

## 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 domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

### 1. IME ZDRAVILA

Tetraspan 60 mg/ml raztopina za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1000 ml raztopine vsebuje:

|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| hidroksietilškrob (HES)     | 60,0 g      |
| (molarna substitucija:      | 0,42)       |
| (povprečna molekulska masa: | 130.000 Da) |

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| natrijev klorid               | 6,25 g |
| kalijev klorid                | 0,30 g |
| kalcijev klorid dihidrat      | 0,37 g |
| magnezijev klorid heksahidrat | 0,20 g |
| natrijev acetat trihidrat     | 3,27 g |
| L-jabolčna kislina            | 0,67 g |

*Koncentracije elektrolitov:*

|          |            |
|----------|------------|
| natrij   | 140 mmol/l |
| kalij    | 4,0 mmol/l |
| kalcij   | 2,5 mmol/l |
| magnezij | 1,0 mmol/l |
| klorid   | 118 mmol/l |
| acetat   | 24 mmol/l  |
| L-malat  | 5,0 mmol/l |

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje  
Bistra, brezbarvna vodna raztopina.

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| pH:                             | 5,6–6,4      |
| teoretična osmolarnost:         | 296 mOsmol/l |
| kislost (titriranje do pH 7,4): | < 2,0 mmol/l |

## 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

#### Odmerjanje

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

Dnevni volumen in hitrost infundiranja sta odvisna od količine izgubljene krvi ter od tega, koliko tekočine je potrebne za ponovno vzpostavitev hemodinamičnih parametrov.

Prvih 10–20 ml raztopine moramo infundirati počasi in pozorno spremljati bolnika, tako da čim prej odkrijemo kakršnokoli anafilaktično/anafilaktoidno reakcijo.

Upoštevati moramo omejitve volumna, ki jo določimo s stopnjo hemodilucije, glejte poglavji 4.4 in 4.8.

#### *Odrasli*

##### Največji dnevni volumen:

Največji dnevni odmerek je 30 ml/kg telesne mase (TM) (kar ustreza 1,8 g hidroksietilškroba na kg TM). Pri bolniku, ki tehta 70 kg, je to 2100 ml zdravila Tetraspan 60 mg/ml.

##### Največja hitrost infundiranja:

Največja hitrost infundiranja je odvisna od kliničnega stanja bolnika. Bolniki v akutnem šoku lahko prejmejo do 20 ml raztopine na kg TM na uro (kar ustreza 0,33 ml na kg TM na min ali 1,2 g hidroksietilškroba na kg TM na uro).

V življenje ogrožajočih stanjih lahko bolniki v kratkem času prejmejo 500 ml raztopine v obliki infuzije pod tlakom. Glejte tudi poglavje 4.2 »Način uporabe«.

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.

#### *Starejši bolniki*

Glejte poglavje 4.4.

#### *Pediatrična populacija:*

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

#### Način uporabe

Intravenska uporaba.

Če raztopino infundiramo v kratkem času in pod tlakom z uporabo plastičnega vsebnika, v katerem je zrak, moramo pred začetkom infundiranja iz plastičnega vsebnika in kompleta za infundiranje odstraniti zrak. Na ta način se med infundiranjem izognemo tveganju za zračni embolizem, ki je lahko sicer povezan z infundiranjem.

### 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilne 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
- 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).

Indikacijo za nadomeščanje volumna s hidroksietilškrobom 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. Elektrolite in tekočine je treba nadomestiti glede na potrebe posameznika.

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

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

Pri bolnikih z operacijo na odprtem srcu v povezavi s kardiopulmonalnim obvodom se uporaba zdravil, ki vsebujejo hidroksietilškrob, ne priporoča zaradi tveganja prekomerne krvavitve. Zagotoviti je treba zadosten vnos tekočine.

### Starejši bolniki:

Starejše bolnike, pri katerih sta pojav srčnega popuščanja in ledvične okvare bolj pogosta, je treba med zdravljenjem pozorno spremljati in odmerjanje natančno prilagoditi, da ne pride do kardiocirkulatornih in ledvičnih zapletov, ki so posledica hipervolemije.

### 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.

### Pediatrična populacija:

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

### Vpliv na laboratorijske teste

Po dajanju raztopin s hidroksietilškrbom lahko pride do prehodno povečanih vrednosti  $\alpha$ -amilaze, česar pa ne smemo interpretirati kot znak poškodbe trebušne slinavke (glejte poglavje 4.8).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Aminoglikozidi*

Neželeni učinki aminoglikozidov na ledvice se lahko povečajo v kombinaciji z infuzijami hidroksietilškroba.

### *Zdravila, ki povzročajo zadrževanje kalija ali natrija*

Posebna pozornost je potrebna pri sočasnem dajanju zdravil, ki lahko povzročijo zadrževanje kalija ali natrija v telesu.

### *Digitalisovi glikozidi*

Zvišane koncentracije kalcija lahko povečajo tveganje za toksične učinke digitalisovih glikozidov.

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

### Nosečnost

Podatkov o uporabi hidroksietilškroba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih s podobnimi zdravili so pokazale vaginalne krvavitve, embriotoksičnost in teratogenost po ponavljajočem zdravljenju testnih živali (glejte poglavje 5.3).

Pri zdravljenih nosečnicah se lahko pri anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcijah, povezanih s hidroksietilškrbom, pojavijo škodljivi učinki za zarodek.

