

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

Tetraspan 6%, 60 mg/ml, solution pour perfusion.

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 000 ml de solution contiennent :

Hydroxyéthylamidon (HEA)	60,0 g
(Substitution molaire :	0,42)
(Poids moléculaire moyen :	130 000 Da)

Chlorure de sodium	6,25 g
Chlorure de potassium	0,30 g
Chlorure de calcium dihydraté	0,37 g
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,20 g
Acétate de sodium trihydraté	3,27 g
Acide L-malique	0,67 g

Concentrations en électrolytes :

Sodium	140 mmol/l
Potassium	4,0 mmol/l
Calcium	2,5 mmol/l
Magnésium	1,0 mmol/l
Chlorure	118 mmol/l
Acétate	24 mmol/l
L-Malate	5,0 mmol/l

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution aqueuse, limpide et incolore.

pH :	5,6–6,4
Osmolarité théorique :	296 mOsmol/l
Acidité (titration jusqu'à pH 7,4) :	<2,0 mmol/l

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 hydroxyéthylamidons doit être limitée à la phase initiale d'expansion volémique sur une durée maximale de 24 h.

Le volume journalier et la vitesse de perfusion dépendent de la quantité de sang perdu et de la quantité de liquide nécessaire pour rétablir les paramètres hémodynamiques.

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

Les limitations en termes de volume imposées par le degré d'hémodilution doivent être respectées (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Adultes

Volumes journaliers maximaux :

La dose journalière maximale est 30 ml par kg de poids corporel (PC) (équivalent à 1,8 g d'hydroxyéthylamidon par kg de PC). Pour un patient de 70 kg, ceci équivaut à 2 100 ml de Tetraspan 6%.

Vitesse maximale de perfusion :

La vitesse maximale de perfusion dépend de l'état clinique. Les patients en état de choc aigu peuvent recevoir jusqu'à 20 ml par kg de poids corporel par heure (équivalent à 0,33 ml par kg de PC par min. ou 1,2 g d'hydroxyéthylamidon par kg de PC par heure).

Lorsque le pronostic vital est engagé, 500 ml peuvent être administrés par perfusion sous pression. Voir aussi la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration ».

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.

Patients âgés

Voir la rubrique 4.4.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

En cas de perfusion rapide sous pression avec un contenant en plastique comportant un espace rempli d'air, le contenant et le système de perfusion doivent être purgés pour éliminer l'air avant de démarrer la perfusion. Ceci permet d'éviter le risque d'embolie gazeuse qui serait sans cela associé à la perfusion.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif 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
- Deshydratation
- Hyperkaliémie
- 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 (anaphylactiques / anaphylactoïdes), le patient doit être surveillé attentivement et la perfusion doit être lente (voir rubrique 4.8).

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 cardiocirculatoires. Les taux d'électrolytes sériques, l'équilibre hydrique et la fonction rénale doivent être étroitement surveillés. Le remplacement des électrolytes et des liquides doit être adapté aux besoins individuels.

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.

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.

Il est nécessaire d'assurer une prise de liquide en quantité suffisante.

Patients âgés

Les patients âgés, qui sont plus susceptibles de souffrir d'insuffisance cardiaque et de troubles rénaux, doivent être suivis avec attention pendant le traitement, et la posologie doit être soigneusement

ajustée afin d'éviter des complications cardiocirculatoires et des complications rénales dues à une hypervolémie.

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.

Population pédiatrique

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

Influence sur les analyses biologiques

Une augmentation transitoire des taux d'alpha-amylase peut être observée suite à l'administration de solutions contenant de l'hydroxyéthylamidon. Ceci ne doit pas être interprété comme un signe d'affection pancréatique (voir la rubrique 4.8).

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

Aminoglycosides

Les effets indésirables des aminoglycosides sur les reins peuvent être magnifiés par l'administration concomitante d'une perfusion d'hydroxyéthylamidon.

Médicaments entraînant une rétention de potassium ou de sodium

Il convient de prendre en compte l'administration concomitante de médicaments pouvant entraîner une rétention de potassium ou de sodium.

Glycosides digitaliques

L'élévation du taux de calcium peut augmenter le risque d'effets toxiques dus aux glycosides digitaliques.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'hydroxyéthylamidon chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal avec des produits similaires ont révélé des saignements vaginaux, une embryotoxicité et une tératogénicité après administration répétée chez des animaux de laboratoire (voir la rubrique 5.3).

Des effets fœtotoxiques accompagnant des réactions anaphylactoïdes liées à l'administration d'hydroxyéthylamidon (HEA) peuvent être observés chez les femmes enceintes traitées.

Tetraspan 6% ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est plus important que le risque éventuel pour le fœtus. Ceci doit être pris en compte notamment si un traitement par Tetraspan 6% est envisagé pendant le premier trimestre de grossesse.

