

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

Voluen 60 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Raztopina za infundiranje vsebuje:

	500 ml	1000 ml
poli(O-2-hidroksietil)škrob (Ph.Eur.) - molarna substitucija: 0,38-0,45 - povprečna molekulska masa: 130.000 Da (izdelan iz voskastega koruznega škroba)	30,00 g	60,00 g
natrijev klorid	4,50 g	9,00 g

Elektrolita:

Na+ 154 mmol

Cl- 154 mmol

Teoretična osmolarnost: 308 mosmol/l

pH: 4,0-5,5

Titribilna kislost: < 1,0 mmol NaOH/l

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

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 kontinuirano intravensko infundiranje.

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 Voluven 60 mg/ml 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, v tej populaciji ne uporablja.

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 (običajno sprejeti na enoto za intenzivno terapijo)
- hiperhidracija
- pljučni edem
- dehidracija
- huda hipernatriemija ali huda hiperkloremija
- 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.

Pediatrična populacija:

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

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

Nosečnost

Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila Voluven 60 mg/ml med nosečnostjo.

O uporabi enkratnega odmerka zdravila Voluven 60 mg/ml pri nosečnicah, ki so imele carski rez s spinalno anestezijo, je podatkov iz kliničnih študij malo. Ugotovili niso nobenih neugodnih vplivov zdravila Voluven 60 mg/ml na varnost bolnic; prav tako niso ugotovili neugodnega vpliva na novorojenčke (glejte poglavje 5.1).

Raziskave pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v zvezi z nosečnostjo, embrionalnim/fetalnim razvojem, porodom ali poporodnim razvojem (glejte poglavje 5.3). Dokazov o teratogenosti ni.

Zdravilo Voluven 60 mg/ml naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi upravičujejo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se hidroksietilškrob pri človeku izloča v materino mleko. Izločanje hidroksietilškroba v mleku pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi o nadaljevanju/prekinitvi dojenja oz. nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Voluven 60 mg/ml je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Voluven 60 mg/ml za žensko.

Trenutno ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila Voluven 60 mg/ml pri doječih ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so opredeljeni 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 ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti 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, ki presegajo dilucijske učinke.

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 medicinsko zdravljenje.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti (odvisni od odmerka): Dolgotrajna uporaba velikih odmerkov hidroksietilškroba lahko povzroči pruritus (srbenje), ki je znan neželen učinek hidroksietilškrobov.

Preiskave

Pogosti (odvisni od odmerka): Med uporabo hidroksietilškroba se lahko poveča koncentracija amilaze v serumu in 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): V 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: poškodba jeter.

Bolezni sečil

Neznana pogostnost: 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 povzroči preobremenitev obtočil (npr. pljučni edem). V tem primeru je treba infundiranje nemudoma prekiniti in, če je potrebno, uporabiti diuretik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC oznaka: B05AA07.

Farmakoterapevtska skupina: nadomestki krvi in plazemske proteinske frakcije.

Zdravilo Voluven 60 mg/ml 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 odmerka in hitrosti infundiranja. Hidroksietilškrob (130/0,4) v zdravilu Voluven 60 mg/ml je izdelan iz voskastega koruznega škroba in ima substitucijski vzorec (razmerje C_2/C_6) približno 8-12.

Infundiranje 500 ml zdravila Voluven 60 mg/ml v 30 minutah povzroči pri prostovoljcih platojsko, neekspanzivno povečanje volumna za približno 100 % infundiranega volumna, ki traja približno 4 do 6 ur.

Izovolemična izmenjava krvi z zdravilom Voluven 60 mg/ml vzdržuje volumen krvi vsaj 6 ur.

Zdravljenje nosečnic, ki rojevajo s carskim rezom

O uporabi enkratnega odmerka zdravila Voluven 60 mg/ml pri nosečnicah, ki so imele carski rez s spinalno anestezijo, je podatkov iz kliničnih študij malo. Primerov hipotenzije je bilo značilno manj z zdravilom Voluven 60 mg/ml kot s primerjalnim kristaloidom (36,6 % v primerjavi s 55,3 %). Ocena celotne učinkovitosti v primerjavi s primerjalnim kristaloidom je pokazala značilno korist zdravila Voluven 60 mg/ml za preprečevanje hipotenzije in pojava hude hipotenzije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika hidroksietilškroba je zapletena in odvisna od molekulske mase in predvsem od stopnje molekulske substitucije. 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 zdravila Voluven 60 mg/ml v plazmi *in vivo* je takoj po infundiranju 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 zdravila Voluven 60 mg/ml v plazmi še vedno 75 % največje 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 zdravila Voluven 60 mg/ml je plazemski očistek 31,4 ml/min, AUC pa 14,3 mg/ml h, kar kaže 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 preiskovancih s stabilno blago do hudo okvaro ledvic se je AUC pri osebah z $Cl_{Cr} < 50$ ml/min povečal zmerno za faktor 1,7 (95 % interval zaupanja 1,44 in 2,07), v primerjavi z osebami, ki so imele $Cl_{Cr} > 50$ ml/min. Okvara ledvic ni vplivala na terminalni razpolovni čas in največjo koncentracijo hidroksietilškroba. Pri $Cl_{Cr} \geq 30$ ml/min je bilo mogoče v urin najti 59 % zdravila, pri Cl_{Cr} od 15 do 30 ml/min pa 51 %.

