RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PlasmaVolume Redibag, soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml contengono:

Poli (O-2 idrossietil) amido (H	ES) 60,0 g
(Sostituzione molare:	0,42)
(Peso molecolare medio:	130 000 Da)

Sodio cloruro.	6,00g
Potassio cloruro	0,400 g
Calcio cloruro biidrato	0,134 g
Cloruro di magnesio esaidrato	0,200 g
Sodio acetato triidrato	3,70 g

Concentrazione elettrolitica:

Correctionation	The check officient		
sodio		130	mmol/l
potassio		5,36	mmol/l
calcio	\X (0,912	mmol/l
magnesio		0,984	mmol/l
cloruro	10	112	mmol/l
acetato		27,2	mmol/l

pH: 5,0–7,0 Osmolarità teorica: 277 mOsmol/l (circa)

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione. Soluzione acquosa limpida e incolore

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipovolemia causata da emoragia 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

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 possa essere rilevata il prima possibile.

Velocità massima di infusione:

La velocità massima di infusione dipende dalla situazione clinica. Ai pazienti con ipovolemia causata da emoragia acuta è possibile somministrare fino a 20 ml/kg di peso corporeo all'ora (equivalenti a 0,33 ml/kg di peso corporeo/min. o 1,2 g di amido idrossietilico per kg di peso corporeo all'ora).

In situazioni con rischio di morte, è possibile somministrare 500 ml mediante infusione a pressione. Vedere "Modo di somministrazione e durata della terapia".

Dose massima giornaliera:

Fino a 30 ml di PlasmaVolume per kg di peso corporeo (equivalenti a 1,8 g di amido idrossietilico, 3,9 mmol di sodio e 0,1608 mmol di potassio per kg di peso corporeo) ovvero 2,100 ml di PlasmaVolume per un paziente di 70 kg.

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 raccomandata.

Modo di somministrazione e durata della terapia: Soluzione per infusione per somministrazione endovenosa.

In situazioni con rischio di morte, 500 ml come infusione rapida (sotto pressione). Prima dell'infusione a pressione, accertare il completo sfiatamento della sacca da infusione e del set d'infusione. La velocità di infusione sarà solitamente inferiore per determinate indicazioni perioperatorie.

Popolazione pediatrica:

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Sepsi e shock settico (vedere paragrafo 4.8)
- Ustioni
- Insufficienza renale o terapia renale sostitutiva

- Emorragia cerebrale o intracranica
- Pazienti critici (tipicamente ricoverati in unità di terapia intensiva)
- Iperidratazione
- Edema polmonare
- Disidratazione
- Iperkaliemia
- Grave iponatriemia 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), 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. 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. È necessario assicurare un'adeguata assunzione di liquidi.

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.

E 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, in particolare emofilici o con la malattia di Von Willebrand.

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 misurando l'APTT e il fattore VIII per rilevare la malattia di Von Willebrand.

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.

Soluzioni di amido Idrossietilico non devono essere usate in pazienti con sepsi grave e shock settico (vedere 4.3). In questi pazienti un aumento del rischio di danno renale e/o insufficienza renale è stato associato a soluzioni conteneti HES con un peso molecolare medio di 130000 Da diluito in soluzione di cristalloidi, rispetto all'uso di soluzione di cristalloidi da soli (ad esempio Ringer lattato, sodio cloruro 0,9%) (vedere paragrafo 4.8).

È necessario usare cautela nei pazienti con patologie che richiedano un ridotto apporto di sodio (insufficienza cardiaca, edema generalizzato, ipertensione, eclampsia).

Una somministrazione prolungata e ripetuta di amido idrossietilico ad alto peso molecolare ha causato accumulo di amido idrossietilico nel fegato. Ciò ha portato ad uno scompenso della funzione epatica ed ipertensione portale in pazienti con insufficienza epatica cronica.

Nell'alcalosi metabolica ed in situazioni cliniche dove l'alcalinizzazione deve essere evitata, le soluzioni saline contenenti amido idrossietilico 130/0,4 in sodio cloruro 0,9% devono essere preferite rispetto a soluzioni alcalinizzanti come Plasma Volume .

In generale, una diluizione significativa del sangue può rendere difficile la lettura dei risultati della tipizzazione del sangue. Deve essere prelevato un campione di sangue prima della somministrazione di grandi volumi di prodotti contenenti amido idrossietilico per assicurare una corretta tipizzazione del sangue.

Dopo la somministrazione di soluzioni contenenti amido idrossietilico si possono osservare in modo transitorio aumenti dei livelli di alfa-amilasi. Ciò non deve essere interpretato come un segnale di sofferenza del pancreas (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di prodotti a base di amido idrossietilico può prolungare il tempo di coagulazione nei pazienti trattati con l'eparina, con gli anticoagulanti, con i FANS e con il sodio valproato..