Des précautions particulières doivent être prises pour éviter le surdosage qui entraînerait une hypervolémie, puis une hémodilution pathologique et une hypoxie fœtale (voir la rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'hydroxyéthylamidon est excrété dans le lait maternel. Il convient donc d'administrer cette substance avec prudence chez la femme qui allaite. L'arrêt temporaire de l'allaitement pourra être envisagé.

Fécondité

Aucune donnée disponible.

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

Ce médicament n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Généralités

Les effets indésirables observés le plus fréquemment sont directement liés à l'effet thérapeutique des solutions d'amidon et au volume administré, c'est-à-dire à la dilution du sang résultant du remplissage de l'espace intravasculaire en l'absence d'administration concomitante de composants sanguins. Une dilution du facteur de coagulation peut également se produire. Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques graves ont été rapportées et peuvent nécessiter une action immédiate (veuillez consulter également la rubrique « Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes » ci-dessous).

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence inconnue(ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections hématologi- ques et du système lymphatique	Baisse de l'hématocrite et de la concentration de protéines plasmatiques	Dilution des facteurs de coagulation, prolongation du temps de saignement et de l'aPTT, réduction du taux du complexe FVIII/vWF (1) (voir la rubrique 4.4)			
Affections hépatobiliaires					Atteinte hépatique
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactoïdes de degrés divers (voir « Réactions anaphylactoïdes »ci-dessous)	
Affections du rein et des voies urinaires					Atteinte rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'adminis- tration			Démangeaisons qui réagissent peu aux divers traitements (2)		
Investigations	Augmentation				

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence inconnue(ne peut être estimée à partir des données disponibles)
	du taux sérique d'α-amylase (3)				

- (1) Les effets se manifestent après l'administration de volumes relativement importants d'hydroxyéthylamidon et peuvent affecter la coagulation sanguine. Voir la rubrique 4.4.
- (2) Ces démangeaisons peuvent se manifester plusieurs semaines après l'arrêt des perfusions d'amidon et peuvent persister pendant plusieurs mois. La probabilité de manifestation de cet effet indésirable n'a pas été suffisamment étudiée pour Tetraspan 6%.
- (3) Cet effet résulte de la formation d'un complexe amylase-HEA avec élimination rénale et élimination extra-rénale retardées. Ceci ne doit pas être interprété comme un signe d'affection pancréatique.

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Après administration d'hydroxyéthylamidon, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes de degrés divers et non dépendantes de la dose peuvent se manifester. Par conséquent, tous les patients recevant une perfusion d'amidon doivent être suivis avec attention afin de pouvoir détecter toute réaction anaphylactique/anaphylactoïde. En cas de réaction anaphylactique/anaphylactoïde, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le traitement habituel d'urgence administré.

Aucun test ne permet de déterminer quels patients sont susceptibles d'avoir une réaction anaphylactique/anaphylactoïde ou de prédire le cours ou la gravité d'une telle réaction. La prophylaxie avec des corticostéroïdes n'a pas montré d'effet préventif.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - site internet: www.afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage de Tetraspan entraîne une hypervolémie et une surcharge circulatoire non voulues avec une baisse significative de l'hématocrite et de la concentration des protéines plasmatiques. Ceci peut être associé à une altération consécutive des fonctions cardiaque et pulmonaire (œdème pulmonaire).

Traitement

Dans ce cas, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et l'administration de diurétiques envisagée. En cas de surdosage, le patient doit être traité en fonction des symptômes et les électrolytes doivent être surveillés.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : substitut sanguin et protéines plasmatiques
Code ATC : B05A-A07

Mécanisme d'action, effets pharmacodynamiques

Tetraspan est un substitut colloïdal du volume plasmatique contenant de l'hydroxyéthylamidon (HEA) dans une solution d'électrolytes isotoniques. Son poids moléculaire moyen est de 130 000 Daltons et sa substitution molaire est de 0,42.

Tetraspan 6% est une solution iso-oncotique, c.-à-d. que l'augmentation du volume plasmatique intravasculaire est équivalent au volume perfusé.

Pour une administration isovolémique, l'effet d'expansion volémique persiste pendant au moins 4-9 heures. La durée de l'effet volémique dépend en premier lieu de la substitution molaire, et dans une moindre mesure, du poids moléculaire moyen. L'hydrolyse intravasculaire des polymères de type hydroxyéthylamidon entraîne la libération continue de plus petites molécules qui exercent également un effet oncotique avant d'être éliminées par les reins.

Tetraspan 6% peut entraîner une baisse de l'hématocrite et de la viscosité plasmatique.

Tetraspan a également un effet favorable sur la microcirculation en modifiant les propriétés circulatoires du sang.

