

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Kontraindikacije

Ne uporabljajte pri sepsi, okvari ledvic ali kritično bolnih bolnikih.

Glejte poglavje 4.3.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Volulyte 60 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1000 ml raztopine za infundiranje vsebuje:

poli(O-2-hidroksietil)škrob (Ph.Eur.)	60,00 g
- molarna substitucija: 0,38-0,45	
- povprečna molekulska masa: 130.000 Da (izdelan iz voskastega koruznega škroba)	
natrijev acetat trihidrat	4,63 g
natrijev klorid	6,02 g
kalijev klorid	0,30 g
magnezijev klorid heksahidrat	0,30 g

Elektroliti:

Na ⁺	137,0 mmol/l
K ⁺	4,0 mmol/l
Mg ⁺⁺	1,5 mmol/l
Cl ⁻	110,0 mmol/l
CH ₃ COO ⁻	34,0 mmol/l

Teoretična osmolarnost:	286,5 mosm/l
Titribilna kislost:	< 2,5 mmol NaOH/l
pH:	5,7-6,5

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

JAZMP-IA/044/G-12.11.2020

Zdravljenje hipovolemije zaradi akutne izgube krvi, kadar zdravljenje s kristaloidi ne zadošča (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za intravensko uporabo v obliki infuzije.

Uporabo HES moramo omejiti na začetno fazo nadomeščanja volumna, najdaljši čas uporabe je 24 ur.

Prvih 10-20 ml moramo infundirati počasi in skrbno spremljati bolnika, tako da čim prej odkrijemo kakršno koli anafilaktično/anafilaktoidno reakcijo.

Dnevni odmerek in hitrost infundiranja sta odvisna od bolnikove izgube krvi, od vzdrževanja ali obnovitve hemodinamike in od hemodilucije (dilucijski učinek).

Največji dnevni odmerek za zdravilo Volulyte je 30 ml/kg.

Uporabiti moramo najmanjši učinkoviti odmerek. Zdravljenje mora temeljiti na kontinuiranem spremljanju hemodinamike in infundiranje je treba prekiniti takoj, ko se doseže ustrezna hemodinamika. Največjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme preseči.

Pediatrična populacija

Pri otrocih so podatki omejeni, zato je priporočljivo, da se zdravil, ki vsebujejo HES, pri tej populaciji ne uporablja.

Za navodila za ravnanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- sepsa,
- opekline,
- okvarjeno delovanje ledvic ali nadomestno ledvično zdravljenje,
- intrakranialna ali cerebralna krvavitev,
- kritično bolni bolniki (običajno sprejeti na enoto za intenzivno terapijo),
- hiperhidracija,
- pljučni edem,
- dehidracija,
- huda hiperkaliemija,
- huda hipernatriemija ali huda hiperkloridemija,
- hudo okvarjeno delovanje jeter,
- kongestivno srčno popuščanje,
- huda koagulopatija,
- pri bolnikih po presaditvi organov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi tveganja alergijskih (anafilaktičnih/anafilaktoidnih) reakcij je potrebno bolnike pozorno spremljati in zdravilo infundirati počasi (glejte poglavje 4.8).

Kirurški posegi in poškodbe

Pri bolnikih s predvidenimi kirurškimi posegi in bolnikih s poškodbami so realni podatki o dolgoročni varnosti pomanjkljivi. Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na negotovost dolgoročne varnosti ter upoštevati druge razpoložljive možnosti zdravljenja.

Indikacijo za nadomeščanje volumna s HES je treba skrbno preučiti. Potrebno je spremljanje hemodinamike za kontrolo volumna ter odmerka (glejte tudi poglavje 4.2).

Vedno se je potrebno izogniti preobremenitvi volumna zaradi prevelikega odmerjanja ali prehitrega infundiranja. Odmerjanje je treba natančno prilagoditi, zlasti pri bolnikih s pljučnimi in kardiocirkulatornimi težavami. Pozorno je treba spremljati koncentracije elektrolitov v serumu, ravnovesje tekočin in delovanje ledvic.

Zdravila, ki vsebujejo HES, so kontraindicirana pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali bolnikih, ki se zdravijo z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.3). Uporabo HES je treba prekiniti ob prvem znaku poškodbe ledvic. Poročali so o povečani potrebi po nadomestnem ledvičnem zdravljenju v obdobju 90 dni po dajanju HES. Delovanje ledvic pri bolnikih je priporočljivo spremljati vsaj 90 dni.

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter ali pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi.

