Osmolarità teorica 308 mosm/l

Acidità titolabile < 1,0 mmol NaOH/l

pH 4,0 - 5,5

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara o leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla.

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 uso endovenoso come infusione.

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 anafilattoide/anafilattica possa essere rilevata il prima possibile.

Nel caso di reazione anafilattica/anafilattoide (vedere paragrafo 4.8) l'infusione deve essere sospesa immediatamente e iniziato il trattamento medico di emergenza idoneo.

La dose giornaliera e la velocità di infusione dipendono dalla perdita ematica del paziente, dalla necessità di mantenere o ricostituire l'emodinamica e dalla emodiluzione (effetto diluizione).

La dose massima giornaliera per Vonten è 18 ml/kg.

Per quanto riguarda il dosaggio si deve considerare che l'effetto del volume intravasale è più grande di quello del volume infuso.

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
- danno renale o terapia renale sostitutiva
- emorragia cerebrale o intracranica
- pazienti critici (tipicamente ricoverati in unità di terapia intensiva)
- iperidratazione
- edema polmonare
- disidratazione
- grave ipernatriemia o grave ipercloremia
- funzionalità epatica gravemente compromessa
- insufficienza cardiaca congestizia
- coagulopatia grave
- pazienti sottoposti a trapianto d'organo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa del rischio di reazioni allergiche (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 dati consistenti 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.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Vedere paragrafo 4.8 per quanto riguarda la concentrazione di amilasi sierica che può aumentare durante la somministrazione di amido idrossietilico e che può interferire con la diagnosi di pancreatite.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di Vonten 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 si sono osservate alle dosi tossiche materne (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non sono attualmente disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte all'uso di VONTEN.

Tuttavia gli studi negli animali con VONTEN non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda il rischio di tossicità riproduttiva alle dosi terapeutiche umane (vedere paragrafo 5.3). Non è stata osservata evidenza di teratogenicità.

VONTEN deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se l'amido idrossietilico è escreto nel latte umano durante l'allattamento al seno materno.

L'escrezione di amido idrossietilico nel latte non è stata studiata negli animali.

La decisione di continuare o interrompere l'allattamento o di continuare o interrompere la terapia con VONTEN deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con VONTEN per la madre.

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

VONTEN non influisce sulla capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati vengono definiti nel seguente modo: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari (ad alte dosi): con la somministrazione di amido idrossietilico possono comparire disturbi della coagulazione oltre a effetti di diluizione, a seconda della dose.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: i medicinali contenenti amido idrossietilico possono indurre reazioni anafilattiche/anafilattoidi (ipersensibilità, lievi sintomi simil-influenzali, bradicardia, tachicardia, broncospasmo, edema polmonare non cardiaco).

Pertanto, i pazienti che ricevono infusioni di amido devono essere tenuti sotto stretta osservazione per tali reazioni, l'infusione deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, va iniziato un appropriato trattamento medico di emergenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni (dipendenti dalla dose): la somministrazione prolungata di alti dosaggi di amido idrossietilico causa prurito che è un effetto indesiderato noto dell'amido idrossietilico.

Esami diagnostici

Comuni (dipendenti dalla dose): la concentrazione sierica dell'amilasi può aumentare durante la somministrazione di amido idrossietilico e può interferire con la diagnosi di pancreatite.

L'amilasi elevata è causata dalla formazione di un complesso enzima-substrato di amilasi e amido idrossietilico soggetto a lenta eliminazione e non deve essere considerato diagnostico di pancreatite.

Comuni (dipendenti dalla dose): ad alti dosaggi gli effetti di diluizione possono portare ad una corrispondente diluizione di componenti ematici quali i fattori della coagulazione ed altre proteine plasmatiche e ad una diminuzione dell'ematocrito.

Patologie renali e urinarie

Danno renale: non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

Patologie epatobiliari

Danno epatico: non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

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 di volume plasmatico, un sovradosaggio può portare ad un sovraccarico del sistema circolatorio (ad es. edema polmonare). In questo caso l'infusione deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, deve essere somministrato un diuretico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Succedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche. Codice ATC: B05AA07

VONTEN è un colloide artificiale per la sostituzione di volume, il cui effetto sulla espansione del volume intravascolare e la emodiluizione dipende dalla sostituzione molare con gruppi idrossietilici (0,4), dal peso molecolare medio (130.000 Da), dalla concentrazione (10%) così come dalla dose e velocità di infusione.

L'idrossietilamido (130/0,4) contenuto in VONTEN è prodotto dall'amido di mais ceroso ed ha un grado di sostituzione (rapporto C_2/C_6) di circa 8-12.

VONTEN è iperoncotico ovvero l'aumento nel volume plasmatico intravascolare supera il volume della soluzione infusa.

In volontari, l'infusione di 500 ml di VONTEN in 30 minuti ha portato ad un aumento relativo di volume plasmatico dei soggetti del 20% e ad un aumento del volume plasmatico dei soggetti del 32%. L'effetto del volume ipervolemico è mantenuto per circa 5 o 6 ore.

Lo scambio isovolemico di sangue con Voluven 6% mantiene il volume ematico per almeno 6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'amido idrossietilico è complessa e dipende dal peso molecolare e soprattutto dal grado di sostituzione molare e dal rapporto di sostituzione (C_2/C_6).

Quando viene somministrato per via endovenosa, le molecole più piccole della soglia renale (60.000 - 70.000 Da) sono escrete velocemente con le urine, mentre quelle di dimensioni maggiori sono metabolizzate dalla α -amilasi plasmatica, prima che i prodotti di degradazione siano escreti per via renale.

Il peso molecolare medio *in vivo* di VONTEN è di circa 65.000 Da, rilevato 1,5 ore dopo l'infusione, e rimane al di sopra della soglia renale per tutta la durata della terapia.

Il volume di distribuzione è di circa 5,9 litri. Entro 30 minuti dall'infusione il livello plasmatico di VONTEN è ancora l'81% della concentrazione massima. Dopo 6 ore il livello plasmatico scende al 16%. A seguito di una dose singola di 500 ml di amido idrossietilico, i livelli plasmatici ritornano all'incirca al valore basale dopo 24 ore.

A seguito della somministrazione di 500 ml di VONTEN, la clearance plasmatica è di 26,0 ml/min, con una AUC di 28,8 mg/ml/h che dimostra una farmacocinetica non lineare. Le emivite plasmatiche sono di $t_{1/2\alpha} = 1,54$ h e $t_{1/2\beta} = 12,8$ h, quando 500 ml sono infusi in unica somministrazione.

Usando la stessa dose [500 ml] di una soluzione al 6% in soggetti con compromissione renale da mediamente stabile a grave, la AUC era aumentata moderatamente di un fattore pari a 1,7 (95% limiti di confidenza 1,44 e 2,07) in soggetti con $Cl_{Cr} < 50$ ml/min. confrontati con soggetti con $Cl_{Cr} > 50$ ml/min. L'emivita terminale e la massima concentrazione di HES non sono influenzati dalla compromissione renale. Con una $Cl_{Cr} \geq 30$ ml/min, il 59% principio attivo HES 130/0,4 può essere ritrovato nelle urine, contro il 51% in caso di una Cl_{Cr} compresa fra i 15 e i 30 ml/min.

Nessun accumulo plasmatico significativo si verifica dopo una somministrazione giornaliera, in volontari, di 500 ml di una soluzione di VONTEN al 10% contenente amido idrossietilico 130/0,4 per un periodo di 10 giorni. In un modello sperimentale, eseguito nel ratto usando dosi ripetute di 0,7 g/kg di peso corporeo/die di HES 130/0,4 per 18 giorni, 52 giorni dopo l'ultima somministrazione l'accumulo tissutale era pari allo 0,6% della dose totale somministrata.

Non sono disponibili dati sull'uso di VONTEN in dialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subcronica

L'infusione endovenosa di 90 ml/kg di peso corporeo/die di VONTEN nel ratto e nel cane per tre mesi non ha prodotto segni di tossicità a parte quella legata ad un maggior carico di lavoro del rene e del fegato, captazione e metabolismo di amido idrossietilico da parte del sistema reticolo-endoteliale, del parenchima epatico e di altri tessuti associati alla condizione non fisiologica degli animali durante il periodo dello studio.

La più bassa dose tossica di amido idrossietilico presente in VONTEN è di circa 9 g/kg di peso corporeo/die, valore che risulta almeno 5 volte superiore alla dose terapeutica massima umana.

Tossicità riproduttiva

VONTEN non ha proprietà teratogene nel ratto e nel coniglio. Effetti embrioletali sono stati osservati nei conigli alla dose di 5 g di HES 130/0.4 (50 ml di Vonten / per kg di peso corporeo/die). Nel ratto un'iniezione in bolo di 5 g di HES 130/0.4 (50mL di Vonten) per kg di peso corporeo durante la gravidanza e l'allattamento ha ridotto il peso corporeo dei nati e ha indotto ritardo di sviluppo. Comunque, nei ratti e nei conigli la embrio-fetotossicità si è osservata solo a dosi tossiche per la madre 2,8 volte superiori alla dose massima terapeutica umana. Segni di sovraccarico idrico 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

La miscelazione con altri medicinali deve essere evitata.

Se, in casi eccezionali, è richiesta una miscelazione con altri medicinali, deve essere prestata attenzione alla compatibilità (intorbidamento o precipitazione), all'igiene dell'iniezione ed alla buona miscelazione.

6.3 Periodo di validità

a) Validità in confezione originale per la vendita

sacche freeflex: 3 anni

flaconi polietilene (KabiPac in LDPE): 3 anni

b) Validità dopo la prima apertura del contenitore

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Sacche in plastica poliolefinica (freeflex) con sovrasacca: 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

Flaconi in polietilene (KabiPac in LDPE): 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo.

Da usare immediatamente dopo l'apertura della sacca o del flacone.
Non usare VONTEN dopo la data di scadenza. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

Usare solo soluzioni prive di particelle e contenitori non danneggiati.

Togliere l'involucro esterno dalla sacca di poliolefine (**freeflex**) prima dell'uso.

Tenere lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala (VR)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 040747014	1 SACCA DA 500 ML
AIC: 040747026	10 SACCHE DA 500 ML
AIC: 040747038	20 SACCHE DA 500 ML
AIC: 040747040	1 FLACONE IN PE DA 500 ML
AIC: 040747053	10 FLACONI IN PE DA 500 ML
AIC: 040747065	20 FLACONI IN PE DA 500 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 gennaio 2012/22 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2018