

## **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

Voluven 100 mg/ml raztopina za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1000 ml raztopine za infundiranje vsebuje:

poli(O-2-hidroksietil)škrob (Ph.Eur.)	100 g
- molarna substitucija: 0,38-0,45	
- povprečna molekulska masa: 130.000 Da (izdelan iz voskastega koruznega škroba)	
natrijev klorid	9 g

Elektrolita:

Na <sup>+</sup>	154 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	154 mmol/l

Teoretična osmolarnost:	308 mosm/l
Titribilna kislost:	< 1,0 mmol NaOH/l
pH:	4,0-5,5

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

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. Če se pojavi anafilaktična/anafilaktoidna reakcija (glejte poglavje 4.8), je treba infundiranje nemudoma prekiniti in začeti ustrezno nujno zdravljenje.

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

Največji dnevni odmerek za zdravilo Voluven 100 mg/ml je 18 ml/kg.

Glede odmerjanja je treba upoštevati, da je intravaskularni volumski učinek večji od infundiranega volumna.

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.

## 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 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.

#### 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**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Glede koncentracije amilaze v serumu, ki se lahko med uporabo hidrosietilškroba poveča in ovira diagnosticiranje pankreatitisa, glejte poglavje 4.8.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Plodnost

Podatki o učinkih zdravila Voluven 100 mg/ml 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 Voluven 100 mg/ml med nosečnostjo.

Toda študije na živalih z zdravilom Voluven 100 mg/ml ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v zvezi z reproduktivno toksičnostjo pri terapevtskih odmerkih, ki se uporabljajo pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Voluven 100 mg/ml se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možne koristi upravičujejo potencialno 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 o nadaljevanju/prekinitvi dojenja oz. nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Voluven 100 mg/ml je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Voluven 100 mg/ml za žensko.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Voluven 100 mg/ml ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **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). Vse bolnike, ki dobivajo infuzije škroba, je zato treba natančno kontrolirati glede takšnih reakcij, infundiranje nemudoma prekiniti in po potrebi uvesti ustrezno nujno zdravljenje.

##### *Bolezni kože in podkožja*

*Pogosti (odvisni od odmerka):* Dolgotrajna uporaba velikih odmerkov hidroksietilškroba 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 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 sečil*

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

##### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

#### 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 nacionalni center za poročanje:

Javno agencijo 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Tako kot velja za vse nadomestke volumna, lahko preveliko odmerjanje preobremeni obtočila (in povzroči npr. pljučni edem). V takšnem primeru je treba 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 Voluven 100 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 (10 %) ter od odmerjanja in hitrosti infundiranja. Hidroksietilškrob (130/0,4) v zdravilu Voluven 100 mg/ml je izdelan iz voskastega koruznega škroba in ima substitucijski vzorec (razmerje  $C_2/C_6$ ) približno 8-12.

Zdravilo Voluven 100 mg/ml je hiperonkotsko: to pomeni, da povečanje intravaskularnega volumna plazme presega volumen infundirane raztopine. Infundiranje 500 ml zdravila Voluven 100 mg/ml v 30 minutah pri prostovoljcih povzroči relativno povečanje preiskovančevega volumna krvi za 20 % in povečanje njegovega volumna plazme za 32 %. Hipervolemični volumski učinek se ohrani približno 5 do 6 ur.

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

#### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetika hidroksietilškroba je zapletena in odvisna od molekulske mase in predvsem od stopnje molarne substitucije in vzorca substitucije (razmerje  $C_2/C_6$ ). Po intravenski uporabi se molekule, manjše od ledvičnega praga (60.000-70.000 Da), zlahka izločijo v urin, večje pa presnovi plazemska  $\alpha$ -amilaza, preden se razgradni produkti izločijo skozi ledvice.

*In vivo* je povprečna molekulska masa zdravila Voluven 100 mg/ml v plazmi 1,5 ure po infundiranju približno 65.000 Da in ostane celotno terapevtsko obdobje nad ledvičnim pragom.

Volumen porazdelitve je približno 5,9 litra. V 30 minutah po infundiranju je koncentracija zdravila Voluven 100 mg/ml v plazmi še vedno 81 % največje koncentracije. Po 6 urah se koncentracija v plazmi zmanjša na 16 %. Po enkratnem odmerku 500 ml hidroksietilškroba se koncentracija v plazmi po 24 urah vrne skoraj na izhodiščno.

Po uporabi 500 ml zdravila Voluven 100 mg/ml je plazemski očistek 26,0 ml/min in AUC 28,8 mg/ml x h, kar kaže nelinearno farmakokinetiko. Po enkratni uporabi 500 ml zdravila sta plazemska razpolovna časa  $t_{1/2\alpha} = 1,54$  ure in  $t_{1/2\beta} = 12,8$  ure.

Po uporabi enakega odmerka (500 ml) raztopine 60 mg/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 največjo koncentracijo HES-a. Pri očistku kreatinina  $\geq 30$  ml/min je mogoče v urinu najti 59 % učinkovine HES 130/0,4, pri očistku kreatinina od 15 do 30 ml/min pa 51 %.

Po vsakodnevni uporabi 500 ml raztopine zdravila Voluven 100 mg/ml, ki je vsebovala HES 130/0,4, pri prostovoljcih v obdobju 10 dni niso ugotovili kopičenja v plazmi. V eksperimentalnem modelu na 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 uporabljene odmerka.

Podatkov o uporabi zdravila Voluven 100 mg/ml pri dializi ni.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Subkronična toksičnost

Intravensko infundiranje 90 ml zdravila Voluven 100 mg/ml na kilogram 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, ki ga vsebuje zdravilo Voluven 100 mg/ml, na kg telesne mase/dan, kar je vsaj 5-krat več kot največja raven terapevtskih odmerkov pri človeku.

#### Reproduktivna toksičnost

Zdravilo Voluven 100 mg/ml pri podganah in kuncih ni imelo teratogenih lastnosti. Pri kuncih so embrioletalne učinke opazili 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 nosečnostjo oz. dojenjem zmanjšala telesno maso mladičev in povzročila razvojne zaostanke. Toda embrio-fetotoksične učinke 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

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

## 6.3 Rok uporabnosti

a) Rok uporabnosti zdravila, kot je pakirano za prodajo

Vreča **freeflex**: 3 leta.

Polietilenska plastenka (KabiPac, izdelana iz LDPE): 3 leta.

b) Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj.

Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliiolefinska vreča (**freeflex**) z zunanjim ovitkom: 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml.

Polietilenska plastenka (KabiPac, izdelana iz LDPE): 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 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 plastenke ali vreče.

Zdravila Voluven 100 mg/ml ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

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

Uporabite samo bistro raztopino brez delcev in nepoškodovane vsebnike.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
61346 Bad Homburg v.d.H.

JAZMP-WS/020(WS/354) WS/024(WS/131)-26.10.2018



Nemčija

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

H/10/01658/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24.09.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

**26. 10. 2018**