Pri zdravljenju hipovolemičnih bolnikov se izogibajte tudi hudi hemodiluciji, ki je posledica visokih odmerkov raztopine HES.

V primeru ponovnega dajanja je treba skrbno spremljati parametre strjevanja krvi. Ob prvem znaku koagulopatije prekinite uporabo HES.

Pri bolnikih z operacijo na odprtem srcu v povezavi s kardiopulmonalnim obvodom se uporaba zdravil, ki vsebujejo HES, ne priporoča zaradi tveganja prekomerne krvavitve.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z elektrolitskimi motnjami, npr. hiperkaliemijo, hipernatriemijo, hipermagneziemijo in hiperkloridemijo.

Pri metabolični alkalozii in v kliničnih okoliščinah, v katerih se je treba izogniti alkalizaciji, imajo raztopine na podlagi soli (npr. podobno zdravilo, ki vsebuje HES 130/0,4 v 0,9 % raztopini natrijevega klorida) prednost pred alkalizirajočimi raztopinami, kakršna je zdravilo Volulyte.

Pediatrična populacija

Pri otrocih so podatki omejeni, zato je priporočljivo, da se zdravil, ki vsebujejo HES, pri tej populaciji ne uporablja (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doslej ni znanih interakcij z drugimi zdravili ali prehranskimi izdelki.

Upoštevati morate sočasno uporabo zdravil, ki lahko povzročijo zadrževanje kalija ali natrija.

Glejte poglavje 4.8 glede koncentracije amilaze v serumu, ki se med uporabo hidroksietilškroba lahko zviša in ovira diagnosticiranje pankreatitisa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatki o učinkih zdravila Volulyte na plodnost pri človeku niso na voljo. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov v povezavi s plodnostjo pri terapevtskih odmerkih, ki se uporabljajo pri ljudeh. Kljub temu pa so bile opažene spremembe plodnosti pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila Volulyte med nosečnostjo.

Iz kliničnih študij je malo podatkov o uporabi posameznega odmerka HES 130/0,4 (6 %) pri nosečnicah, ki so imele carski rez s spinalno anestezijo. Ugotovili niso nobenih neugodnih vplivov HES 130/0,4 (6 %) v 0,9 % natrijevem kloridu na varnost bolnic; prav tako niso ugotovili neugodnega vpliva na novorojenčke (glejte poglavje 5.1).

Podatki iz študij na živalih s podobnim zdravilom, ki vsebuje HES 130/0,4 v 0,9 % raztopini natrijevega klorida, ne kažejo škodljivih učinkov na reproduktivno toksičnost pri terapevtskih odmerkih, ki se uporabljajo pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Volulyte smete med nosečnostjo uporabiti le, če morebitna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se hidroksietilškrob pri človeku izloča v materino mleko. Izločanje hidroksietilškroba v mleko pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitve dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Volulyte je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Volulyte za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Volulyte ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki (pri velikih odmerkih): Med uporabo hidroksietilškroba se lahko pojavijo od odmerka odvisne motnje koagulacije krvi.

Bolezni imunskega sistema

Redki: Zdravila, ki vsebujejo hidroksietilškrob, lahko povzročijo anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (preobčutljivost, blage gripi podobne simptome, bradikardijo, tahikardijo, bronhospazem, nekardialni pljučni edem). V primeru intolerančne reakcije je treba infundiranje nemudoma prekiniti in začeti ustrezno nujno zdravljenje.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti (odvisni od odmerka): Dolgotrajna uporaba velikih odmerkov hidroksietilškroba lahko povzroči pruritus (srbenje), ki je znan neželen učinek hidroksietilškrobov. Srbenje se lahko pojavi šele več tednov po zadnji infuziji in lahko traja mesece.

Preiskave

Pogosti (odvisni od odmerka): Med uporabo hidroksietilškroba se lahko zviša raven amilaze v serumu in lahko ovira diagnosticiranje pankreatitisa. Zvišanje amilaze je posledica nastanka kompleksa encim-substrat med amilazo in hidroksietilškrobom zaradi počasnega odstranjevanja in ne pomeni pankreatitisa.

Pogosti (odvisni od odmerka): Pri velikih odmerkih se lahko zaradi dilucijskih učinkov pojavi razredčenje krvnih sestavin, npr. koagulacijskih faktorjev in drugih plazemskih beljakovin, ter znižanje hematokrita.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost (*pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti*): poškodba jeter.