A causa dei possibili rischi di contaminazione microbica e di incompatibilità, PlasmaVolume non deve essere miscelato con altri medicinali. Se in singoli casi è indicata l'aggiunta di un altro farmaco, è importante tener presente la compatibilità generale. La miscelazione di PlasmaVolume in particolare con soluzioni che contengono fosfato o carbonato, può causare precipitazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono attualmente disponibili informazioni sufficienti relative al trattamento con PlasmaVolume nelle donne in gravidanza. PlasmaVolume non è stato testato nell'ambito di studi tossicologici sulla riproduzione negli animali, tuttavia somministrazioni ripetute di prodotti analoghi hanno mostrato emorragia vaginale, effetti embriotossici e teratogeni in esperimenti su animali (vedere 5.3.).

Le reazioni anafilattiche correlate all'amido idrossietilico somministrato a donne in gravidanza potrebbero avere effetti dannosi sul feto.

Come risultato, PlasmaVolume deve essere usato in donne in gravidanza solo dopo attenta valutazione del rapporto rischi/beneficio per il feto. Ciò deve essere preso in considerazione in particolare se la somministrazione di PlasmaVolume è pianificata nei primi tre mesi di gravidanza.

E' improbabile che l'amido idrossietilico sia somministrato durante l'allattamento e non è noto se l'amido idrossietilico sia escreto nel latte materno. L'escrezione di amido idrossietilico nel latte non è stato studiato negli animali. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Plasma Volume deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino con il beneficio della terapia con Plasma Volume per la donna.

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

Non pertinente

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono state classificate, secondo la frequenza, in base al seguente schema:

molto comuni (\geq 1/10), comuni (\geq 1/100, <1/10), non comuni (\geq 1/1000, <1/100), rare (\geq 1/10.000, <1/1000), molto rare (<1/10.000), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono direttamente correlate agli effetti terapeutici delle soluzioni a base di amido e alle dosi somministrate, per esempio l'emodiluizione è determinata dall'espansione dello spazio intravascolare, senza somministrazione concomitante di

componenti ematici. Può inoltre verificarsi una diluizione dei fattori della coagulazione.

Le reazioni dovute a ipersensibilità molto rare non sono dose-dipendenti.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni: ematocrito ridotto e diminuzione della concentrazione delle proteine plasmatiche, come risultato della emodiluizione.

Comuni (dose-dipendenti): dosi molto elevate di amido idrossietilico causano la diluizione dei fattori della coagulazione e possono quindi influire sulla coagulazione del sangue. In seguito alla somministrazione di dosi più elevate, può verificarsi un aumento del tempo di sanguinamento e dell'APTT oltre a una riduzione dei livelli del complesso fattore di von Willebrand/fattore VIII. Vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni anafilattiche di intensità variabile. Vedere "Reazioni anafilattiche".

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: infusioni ripetute di amido idrossietilico per diversi giorni, in particolare quando vengono raggiunte elevate dosi cumulative, di solito provocano prurito con scarsa risposta alla terapia. Il prurito si può manifestare diverse settimane dopo la sospensione delle infusioni di amido e può persistere per mesi. Per PlasmaVolume la probabilità di insorgenza di questo effetto indesiderato non è stata sufficientemente studiata.

Esami diagnostici

Molto comuni: l'infusione di amido idrossietilico provoca elevate concentrazioni sieriche di α -amilasi. Tale effetto è il risultato della formazione di un complesso con l'amilasi dell'amido idrossietilico che presenta una ritardata eliminazione renale ed extrarenale. Questo effetto non deve essere interpretato come evidenza di disturbo pancreatico. L'aumento delle concentrazioni sieriche di α -amilasi scomparirà dopo 3-5 giorni dalla somministrazione.

Reazioni anafilattiche

In seguito alla somministrazione dell'amido idrossietilico possono verificarsi reazioni anafilattiche di intensità variabile. Per accertare eventuali reazioni anafilattiche, si raccomanda di tenere sotto stretto controllo medico tutti i pazienti a cui vengono somministrate infusioni di amido. Analogamente, l'esito e la severità di una qualsiasi di queste reazioni non può essere prevista per un dato paziente. Nel caso in cui si verifichi una reazione anafilattica, si deve interrompere immediatamente l'infusione e provvedere ad un idoneo trattamento d'emergenza.

Non esistono test specifici per individuare i pazienti che hanno probabilità di sviluppare una reazione anafilattica. Allo stesso tempo non è possibile prevedere l'esito e la gravità di tale reazione per il paziente.

L'uso profilattico di corticosteroidi non si è dimostrato efficace.