Le contenu cationique de la composante cristalloïde de Tetraspan 6% est adapté aux concentrations plasmatiques physiologiques en électrolytes. Le contenu anionique est une combinaison de chlorure, d'acétate et de malate dont le but est de minimiser le risque d'hyperchlorémie et d'acidose. L'addition d'acétate et de malate au lieu d'anions lactate vise à réduire les risques d'acidose lactique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Généralités

Les électrolytes présents dans Tetraspan possèdent les mêmes caractéristiques que les électrolytes physiologiques normaux.

Absorption

Étant donné que Tetraspan est administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution

L'hydroxyéthylamidon est un mélange de plusieurs molécules qui diffèrent entre elles par leur poids moléculaire et leur degré de substitution. Comme tous les colloïdes, l'hydroxyéthylamidon est stocké temporairement dans les cellules du système des phagocytes mononucléés (SPM), mais sans pour autant produire d'effets toxiques irréversibles sur le foie, les poumons, la rate ou les ganglions lymphatiques. De faibles quantités de substance active stockée dans la peau peuvent encore être détectées à l'examen histologique plusieurs mois après l'administration. Ces phénomènes de stockage seraient la cause des démangeaisons observées après l'administration à long terme de fortes doses d'hydroxyéthylamidon.

L'hydroxyéthylamidon ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Aucune concentration significative d'hydroxyéthylamidon n'a pu être détectée dans le cordon ombilical, excluant ainsi la possibilité d'un transfert d'hydroxyéthylamidon de la mère au fœtus.

Biotransformation/Élimination

L'élimination dépend du degré de substitution, et dans une moindre mesure, du poids moléculaire. Les molécules de taille inférieure à ce que l'on appelle le seuil rénal sont excrétées par filtration glomérulaire. Les molécules plus grosses sont d'abord dégradées par l'alpha-amylase avant d'être éliminées par les reins. La vitesse de dégradation des molécules diminue au fur et à mesure que le degré de substitution des molécules augmente.

Après une perfusion unique de 1 000 ml de Tetraspan 6%, la clairance plasmatique est de 19 ml/min et l'ASC de 58 mg×h×ml⁻¹. La demi-vie terminale sérique est d'environ 4 à 5 heures.

Pharmacocinétique dans la population pédiatrique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur l'utilisation de ce produit chez l'enfant.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude toxicologique n'a été menée chez l'animal avec Tetraspan 6%.

Les études toxicologiques animales publiées sur des traitements hypervolémiques répétés avec des hydroxyéthylamidons similaires ont révélé des saignements ainsi qu'une histiocytose importante (accumulation d'histiocytes/de macrophages spumeux) dans plusieurs organes, ainsi qu'une augmentation du poids du foie, des reins et de la rate. L'infiltration du tissu adipeux, la formation de vacuoles au niveau des organes et une élévation des taux plasmatiques d'ASAT et d'ALAT ont été rapportées. Il a été suggéré que certains des effets décrits étaient dus à l'hémodilution, à la surcharge circulatoire ainsi qu'à la capture et à l'accumulation d'amidon dans les cellules phagocytaires.

Des hydroxyéthylamidons similaires ont été décrits comme non génotoxiques lors de tests classiques.

Des études de toxicité pour la reproduction menées sur des animaux de laboratoire avec des produits à base d'hydroxyéthylamidon ont montré des saignements vaginaux, des effets de toxicité embryonnaire et fœtale et des effets tératogènes lors d'administrations répétées. Ces effets peuvent être induits par l'hémodilution qui entraîne une hypoxie fœtale et une hypervolémie. Les saignements peuvent également résulter directement des effets de l'hydroxyéthylamidon sur la coagulation sanguine.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture

Flacon en polyéthylène (Ecoflac plus) : 3 ans
Poche en plastique (Ecobag) : 2 ans

Après première ouverture

Le produit doit être administré immédiatement après avoir connecté le flacon/la poche au système de perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Tetraspan 6% est disponible sous les formes et tailles de présentation suivantes :

- Flacon en polyéthylène (Ecoflac plus)
10 x 500 ml
- Poche (Ecobag) en plastique laminé trois couches (couche intérieure en polypropylène) avec bouchon en caoutchouc butyle et poche extérieure en polypropylène
20 x 250 ml
20 x 500 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

L'administration du produit doit démarrer immédiatement après avoir connecté le flacon/la poche au système de perfusion.

A usage unique seulement.

Utiliser dès l'ouverture du conditionnement primaire. Tout contenu inutilisé doit être éliminé.

Utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore, et si l'emballage n'est pas endommagé.

Ne pas reconnecter de flacons/poches partiellement utilisés.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Allemagne

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

Ecoflac plus
BE320765 (flacon)

Ecobag
BE320731 (poche 250 ml)
BE320747 (poche 500 ml)

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

A. Date de première autorisation: 28/07/2008

B. Date de dernier renouvellement: 03/03/2011

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A. Date de mise à jour du texte : 07/2018

B. Date d'approbation du RCP : 12/2018