Bolezni sečil

Neznana pogostnost (*pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti*): poškodba ledvic.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kot pri vseh nadomestkih volumna, lahko preveliko odmerjanje preobremeni obtočila (in povzroči npr. pljučni edem). V takšnem primeru morate infundiranje nemudoma prekiniti in, če je treba, uporabiti diuretik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nadomestki krvi in plazemske proteinske frakcije. Oznaka ATC: B05AA07.

Zdravilo Volulyte je umeten koloid za nadomeščanje volumna. Njegov učinek na intravaskularno volumsko ekspanzijo in hemodilucijo je odvisen od molarne substitucije s hidroksietilnimi skupinami (0,4), povprečne molekulske mase (130.000 Da), koncentracije (6 %) ter od odmerjanja in hitrosti infundiranja. Hidroksietilškrob (130/0,4) v zdravilu Volulyte je izdelan iz voskastega koruznega škroba in ima substitucijski vzorec (razmerje C₂/C₆) približno 8-12.

Infundiranje 500 ml podobnega zdravila, ki vsebuje HES 130/0,4 (6 %) v 0,9 % raztopine natrijevega klorida, v 30 minutah povzroči pri prostovoljnih platojsko, neekspanzivno povečanje volumna za približno 100 % infundiranega volumna, ki traja približno 4 do 6 ur.

Izovolemična izmenjava krvi s HES 130/0,4 v 0,9 % raztopini natrijevega klorida vzdržuje volumen krvi vsaj 6 ur.

Zdravilo Volulyte vsebuje elektrolite natrij (Na⁺), kalij (K⁺), magnezij (Mg⁺⁺), klorid (Cl⁻) in acetat (CH₃COO⁻) v izotonični sestavi. Acetat je presnovljiv anion, ki se oksidira v različnih organih in ima alkalizirajoč učinek.

Zdravilo Volulyte vsebuje manj klorida in zato deluje proti nastanku hiperkloremične metabolične acidoze, zlasti kadar so potrebni veliki odmerki infuzij pri bolnikih s tveganjem za metabolično acidozo.

V kardiokirurgiji je bila med uporabo zdravila Volulyte koncentracija klorida bistveno manjša, presežek baz pa manj negativen kot med uporabo HES 130/0,4 (6 %) v 0,9 % raztopini natrijevega klorida.

Pediatrična populacija

Pri otrocih so podatki omejeni, zato je priporočljivo, da se zdravil, ki vsebujejo HES, v tej populaciji ne uporablja.

Zdravljenje nosečnic, ki rojevajo s carskim rezom

Iz kliničnih študij je malo podatkov o uporabi posameznega odmerka HES 130/0,4 (6 %) v 0,9 % natrijevem kloridu pri nosečnicah, ki so imele carski rez s spinalno anestezijo. Pojavov hipotenzije je bilo značilno manj s HES 130/0,4 (6 %) kot s primerjalnim kristaloidom (36,6 % v primerjavi s 55,3 %). Ocena celotne učinkovitosti v primerjavi s primerjalnim kristaloidom je pokazala značilno korist HES 130/0,4 (6 %) glede preprečevanja hipotenzije in pojava hude hipotenzije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika hidroksietilškroba je zapletena in odvisna od molekulske mase in predvsem od stopnje molarne substitucije in vzorca substitucije (razmerje C₂/C₆). Po intravenski uporabi se molekule, manjše od ledvičnega praga (60.000–70.000 Da), zlahka izločijo v urin, večje pa presnovi plazemska α -amilaza, preden se razgradni produkti izločijo skozi ledvice.

Povprečna molekulska masa HES 130/0,4 v plazmi *in vivo* takoj po infundiranju je 70.000-80.000 Da in se celotno terapevtsko obdobje ohrani nad ledvičnim pragom.

Volumen porazdelitve je približno 5,9 litra. 30 minut po infundiranju je koncentracija HES 130/0,4 v plazmi še vedno 75 % maksimalne koncentracije. Po 6 urah se koncentracija v plazmi zmanjša na 14 %. Po enkratnem odmerku 500 ml hidroksietilškroba se koncentracija v plazmi skoraj vrne na izhodiščno po 24 urah.

Po uporabi 500 ml HES 130/0,4 (6 %) je plazemski očistek 31,4 ml/min, AUC pa 14,3 mg/ml x h, kar razkriva nelinearno farmakokinetiko. Po enkratni uporabi 500 ml sta $t_{1/2\alpha} = 1,4$ ure in $t_{1/2\beta} = 12,1$ ure.