Pri prostovoljcih se niti po 10-dnevni vsakodnevni aplikaciji 500 ml 10 % raztopine, ki je vsebovala 130/0,4 hidroksietilškrob, ni pojavilo pomembno kopičenje v plazmi. V eksperimentalnem modelu pri podganah, v katerem so 18 dni uporabljali ponavljajoče odmerke zdravila Voluven 60 mg/ml 0,7 g/kg telesne teže na dan, je bila tkivna zaloga 52 dni po zadnji aplikaciji 0,6 % celotnega apliciranega odmerka.

V dodatni farmakokinetični študiji je osem stabilnih bolnikov s končno odpovedjo ledvic prejelo enkratni odmerek 250 mg (15 g) hidroksietilškroba 130/0,4 (6 %). Med 2-urno hemodializo (500 ml dializata na minuto, Filter HD Highflux FX 50) se je odstranilo 3,6 g (24 %) odmerka hidroksietilškroba. Po 24 urah je bila povprečna koncentracija hidroksietilškroba v plazmi 0,7 mg/ml. Po 96 urah je bila povprečna koncentracija hidroksietilškroba v plazmi 0,25 mg/ml.

Hidroksietilškrob 130/0,4 (6 %) je kontraindiciran pri bolnikih, zdravljenih z dializo (glejte poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Subkronična toksičnost

Intravensko infundiranje 9 g hidroksietilškroba v zdravilu Voluven 60 mg/ml 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 je več kot 9 g hidroksietilškroba v zdravilu Voluven 60 mg/ml na kg telesne mase/dan, kar je vsaj 5-krat več kot je najvišja raven terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

Reprodukcijska toksičnost

10 % raztopina hidroksietilškroba 130/0,4 pri podganah ni imela neželenih učinkov na plodnost ali zgodnji razvoj zarodka. Rahlo manjše število plodov so ugotovili le med uporabo odmerkov 5 g na kg telesne mase/dan hidroksietilškroba 130/0,4, ki so bili toksični za samice matere. Pri podganah in kuncih ni bilo znakov teratogenosti.

Vrsta hidroksietilškroba, ki jo vsebuje zdravilo Voluven 60 mg/ml, pri podganah ali kuncih ni imela teratogenih lastnosti. Pri podganah je bolusna injekcija tega odmerka med nosečnostjo oz. dojenjem zmanjšala telesno maso mladičev in izzvala razvojne zaostanke. Pri samicah-materah so se pojavili znaki preobremenitve s tekočino. Toksičnost za plod so opažali le pri velikih odmerkih, ki so povzročili tudi toksične učinke pri samicah-materah (5 g na kg telesne mase/dan pri kuncih).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Mešanju z drugimi zdravili se je treba izogniti. Če je izjemoma potrebno mešanje z drugimi zdravili, je treba paziti na združljivost (zamotnitev ali precipitacija), injiciranje v aseptičnih pogojih in dobro premešanje.

6.3 Rok uporabnosti

a) Rok uporabnosti zdravila, kot je pakirano za prodajo

Poliiolefinska (*freeflex*) vreča: 3 leta.

Polietilenska plastenka: 3 leta.

b) Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika

Zdravilo morate uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliiolefinska (**freeflex**) vreča z zunanjim ovitkom: 500 ml, 20 x 500 ml.

Polietilenska platenka: 500 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Uporabite takoj po odprtju vreče ali platenke.

Ne uporabljajte zdravila Voluven 60 mg/ml po datumu izteka roka uporabnosti. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Uporabite samo bistro raztopino brez delcev in nepoškodovane vsebnike.

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
Avstrija

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

H/02/01994/001 za pakiranje vreča (freeflex) s 500 ml raztopine

H/02/01994/002 za pakiranje platenka s 500 ml raztopine

H/02/01994/003 za pakiranje škatla z 20 vrečami (freeflex) s 500 ml raztopine

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 09. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 01. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.10. 2018