

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Contre-indications

Ne pas utiliser en cas de sepsis, d'insuffisance rénale ou chez les patients de réanimation.

Voir rubrique 4.3.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VOLUVEN, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hydroxyéthylamidon 130 00060 g

Chlorure de sodium 9 g

pour 1000 ml.

Composition molaire :

Sodium..... 154 mmol/l

Chlorures 154 mmol/l

Osmolarité théorique : 308 mOsm/l

pH = 4,0 à 5,5

Taux de substitution molaire (TSM) : 0,38 - 0,45

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4)

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation des HEA doit être limitée à la phase initiale d'expansion volémique sur une durée maximale de 24h.

La posologie est fonction de l'importance de l'hypovolémie, de l'âge, du poids du malade ainsi que de l'état hémodynamique du patient.

La dose journalière maximale est de 30 ml/kg.

La dose efficace la plus faible doit être administrée. Le traitement devra être mis en place sous surveillance hémodynamique continue, afin d'arrêter la perfusion dès que l'objectif hémodynamique est atteint. La dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

Population pédiatrique

Les données pédiatriques étant limitées, l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon n'est pas recommandée dans cette population.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte, en perfusion.

La quantité et le débit de perfusion dépendent de l'intensité de la déperdition volumique et doivent être adaptés à l'état clinique et cardiovasculaire du patient.

Les 10-20 premiers ml de solution doivent être perfusés lentement en surveillant étroitement le patient afin de déceler le plus tôt possible toute réaction anaphylactoïde.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Sepsis
- Patients brûlés
- Insuffisance rénale ou thérapie d'épuration extra-rénale
- Hémorragie intracrânienne ou cérébrale
- Patients de réanimation (admis en unités de soins intensifs)
- Surcharge hydrique
- Œdème pulmonaire
- Déshydratation
- Hypernatrémie sévère ou hyperchlorémie sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance cardiaque congestive
- Coagulopathie sévère
- Transplantation d'organes

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison du risque de réactions allergiques (anaphylactoïdes), le patient doit être surveillé attentivement et la perfusion doit être lente (voir rubrique 4.8).

L'apparition de tout signe anormal, tels que frissons, urticaire, érythème, rougeur subite de la face et chute de la pression artérielle dans les premières minutes du traitement, doit faire arrêter immédiatement la perfusion.

Patients de chirurgie et patients atteints de traumatismes :

En l'absence de données robustes de sécurité à long terme chez les patients subissant une chirurgie et les patients présentant un traumatisme, le bénéfice attendu de ce traitement doit être soigneusement évalué au regard des incertitudes sur la sécurité à long terme. Les autres alternatives thérapeutiques ou les autres traitements disponibles doivent être envisagés.

L'indication de remplissage vasculaire avec de l'hydroxyéthylamidon doit être attentivement évaluée et une surveillance hémodynamique doit être mise en place pour contrôler le volume et la dose (voir rubrique 4.2).

Une surcharge volémique due à un surdosage ou une perfusion trop rapide doit toujours être évitée. La posologie doit être ajustée soigneusement, en particulier chez les patients ayant des problèmes pulmonaires ou cardio-circulatoires.

Les taux d'électrolytes sériques, l'équilibre hydrique et la fonction rénale doivent être étroitement surveillés.

Les médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon sont contre-indiqués chez les patients ayant une insuffisance rénale ou sous épuration extra-rénale (voir rubrique 4.3). L'utilisation de l'hydroxyéthylamidon doit être interrompue dès le premier signe d'atteinte rénale.

Une augmentation des recours à l'épuration extra-rénale a été rapportée jusqu'à 90 jours après l'administration d'hydroxyéthylamidon. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale pendant au moins 90 jours après administration d'hydroxyéthylamidon.

Lorsque cette solution est administrée en urgence chez des malades dont on ne connaît pas le groupe sanguin, le prélèvement destiné à la détermination du groupe ainsi qu'à la détermination des agglutinines irrégulières doit être effectué au préalable (risque de faux positifs).

VOLUVEN, solution pour perfusion a une teneur résiduelle en éthylène glycol de 48 mg/l, soit 1,44 mg/kg, ce qui correspond pour un patient de 75 kg à une exposition journalière de 108 mg aux doses thérapeutiques préconisées.

Une attention particulière est requise chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

Une hémodilution sévère liée à de fortes doses de solutions d'hydroxyéthylamidon doit être évitée lors du traitement des patients hypovolémiques.

En cas d'administration répétée, les paramètres de la coagulation devront être surveillés attentivement. Arrêter l'administration d'hydroxyéthylamidon dès le premier signe de troubles de la coagulation.

Chez les patients subissant une chirurgie à cœur ouvert avec dérivation cardiopulmonaire, l'utilisation des solutions d'hydroxyéthylamidon n'est pas recommandée en raison du risque de saignement important.

La surveillance régulière de l'hémostase est impérative, avec une mesure du TCA et éventuellement du facteur VIIIc afin de dépister une maladie de Willebrand.

La surveillance sera renforcée chez les patients recevant un traitement pouvant retentir sur l'hémostase (AINS, anticoagulants, valproate de sodium, ...) et chez les patients de groupe sanguin O (dont les valeurs du complexe VIII/vWF sont spontanément plus faibles que celles des sujets des autres groupes sanguins).

Une attention particulière ainsi qu'une éventuelle réduction de la dose sont requises chez les sujets âgés hypovolémiques (des cas d'insuffisance rénale aiguë ayant été observés en présence d'hydroxyéthylamidon).

Population pédiatrique

Les données pédiatriques étant limitées, l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions liées à la présence de chlorure de sodium :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ LITHIUM

Risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par les sels de sodium.

Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales (lorsque cette solution est administrée en urgence chez des malades dont on ne connaît pas le groupe sanguin).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec les amidons.

En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour lors d'une administration d'amidons en cours de grossesse.

L'utilisation systématique à titre préventif des amidons n'est pas recommandée en cours de grossesse, mais ils peuvent être prescrits si besoin, à titre curatif, quel que soit le terme de la grossesse.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par classes de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution de l'hématocrite et abaissement de la concentration des protéines plasmatiques résultant de l'hémodilution.	Très fréquent

	Troubles de l'hémostase à type de maladie de Willebrand (se traduisant par un allongement du TCA, du temps de saignement et une diminution des taux du complexe VIIIc/vWF). Voir rubrique 4.4.	Fréquent (dose-dépendant)
Affections du système immunitaire	Des réactions anaphylactoïdes sont connues avec les hydroxyéthylamidons en général. Ces réactions peuvent aller d'un simple érythème cutané jusqu'à l'apparition de désordres circulatoires, état de choc, bronchospasme et arrêt respiratoire et/ou cardiaque. En cas de réaction d'intolérance, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié sera administré aussitôt.	Rare
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatique	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Atteinte rénale	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Le prurit est un effet indésirable occasionnel et connu des hydroxyéthylamidons après administration prolongée de doses élevées.	Peu fréquent
Investigations	La perfusion d'hydroxyéthylamidon induit une augmentation de la concentration d' α -amylase sérique. Cet effet résulte de la formation d'un complexe entre l'hydroxyéthylamidon et l'amylase dont l'élimination est retardée. Il ne doit pas être faussement interprété comme la mise en évidence d'un trouble pancréatique; celui-ci sera plus spécifiquement diagnostiqué par un dosage de la lipasémie.	Très fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage peut entraîner une surcharge du système cardiovasculaire.

De plus, des doses supérieures à celles recommandées peuvent avoir une influence sur la coagulation ainsi que sur le taux de protéines plasmatiques.

Dans de tels cas, interrompre immédiatement la perfusion et, si nécessaire, administrer un diurétique.

L'administration excessive de sels de chlorure peut provoquer une perte de bicarbonate avec un effet acidifiant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SUBSTITUTS DU SANG ET FRACTIONS PROTEIQUES PLASMATIQUES / AMIDON, code ATC : B05AA07.

Il s'agit d'une solution colloïdale de remplissage vasculaire dont l'effet d'expansion du volume du sang circulant (volémie) est conditionné par la substitution molaire, le poids moléculaire moyen et la concentration, ainsi que la posologie et la vitesse de perfusion.

L'efficacité immédiate sur la volémie est au moins égale au volume perfusé (solution iso-oncotique) et persiste au moins 6 heures.

La perfusion de cette solution permet de maintenir le volume sanguin pendant une période de 6 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Cet hydroxyéthylamidon est d'autant plus dégradé rapidement par les amylases sériques que son taux de substitution molaire est bas. Puis, comme les autres hydroxyéthylamidons, il est éliminé par voie rénale.

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 12 heures.

Aussi bien après l'administration d'une dose unique que de doses répétées, les concentrations sériques sont inférieures au seuil de détection après 24 heures.

Lors de l'administration d'une dose unique de 500 ml chez des sujets présentant une insuffisance rénale chronique faible à modérée, l'aire sous la courbe augmente d'un facteur de 1,7 chez les sujets présentant une ClCr < 50 ml/min par rapport à ceux chez qui elle est \geq 50 ml/min.

Une altération de la fonction rénale a peu d'influence sur la demi-vie terminale et le pic de concentration de l'HEA. Pour des valeurs de ClCr \geq 30 ml/min, 59% du produit se retrouvent dans les urines, versus 51% pour une ClCr comprise entre 15 et < 30 ml/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Comme tous les hydroxyéthylamidons (HEA), l'HEA contenu dans VOLUVEN, solution pour perfusion, a une teneur résiduelle en éthylène glycol de 0,08% (Exposition quotidienne autorisée = 6,2 mg).

Cette teneur correspond à environ 19 fois la dose sans effet toxique.

Toxicité subchronique

La perfusion intraveineuse de 9 g/kg/jour de l'hydroxyéthylamidon contenu dans VOLUVEN, solution pour perfusion pendant 3 mois chez le Rat et le Chien n'a entraîné aucun signe de toxicité, à l'exception de celle associée à une surcharge métabolique du rein, du foie, du système réticulo-endothélial et d'autres tissus en relation avec le stockage et le catabolisme de l'HEA.

Ces effets étaient liés à l'état non physiologique des animaux pendant l'étude.

La plus faible dose toxique d'hydroxyéthylamidon contenu dans VOLUVEN, solution pour perfusion est supérieure à 9 g/kg/jour, soit au moins cinq fois supérieure à la dose thérapeutique maximale utilisée chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Le type d'hydroxyéthylamidon contenu dans VOLUVEN, solution pour perfusion n'a aucun potentiel tératogène chez le Rat ou le Lapin. Des effets embryo-léthaux ont été observés chez le Lapin à la dose de 50 ml/kg/j.

Chez le Rat, des injections en bolus de cette dose pendant la gestation et l'allaitement ont entraîné une diminution du poids des petits et des retards de développement. Des signes de surcharge liquidienne ont été constatés chez les mères.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez des animaux directement exposés au produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique

Hydroxyde de sodium

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Après première ouverture, la solution doit être utilisée immédiatement.

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

250 ml en poche (Polypropylène/SIS polypropylène/Styrène-Ethylène-Butadiène) suremballée, boîte de 30 ;

500 ml en poche (Polypropylène/SIS polypropylène/Styrène-Ethylène-Butadiène) suremballée, boîte de 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 367 403 5 8 : 250 ml en poche (Polypropylène/SIS polypropylène/Styrène-Ethylène-Butadiène) suremballée, boîte de 30 ;
- 34009 367 404 1 9 : 500 ml en poche (Polypropylène/SIS polypropylène/Styrène-Ethylène-Butadiène) suremballée, boîte de 20.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 avril 2001

Date de dernier renouvellement : 4 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17 Février 2020.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.