Po uporabi enakega odmerka (500 ml) pri bolnikih s stabilno blago do hudo okvaro ledvic se je AUC pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min zmerno povečala za faktor 1,7 (95 % interval zaupanja: od 1,44 do 2,07) v primerjavi z bolniki, ki so imeli očistek kreatinina > 50 ml/min. Okvara ledvic ni vplivala na terminalni razpolovni čas in maksimalno koncentracijo HES. Pri očistku kreatinina ≥ 30 ml/min se je v urinu pojavilo 59 % zdravila, pri očistku kreatinina od 15 do 30 ml/min pa 51 %.

Tudi po vsakodnevni uporabi 500 ml 10 % raztopine, ki je vsebovala HES 130/0,4, pri prostovoljcih v obdobju 10 dni ni prišlo do znatnega kopičenja v plazmi. V eksperimentalnem modelu pri podganah, v katerem so 18 dni uporabljali HES 130/0,4 v ponavljajočih se odmerkih 0,7 g/kg telesne mase na dan, je bila tkivna zaloga 52 dni po zadnji uporabi 0,6 % celotnega uporabljenega odmerka.

V dodatni farmakokinetični študiji je osem stabilnih bolnikov s končno odpovedjo ledvic, ki so potrebovali hemodializo, prejelo posamezen odmerek 250 ml (15 g) HES 130/0,4 (6 %). Med 2-urno hemodializo (500 ml dializata na minuto, Filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Nemčija) se je odstranilo 3,6 g (24 %) odmerka HES. Po 24 urah je bila povprečna koncentracija HES

v plazmi 0,7 mg/ml. Po 96 urah je bila povprečna koncentracija HES v plazmi 0,25 mg/ml. HES 130/0,4 (6 %) je kontraindiciran pri bolnikih, zdravljenih z dializo (glejte poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Subkronična toksičnost

Intravensko infundiranje 9 g hidroksietilškroba, ki ga vsebuje zdravilo Volulyte, na kg telesne mase/dan pri podganah in psih v obdobju 3 mesecev ni povzročilo znakov toksičnosti, razen toksičnosti zaradi povečane delovne obremenitve ledvic in jeter, privzema in presnove hidroksietilškroba v retikuloendotelijskem sistemu, jetrnem parenhimu in drugih tkivih, povezane z nefiziološkim stanjem živali med obdobjem testiranja.

Najmanjši toksični odmerek presega 9 g hidroksietilškroba, ki ga vsebuje zdravilo Volulyte, na kg telesne mase/dan, kar je vsaj 5-krat več kot maksimalna raven terapevtskih odmerkov pri človeku.

Reproduktivna toksičnost

Vrsta hidroksietilškroba, ki jo vsebuje zdravilo Volulyte, pri podganah ali kuncih ni imela teratogenih lastnosti. Pri kuncih so embrioletalne učinke opažali pri 5 g HES 130/0,4 (50 ml zdravila Voluven 100 mg/ml) na kg telesne mase/dan. Pri podganah je bolusna injekcija 5 g HES 130/0,4 (50 ml zdravila Voluven 100 mg/ml) na kg telesne mase/dan med brejostjo oz. dojenjem zmanjšala telesno maso mladičev in povzročila razvojne zaostanke. Toda toksične učinke na zarodek in plod so pri podganah in kuncih zabeležili samo pri odmerkih, toksičnih za samice-matere, ki so 2,8-krat večji kot največji terapevtski odmerek pri ljudeh. Pri samicah-materah so se pojavili znaki preobremenitve s tekočino.

V študiji plodnosti na podganah je bilo le pri največjih odmerkih, toksičnih za mater, ki so znašali 5 g HES 130/0,4 na kg telesne mase in so bili dani kot bolusni odmerki, opaženo rahlo zmanjšano število rumenih telesc in implantacijskih mest ter posledično zmanjšano povprečno število plodov. Ta odmerek je 2,8-krat večji kot največji terapevtski odmerek pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

a) Rok uporabnosti zdravila, kot je pakirano za prodajo

Vreča **freeflex**: 3 leta.

KabiPac: 3 leta

b) Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika

Zdravilo morate uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliiolefinska vreča (*freeflex*) z zunanjim ovitkom:

1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 35 x 250 ml, 40 x 250 ml,
1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml.

Polietilenska plastenka (KabiPac):

1, 10, 20, 30 x 250 ml,
1, 10, 20 x 500 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Uporabite takoj po odprtju steklenice ali vreče.

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Uporabite samo bistro raztopino, ki ne vsebuje delcev, iz nepoškodovanih vsebnikov.

Pred uporabo poliiolefinske (*freeflex*) vreče odstranite zunanji ovitek.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01657/001-002, 007-019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 9. 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 1. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 11. 2020