Patologie renali ed urinarie

Non note: danno renale

Patologie epatobiliari Non note: danno epatico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Il rischio maggiore associato a un sovradosaggio acuto è l'ipervolemia. In tale evenienza, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e deve essere presa in considerazione la somministrazione di diuretici.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostituti del sangue e frazioni proteiche

plasmatiche,

Codice ATC: B05AA07

PlasmaVolume è un sostituto colloidale del plasma e contiene 6% di amido idrossietilico in soluzione di Ringer acetato (osmolarità teorica 277 mOsm/l). Il peso molecolare medio è di 130.000 Dalton, la sostituzione molare è di 0,42.

PlasmaVolume è iso-oncotico, ovvero l'aumento del volume plasmatico intravascolare è equivalente al volume infuso.

La componente elettrolitica in Plasma Volume è una soluzione di Ringer acetato con una composizione cationica iso-ionica e con l'acetato come anione metabolizzante. L'acetato è ossidato ed ha un effetto alcalinizzante nell'equilibrio acido-base che è a favore quando è presente una tendenza sottostante all'acidosi metabolica.

Plasma Volume combina il colloide amido idrossietilico 130/0,42 per la sostituzione del volume con il componente acido-base bilanciato soluzione Ringer acetato.

La durata dell'effetto volume dipende principalmente dalla sostituzione molare e, in misura minore, dal peso molecolare medio. L'idrolisi intravascolare dei polimeri di amido idrossietilico causa il rilascio continuo di molecole più piccole, attive da un punto di vista oncotico prima di essere escrete attraversi i reni.

L'emodiluizione con PlasmaVolume può ridurre l'ematocrito e la viscosità plasmatica.

Dopo l'emodiluizione isovolemica, l'effetto di espansione del volume è mantenuto per almeno 6 ore.

Esperienza dal trattamento nei bambini

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'amido idrossietilico è una miscela di diverse sostanze, aventi diversi gradi di sostituzione e peso molecolare. L'eliminazione dipende dal peso molecolare e dal grado di sostituzione. Le molecole di dimensioni minori della soglia renale sono eliminate tramite filtrazione glomerulare. Le molecole di dimensioni maggiori vengono metabolizzate dall' α -amilasi per poi essere eliminate dai reni. La velocità di degradazione diminuisce con l'aumento del grado di sostituzione. Circa il 50% della dose somministrata è escreto con le urine entro 24 ore.

In seguito a una singola infusione di 1000 ml di PlasmaVolume, la clearance plasmatica è pari a 16 ml/min e l'AUC è 51 mg /ml/h. L'emivita sierica terminale è di circa 17 ore.

Non sono disponibili dati farmacocinetici nel trattamento nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

PlasmaVolume non è stato testato in studi tossicologici sugli animali. In studi tossicologici sugli animali, con trattamenti ipervolemici ripetuti con prodotti simili all'amido idrossietilico, sono state evidenziate in molti organi emorragia е istiocitosi estesa (accumulo di istiociti schiumosi/macrofagi), con aumento del peso di fegato, reni e milza. Sono stati segnalati depositi di grasso e vacuolizzazione dell'organo, oltre a livelli elevati di AST e ALT nel plasma. Si suppone che alcuni degli effetti descritti siano attribuibili a emodiluizione, sovraccarico circolatorio, assorbimento e accumulo di amido nei fagociti.

Test standard su prodotti simili all'amido idrossietilico hanno mostrato assenza di genotossicità.

Studi sulla tossicità riproduttiva hanno mostrato emorragia vaginale, effetti embriotossici e fetotossici oltre che teratogeni, dopo somministrazione ripetuta di amido idrossietilico negli animali. Questi effetti possono essere correlati all'emodiluizione che porta a ipossia fetale ed a ipervolemia. L'emorragia può essere in parte correlata, inoltre, agli effetti diretti dell'amido idrossietilico sulla coagulazione del sangue. Nel trattamento di pazienti ipovolemici si deve sempre evitare l'emodiluizione da sovraccarico.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili, Acido cloridrico 36% (per l'aggiustamentodel pH)

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di PlasmaVolume con altri medicinali, in particolare con soluzioni contenenti fosfato o carbonato, può causare incompatibilità.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca per infusione di polipropilene, con tappo in gomma butilica e sovrasacca di polipropilene $10 \times 500 \text{ ml}$

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzare una sacca chiusa all'ingresso di aria.

Per uso singolo-

Utilizzare immediatamente dopo la prima apertura e scartare la soluzione non utilizzata.

Utilizzare solo soluzioni limpide, praticamente prive di particelle in contenitori integri.

I residui di soluzione non utilizzata o il materiale di scarto deve essere gettato in accordo con i requisiti locali.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 - Bernburg Germania

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

AIC Nr 038809012

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO