

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flexbumin 200 g/l soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flexbumin è una soluzione contenente 200 g/l (20%) di proteina totale di cui almeno il 95% è albumina umana.

Una sacca da 100 ml contiene 20 g di albumina umana.

Una sacca da 50 ml contiene 10 g di albumina umana.

La soluzione è ipertonica.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio 130 – 160 mmol/l.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Un liquido trasparente, leggermente viscoso; quasi incolore, di colore giallo, ambra o verde.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ripristino e mantenimento del volume del sangue in circolo laddove sia stato dimostrato un deficit di volume e sia indicato l'uso di un colloide.

La scelta dell'albumina piuttosto che di un colloide artificiale dipenderà dalla situazione clinica del singolo paziente, sulla base di raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La concentrazione del preparato a base di albumina, la dose e la velocità di infusione devono essere regolate in base alle esigenze di ogni singolo paziente.

#### Posologia

La dose necessaria dipende dal peso del paziente, dalla gravità del trauma o della malattia e dalla perdita persistente di liquidi e di proteine. Al fine di determinare la dose necessaria occorre attuare misure di adeguatezza del volume in circolo piuttosto che dei livelli di albumina nel plasma.

Nel caso in cui sia necessario somministrare albumina umana, occorre effettuare un regolare monitoraggio della prestazione emodinamica; ciò può includere il controllo di:

- pressione arteriosa e frequenza cardiaca
- pressione venosa centrale

- pressione di incuneamento dell'arteria polmonare (pressione PCW)
- produzione di urina
- concentrazione elettrolitica
- ematocrito/emoglobina
- segni clinici di insufficienza cardiaca/respiratoria (es. dispnea)
- segni clinici dell'aumento della pressione intracranica (es. cefalea)

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'uso della soluzione di albumina (umana) nei pazienti pediatrici non sono state stabilite in studi clinici sponsorizzati dall'azienda.

I dati disponibili sull'uso di Flexbumin nei bambini sono limitati, pertanto non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia. In generale, il prodotto deve essere somministrato a questi individui solo se i benefici superano chiaramente i rischi potenziali.

#### Modo di somministrazione

Flexbumin può essere somministrato direttamente per via endovenosa, oppure può essere diluito in una soluzione isotonica (es. glucosio al 5% o sodio cloruro allo 0,9%). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La velocità di infusione deve essere regolata in base alle singole circostanze e all'indicazione d'uso. Nella plasmateresi la velocità di infusione deve essere regolata sulla velocità di prelievo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità verso i preparati a base di albumina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di sospetta reazione allergica o anafilattica è necessario interrompere immediatamente l'infusione. In caso di shock è necessario far ricorso al trattamento medico standard dello shock.

L'albumina deve essere utilizzata con cautela in condizioni nelle quali l'ipervolemia e le sue conseguenze o l'emodiluizione possono rappresentare un particolare rischio per il paziente. Esempi di tali condizioni sono:

- Insufficienza cardiaca scompensata
- Ipertensione
- Varici esofagee
- Edema polmonare
- Diatesi emorragica
- Anemia grave
- Anuria renale e post-renale

L'effetto colloidale-osmotico dell'albumina umana 200 g/l o 250 g/l è all'incirca quattro volte quello del plasma. Pertanto, in caso di somministrazione di albumina concentrata, è necessario assicurare un'adeguata idratazione del paziente. I pazienti devono essere accuratamente monitorati al fine di evitare un sovraccarico circolatorio e un'iperidratazione.

Le soluzioni di albumina umana 200 g/l – 250 g/l contengono quantità relativamente basse di elettroliti in confronto alle soluzioni di albumina umana 40 – 50 g/l. In caso di somministrazione di albumina, è necessario monitorare lo stato elettrolitico del paziente (vedere paragrafo 4.2 Posologia) e intraprendere le azioni necessarie per ripristinare o mantenere l'equilibrio elettrolitico.

## **Flexbumin 200 g/l contiene sodio**

Sacca da 50 ml:

Questo medicinale contiene 149,5-184 mg di sodio per sacca, equivalenti al 7,5-9,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Sacca da 100 ml:

Questo medicinale contiene 299-368 mg di sodio per sacca, equivalenti al 15-18,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Le soluzioni a base di albumina non devono essere diluite con acqua per preparazioni iniettabili perché ciò può causare emolisi nei riceventi.

Nel caso in cui sia necessario reintegrare volumi relativamente elevati, è necessario controllare i parametri della coagulazione e dell'ematocrito. Occorre porre la necessaria attenzione per assicurare un adeguato reintegro degli altri componenti ematici (fattori della coagulazione, elettroliti, piastrine ed eritrociti).

Se la dose e la velocità di infusione non sono adattati alla situazione circolatoria del paziente può insorgere ipervolemia. Ai primi segni clinici di sovraccarico cardiovascolare (cefalea, dispnea, congestione della vena giugulare), o di aumento della pressione del sangue, di rialzo della pressione venosa centrale e di edema polmonare, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

Le misure standard per prevenire infezioni dovute all'uso di prodotti medicinali a base di sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening di singole donazioni e dei pool di plasma per la ricerca di specifici marker infettivi e l'inclusione di fasi produttive efficaci per l'inattivazione/rimozione virale. Ciononostante, con la somministrazione di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma di origine umana, non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per i virus sconosciuti o emergenti e altri patogeni.

Non sono stati segnalati casi di trasmissione virale con albumina preparata secondo le specifiche della Farmacopea Europea in base a processi consolidati.

Ogni volta che Flexbumin viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di annotare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere un collegamento fra il paziente e il lotto del prodotto.

### Popolazione pediatrica:

Sono disponibili dati limitati sull'uso di Flexbumin nei bambini. Le avvertenze e le precauzioni d'uso generali si applicano anche alla popolazione pediatrica.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione di Flexbumin con altri prodotti medicinali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

La sicurezza di Flexbumin per l'uso in gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati. Tuttavia, l'esperienza clinica con albumina suggerisce che non si prevedono effetti dannosi nel corso della gravidanza, né sul feto e sul neonato.

### Allattamento

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Flexbumin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Gli effetti dell'albumina umana sulla fertilità non sono stati studiati.

Non sono stati effettuati studi riproduttivi su animali con Flexbumin.

Gli studi sperimentali su modelli animali sono insufficienti per la valutazione della sicurezza del prodotto relativamente alla riproduzione, allo sviluppo embrionale o del feto, al decorso della gestazione e allo sviluppo peri- e post-natale.

Tuttavia, l'albumina umana è un normale costituente del sangue umano.

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

Flexbumin non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In rari casi, con la somministrazione di soluzioni a base di albumina umana si verificano reazioni lievi quali rossore, orticaria, febbre e nausea. Generalmente tali reazioni scompaiono rapidamente quando si riduce la velocità di infusione o si interrompe l'infusione. Molto raramente possono verificarsi reazioni severe, come lo shock. In questi casi, l'infusione deve essere interrotta e deve essere iniziato un trattamento appropriato.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata valutata usando i seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					shock anafilattico
<b>Patologie gastrointestinali</b>				nausea	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				rossore, eruzione cutanea	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				febbre	

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati i seguenti eventi avversi. Questi eventi sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA ed inoltre secondo i Preferred Term in ordine di gravità.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni anafilattiche, ipersensibilità/reazioni allergiche

Patologie del sistema nervoso: cefalea, disgeusia

Patologie cardiache: infarto del miocardio, fibrillazione atriale, tachicardia

Patologie vascolari: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: edema polmonare, dispnea

Patologie gastrointestinali: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, prurito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: brividi

Non sono disponibili dati su reazioni avverse provenienti da studi clinici condotti con Flexbumin.

Per informazioni sulla sicurezza nei confronti degli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici relativi alla popolazione pediatrica.

### 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Possono verificarsi casi di ipervolemia qualora la dose e la velocità di infusione siano troppo elevate. Alla comparsa dei primi segni clinici di sovraccarico cardiovascolare (cefalea, dispnea, congestione della vena giugulare) o di aumento della pressione del sangue, di rialzo della pressione venosa centrale e di edema polmonare, è necessario interrompere immediatamente l'infusione e monitorare accuratamente i parametri emodinamici del paziente.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: succedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche, codice ATC: B05AA01.

L'albumina umana rappresenta quantitativamente oltre la metà delle proteine totali nel plasma e circa il 10% dell'attività della sintesi proteica del fegato.

Dati fisico-chimici: l'albumina umana 200 g/l o 250 g/l ha un effetto iperoncotico corrispondente.

Le funzioni fisiologiche più importanti dell'albumina sono determinate dal suo contributo alla pressione oncotica del sangue ed alla sua funzione di trasporto. L'albumina stabilizza il volume di sangue in circolo e trasporta ormoni, enzimi, prodotti medicinali e tossine.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici sulle proprietà farmacodinamiche nella popolazione pediatrica.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In condizioni normali la riserva di albumina scambiabile totale è di 4 – 5 g/kg di peso corporeo, di cui il 40-45% è presente a livello intravascolare ed il 55-60% nello spazio extravascolare. Un aumento della permeabilità capillare causa l'alterazione della cinetica dell'albumina ed un'anormale distribuzione può verificarsi ad esempio in caso di gravi ustioni o di shock settico.

In condizioni normali l'emivita media dell'albumina è di circa 19 giorni. L'equilibrio fra la sintesi e il metabolismo viene in genere raggiunto con meccanismo di regolazione a feedback. L'eliminazione è perlopiù intracellulare ed è dovuta alle proteasi dei lisosomi.

Nei soggetti sani, meno del 10% dell'albumina infusa lascia il compartimento intravascolare nelle prime due ore dopo l'infusione. L'effetto sul volume plasmatico varia in maniera considerevole da individuo a individuo. In alcuni pazienti il volume plasmatico può rimanere aumentato per qualche ora. Tuttavia, nei

pazienti con patologie critiche, l'albumina può uscire dallo spazio vascolare in quantità elevate ad una velocità imprevedibile.

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici sulle proprietà farmacocinetiche nella popolazione pediatrica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'albumina umana è un normale costituente del plasma umano e agisce come l'albumina fisiologica.

Negli animali il test di tossicità dopo somministrazione di dose singola ha una scarsa rilevanza e non permette di valutare le dosi tossiche o letali o un rapporto dose-effetto.

Non è possibile effettuare il test di tossicità dopo somministrazione di dosi ripetute a causa dello sviluppo di anticorpi verso le proteine eterologhe in modelli animali.

Ad oggi l'albumina umana non risulta associata a tossicità embrio-fetale, né a potenziale oncogeno o mutageno.

Non sono stati osservati segni di tossicità acuta in modelli animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro	4,3 g/l
Sodio caprilato	2,7 g/l
Sodio acetiltriptofanato	4,3 g/l
Acqua per preparazioni iniettabili	

Quantità totale di ioni sodio 130 – 160 mmol/l

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali (ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6), con sangue intero o globuli rossi impaccati.

Inoltre, l'albumina umana non deve essere miscelata con proteine idrolizzate (per esempio in nutrizione parenterale) o soluzioni contenenti alcool in quanto queste combinazioni possono causare la precipitazione delle proteine.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere la sacca nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

50 o 100 ml di soluzione in sacca di polietilene, munita di porta di accesso per infusione (in polietilene)

Confezioni: 24 x 50 ml (2 cartoni da 12 sacche ciascuno o 24 cartoni da 1 sacca ciascuno)

12 x 100 ml (2 cartoni da 6 sacche ciascuno o 12 cartoni da 1 sacca ciascuno)

1 x 50 ml (1 cartone da 1 sacca singola)  
1 x 100 ml (1 cartone da 1 sacca singola)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione può essere somministrata direttamente per via endovenosa, usando un set di infusione monouso sterile e privo di pirogeni. Prima di inserire il set di infusione nel cappuccio, questo deve essere disinfettato con un antisettico appropriato. Appena il set di infusione è collegato alla sacca, il contenuto deve essere infuso immediatamente.

La soluzione può anche essere diluita in una soluzione isotonica (glucosio al 5% o sodio cloruro allo 0,9%).

Le soluzioni di albumina non devono essere diluite con acqua per preparazioni iniettabili perché potrebbero causare emolisi nei riceventi.

In caso di somministrazione di quantità elevate, il prodotto deve essere riscaldato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

Non usare la sacca se la protezione del puntale è danneggiata, staccata o mancante.  
Usare solo se i sigilli della sacca sono integri. Eliminare in caso di perdite.

Non usare soluzioni torbide o con depositi, in quanto ciò potrebbe indicare che la proteina è instabile o che la soluzione è stata contaminata.

Dopo l'apertura del contenitore, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

038109017 - "200 g/l Soluzione Per Infusione" 24 Sacche da 50 ml  
038109031 - "200 g/l Soluzione Per Infusione" 12 Sacche da 100 ml  
038109056 - "200g/l Soluzione Per Infusione" 1 Sacca da 50 ml  
038109068 - "200g/l Soluzione Per Infusione" 1 Sacca da 100 ml

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

Data della prima autorizzazione: 11 Marzo 2008

Data del rinnovo più recente: 26 Luglio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flexbumin 250 g/l soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flexbumin è una soluzione contenente 250 g/l (25%) di proteina totale di cui almeno il 95% è albumina umana.

Una sacca da 100 ml contiene 25 g di albumina umana.

Una sacca da 50 ml contiene 12,5 g di albumina umana.

La soluzione è iperoncotica.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio 130 – 160 mmol/l.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Un liquido trasparente, leggermente viscoso; quasi incolore, di colore giallo, ambra o verde.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ripristino e mantenimento del volume del sangue in circolo laddove sia stato dimostrato un deficit di volume e sia indicato l'uso di un colloide.

La scelta dell'albumina piuttosto che di un colloide artificiale dipenderà dalla situazione clinica del singolo paziente, sulla base di raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La concentrazione del preparato a base di albumina, la dose e la velocità di infusione devono essere regolate in base alle esigenze di ogni singolo paziente.

#### Posologia

La dose necessaria dipende dal peso del paziente, dalla gravità del trauma o della malattia e dalla perdita persistente di liquidi e di proteine. Al fine di determinare la dose necessaria occorre attuare misure di adeguatezza del volume in circolo piuttosto che dei livelli di albumina nel plasma.

Nel caso in cui sia necessario somministrare albumina umana, occorre effettuare un regolare monitoraggio della prestazione emodinamica; ciò può includere il controllo di:



- pressione arteriosa e frequenza cardiaca
  - pressione venosa centrale
  - pressione di incuneamento dell'arteria polmonare (pressione PCW)
  - produzione di urina
  - concentrazione elettrolitica
  - ematocrito/emoglobina
  - segni clinici di insufficienza cardiaca/respiratoria (es. dispnea)
  - segni clinici dell'aumento della pressione intracranica (es. cefalea)

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'uso della soluzione di albumina (umana) nei pazienti pediatrici non sono state stabilite in studi clinici sponsorizzati dall'azienda.

I dati disponibili sull'uso di Flexbumin nei bambini sono limitati, pertanto non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia. In generale, il prodotto deve essere somministrato a questi individui solo se i benefici superano chiaramente i rischi potenziali.

#### Modo di somministrazione

Flexbumin può essere somministrato direttamente per via endovenosa, oppure può essere diluito in una soluzione isotonica (es. glucosio al 5% o sodio cloruro allo 0,9%). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La velocità di infusione deve essere regolata in base alle singole circostanze e all'indicazione d'uso. Nella plasmaferesi la velocità di infusione deve essere regolata sulla velocità di prelievo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità verso i preparati a base di albumina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di sospetta reazione allergica o anafilattica è necessario interrompere immediatamente l'infusione. In caso di shock è necessario far ricorso al trattamento medico standard dello shock.

L'albumina deve essere utilizzata con cautela in condizioni nelle quali l'ipervolemia e le sue conseguenze o l'emodiluizione possono rappresentare un particolare rischio per il paziente. Esempi di tali condizioni sono:

- Insufficienza cardiaca scompensata
- Ipertensione
- Varici esofagee
- Edema polmonare
- Diatesi emorragica
- Anemia grave
- Anuria renale e post-renale

L'effetto colloidale-osmotico dell'albumina umana 200 g/l o 250 g/l è all'incirca quattro volte quello del plasma. Pertanto, in caso di somministrazione di albumina concentrata, è necessario assicurare un'adeguata idratazione del paziente. I pazienti devono essere accuratamente monitorati al fine di evitare un sovraccarico circolatorio e un'iperidratazione.

Le soluzioni di albumina umana 200 g/l – 250 g/l contengono quantità relativamente basse di elettroliti in confronto alle soluzioni di albumina umana 40 – 50 g/l. In caso di somministrazione di albumina, è necessario monitorare lo stato elettrolitico del paziente (vedere paragrafo 4.2 Posologia) e intraprendere le azioni necessarie per ripristinare o mantenere l'equilibrio elettrolitico.

## **Flexbumin 250 g/l contiene sodio**

### Sacca da 50 ml:

Questo medicinale contiene 149,5-184 mg di sodio per sacca, equivalenti al 7,5-9,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

### Sacca da 100 ml:

Questo medicinale contiene 299-368 mg di sodio per sacca, equivalenti al 15-18,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Le soluzioni a base di albumina non devono essere diluite con acqua per preparazioni iniettabili perché ciò può causare emolisi nei riceventi.

Nel caso in cui sia necessario reintegrare volumi relativamente elevati, è necessario controllare i parametri della coagulazione e dell'ematocrito. Occorre porre la necessaria attenzione per assicurare un adeguato reintegro degli altri componenti ematici (fattori della coagulazione, elettroliti, piastrine ed eritrociti).

Se la dose e la velocità di infusione non sono adattati alla situazione circolatoria del paziente può insorgere ipervolemia. Ai primi segni clinici di sovraccarico cardiovascolare (cefalea, dispnea, congestione della vena giugulare), o di aumento della pressione del sangue, di rialzo della pressione venosa centrale e di edema polmonare, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

Le misure standard per prevenire infezioni dovute all'uso di prodotti medicinali a base di sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening di singole donazioni e dei pool di plasma per la ricerca di specifici marker infettivi e l'inclusione di fasi produttive efficaci per l'inattivazione/rimozione virale. Ciononostante, con la somministrazione di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma di origine umana, non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per i virus sconosciuti o emergenti e altri patogeni.

Non sono stati segnalati casi di trasmissione virale con albumina preparata secondo le specifiche della Farmacopea Europea in base a processi consolidati.

Ogni volta che Flexbumin viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di annotare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere un collegamento fra il paziente e il lotto del prodotto.

### Popolazione pediatrica:

Sono disponibili dati limitati sull'uso di Flexbumin nei bambini. Le avvertenze e le precauzioni d'uso generali si applicano anche alla popolazione pediatrica.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione di Flexbumin con altri prodotti medicinali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

La sicurezza di Flexbumin per l'uso in gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati. Tuttavia, l'esperienza clinica con albumina suggerisce che non si prevedono effetti dannosi nel corso della gravidanza, né sul feto e sul neonato.

### Allattamento

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Flexbumin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli effetti dell'albumina umana sulla fertilità non sono stati studiati.

Non sono stati effettuati studi riproduttivi su animali con Flexbumin.

Gli studi sperimentali su modelli animali sono insufficienti per la valutazione della sicurezza del prodotto relativamente alla riproduzione, allo sviluppo embrionale o del feto, al decorso della gestazione e allo sviluppo peri- e post-natale.

Tuttavia l'albumina umana è un normale costituente del sangue umano.

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

Flexbumin non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.9 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In rari casi, con la somministrazione di soluzioni a base di albumina umana si verificano reazioni lievi quali rossore, orticaria, febbre e nausea. Generalmente tali reazioni scompaiono rapidamente quando si riduce la velocità di infusione o si interrompe l'infusione. Molto raramente possono verificarsi reazioni severe, come lo shock. In questi casi, l'infusione deve essere interrotta e deve essere iniziato un trattamento appropriato.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata valutata usando i seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					shock anafilattico
<b>Patologie gastrointestinali</b>				nausea	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				rossore, eruzione cutanea	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				febbre	

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati i seguenti eventi avversi. Questi eventi sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA ed inoltre secondo i Preferred Term in ordine di gravità.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni anafilattiche, ipersensibilità/reazioni allergiche

Patologie del sistema nervoso: cefalea, disgeusia

Patologie cardiache: infarto del miocardio, fibrillazione atriale, tachicardia

Patologie vascolari: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: edema polmonare, dispnea

Patologie gastrointestinali: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, prurito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: brividi

Non sono disponibili dati su reazioni avverse provenienti da studi clinici condotti con Flexbumin.

Per informazioni sulla sicurezza nei confronti degli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici relativi alla popolazione pediatrica.

### 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Possono verificarsi casi di ipervolemia qualora la dose e la velocità di infusione siano troppo elevate. Alla comparsa dei primi segni clinici di sovraccarico cardiovascolare (cefalea, dispnea, congestione della vena giugulare) o di aumento della pressione del sangue, di rialzo della pressione venosa centrale e di edema polmonare, è necessario interrompere immediatamente l'infusione e monitorare accuratamente i parametri emodinamici del paziente.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: succedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche, codice ATC: B05AA01.

L'albumina umana rappresenta quantitativamente oltre la metà delle proteine totali nel plasma e circa il 10% dell'attività della sintesi proteica del fegato.

Dati fisico-chimici: l'albumina umana 200 g/l o 250 g/l ha un effetto iperoncotico corrispondente.

Le funzioni fisiologiche più importanti dell'albumina sono determinate dal suo contributo alla pressione oncotica del sangue ed alla sua funzione di trasporto. L'albumina stabilizza il volume di sangue in circolo e trasporta ormoni, enzimi, prodotti medicinali e tossine.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici sulle proprietà farmacodinamiche nella popolazione pediatrica.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In condizioni normali la riserva di albumina scambiabile totale è di 4 – 5 g/kg di peso corporeo, di cui il 40-45% è presente a livello intravascolare ed il 55-60% nello spazio extravascolare. Un aumento della permeabilità capillare causa l'alterazione della cinetica dell'albumina ed un'anormale distribuzione può verificarsi ad esempio in caso di gravi ustioni o di shock settico.

In condizioni normali l'emivita media dell'albumina è di circa 19 giorni. L'equilibrio fra la sintesi e il metabolismo viene in genere raggiunto con meccanismo di regolazione a feedback. L'eliminazione è perlopiù intracellulare ed è dovuta alle proteasi dei lisosomi.

Nei soggetti sani, meno del 10% dell'albumina infusa lascia il compartimento intravascolare nelle prime due ore dopo l'infusione. L'effetto sul volume plasmatico varia in maniera considerevole da individuo a individuo. In alcuni pazienti il volume plasmatico può rimanere aumentato per qualche ora. Tuttavia, nei pazienti con patologie critiche, l'albumina può uscire dallo spazio vascolare in quantità elevate ad una velocità imprevedibile.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici sulle proprietà farmacocinetiche nella popolazione pediatrica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'albumina umana è un normale costituente del plasma umano e agisce come l'albumina fisiologica.

Negli animali il test di tossicità dopo somministrazione di dose singola ha una scarsa rilevanza e non permette di valutare le dosi tossiche o letali o un rapporto dose-effetto.

Non è possibile effettuare il test di tossicità dopo somministrazione di dosi ripetute a causa dello sviluppo di anticorpi verso le proteine eterologhe in modelli animali.

Ad oggi l'albumina umana non risulta associata a tossicità embrio-fetale, né a potenziale oncogeno o mutageno.

Non sono stati osservati segni di tossicità acuta in modelli animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro	2,9 g/l
Sodio caprilato	3,3 g/l
Sodio acetiltriptofanato	5,4 g/l
Acqua per preparazioni iniettabili	

Quantità totale di ioni sodio 130 – 160 mmol/l

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali (ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6), con sangue intero o globuli rossi impaccati.

Inoltre, l'albumina umana non deve essere miscelata con proteine idrolizzate (per esempio in nutrizione parenterale) o soluzioni contenenti alcool in quanto queste combinazioni possono causare la precipitazione delle proteine.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere la sacca nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

50 o 100 ml di soluzione in sacca di polietilene, munita di una porta di accesso per infusione (in polietilene)

Confezioni: 24 x 50 ml (2 cartoni da 12 sacche ciascuno o 24 cartoni da 1 sacca ciascuno)

12 x 100 ml (2 cartoni da 6 sacche ciascuno o 12 cartoni da 1 sacca ciascuno)

1 x 50 ml (1 cartone da 1 sacca singola)

1 x 100 ml (1 cartone da 1 sacca singola)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione può essere somministrata direttamente per via endovenosa, usando un set di infusione monouso sterile e privo di pirogeni. Prima di inserire il set di infusione nel cappuccio, questo deve essere disinfettato con un antisettico appropriato. Appena il set di infusione è collegato alla sacca, il contenuto deve essere infuso immediatamente.

La soluzione può anche essere diluita in una soluzione isotonica (es. glucosio al 5% o sodio cloruro allo 0,9%).

Le soluzioni di albumina non devono essere diluite con acqua per preparazioni iniettabili perché potrebbero causare emolisi nei riceventi.

In caso di somministrazione di quantità elevate, il prodotto deve essere riscaldato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

Non usare la sacca se la protezione del puntale è danneggiata, staccata o mancante.  
Usare solo se i sigilli della sacca sono integri. Eliminare in caso di perdite.

Non usare soluzioni torbide o con depositi, in quanto ciò potrebbe indicare che la proteina è instabile o che la soluzione è stata contaminata.

Dopo l'apertura del contenitore, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

038109043 - "250 g/l Soluzione Per Infusione" 24 Sacche da 50 ml  
038109029 - "250 g/l Soluzione Per Infusione" 12 Sacche da 100 ml  
038109070 - "250 g/l Soluzione Per Infusione" 1 Sacca da 50 ml  
038109082 - "250 g/l Soluzione Per Infusione" 1 Sacca da 100 ml

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

Data della prima autorizzazione: 11 Marzo 2008  
Data del rinnovo più recente: 26 Luglio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**