Zdravilo Tetraspan 60 mg/ml se lahko uporablja med nosečnostjo le, če potencialne koristi odtehtajo možno tveganje za plod. To je treba upoštevati zlasti pri zdravljenju z zdravilom Tetraspan 60 mg/ml v prvem trimesečju nosečnosti.

Posebna pozornost je potrebna, da se prepreči preveliko odmerjanje, ki povzroči hipervolemijo s posledično patološko hemodilucijo in hipoksijo zarodka (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Ni znano, ali hidroksietilškrob prehaja v materino mleko, zato je potrebna previdnost pri dajanju zdravila doječim ženskam. Pretehtati je treba možnost začasne prekinitve dojenja.

### Plodnost

Podatkov ni na voljo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

To zdravilo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Splošno

Najpogosteje opaženi neželeni učinki so neposredno povezani s terapevtskim učinkom raztopin, ki vsebujejo škrob, in z danim volumnom, tj. razredčenjem krvi, ki je posledica polnjenja intravaskularnega prostora brez sočasnega dajanja komponent krvi. Pride lahko tudi do razredčenja koagulacijskih faktorjev. Poročali so o resnih anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcijah, zaradi katerih so potrebni takojšnji ukrepi (glejte tudi poglavje »Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije« spodaj).

|  | <b>zelo pogosti</b><br>(≥1/10)                                    | <b>pogosti</b><br>(≥1/100 do <1/10)   | <b>občasni</b><br>(≥1/1.000 do <1/100)                    | <b>redki</b><br>(≥1/10.000 do <1/1.000)   | <b>neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</b> |
|--|---|---|---|---|--|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>            | zmanjšanje hematokrita, znižane koncentracije beljakovin v plazmi | razredčenje koagulacijskih faktorjev, podaljšanje časa krvavitve in aPTT, zmanjšane koncentracije kompleksa FVIII/vWF (1) (glejte poglavje 4.4) |   |   |  |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>           |   |   |   |   | poškodba jeter   |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                       |   |   |   | različne stopnje anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij (glejte »Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije« spodaj) |  |
| <b>Bolezni sečil</b>                                   |   |   |   |   | poškodba ledvic  |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> |   |   | srbenje, ki se slabo odziva na katerokoli zdravljenje (2) |   |  |

|                  | <b>zelo pogosti</b><br>( $\geq 1/10$ )               | <b>pogosti</b><br>( $\geq 1/100$ do<br><1/10) | <b>občasni</b><br>( $\geq 1/1.000$ do<br><1/100) | <b>redki</b><br>( $\geq 1/10.000$ do<br><1/1.000) | <b>neznana</b><br><b>pogostnost (ni</b><br><b>mogoče</b><br><b>oceniti iz</b><br><b>razpoložljivih</b><br><b>podatkov)</b> |
|------------------|--|---|--|---|--|
| <b>Preiskave</b> | zvišane koncentracije $\alpha$ -amilaze v serumu (3) |   |  |   |  |

- (1) Učinki se pojavijo po dajanju relativno velikih volumnov hidroksietilškroba in lahko vplivajo na strjevanje krvi. Glejte poglavje 4.4.
- (2) To srbenje se lahko pojavi tudi več tednov po koncu infundiranja škroba in lahko traja več mesecev. Verjetnosti za pojav tega neželenega učinka pri zdravilu Tetraspan 60 mg/ml niso zadostno preučili.
- (3) Ta učinek je posledica tvorbe kompleksa med amilazo in hidroksietilškrbom, ki ima zapoznelo renalno in ekstrarenalno izločanje. Povečanih vrednosti ne smemo napačno interpretirati kot dokaz obolenja trebušne slinavke.

#### **Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije**

Po dajanju hidroksietilškroba se lahko pojavijo anafilaktične/anafilaktoidne reakcije različnih stopenj, ki niso odvisne od odmerka. Zato je treba vse bolnike, ki prejemajo infuzijo škroba, skrbno spremljati glede anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij. V primeru, da se pojavi anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, je treba infundiranje takoj prekiniti in uvesti običajno zdravljenje za akutna stanja.

S testi ni mogoče predvideti, pri katerih bolnikih lahko pričakujemo pojav anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, prav tako ne moremo predvideti poteka in resnosti tovrstne reakcije. Profilaktično zdravljenje s kortikosteroidi nima preventivnega učinka.

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

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

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### *Simptomi*

Preveliko odmerjanje zdravila Tetraspan bi povzročilo nenamerno hipervolemijo in preobremenitev krvnega obtoka s pomembnim padcem hematokrita in beljakovin v plazmi. To je lahko povezano s posledično okvaro delovanja srca in pljuč (pljučni edem).

### *Zdravljenje*

V tem primeru je treba infundiranje takoj prekiniti ter razmisliti o uporabi diuretikov. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in nadzirati elektrolite.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Nadomestki krvi in plazemske proteinske frakcije

Oznaka ATC: B05A-A07

#### *Mehanizem delovanja, farmakodinamični učinki*

Zdravilo Tetraspan je koloidni nadomestek plazemskega volumna, ki vsebuje hidroksiletilškrob v uravnoteženi raztopini elektrolitov. Njegova povprečna molekulska masa je 130.000 daltonov, molarna substitucija pa 0,42.

Zdravilo Tetraspan 60 mg/ml je izoonkotska raztopina, kar pomeni, da je povečanje intravaskularnega plazemskega volumna enako infundiranemu volumnu.

Z izovolemičnim dajanjem traja učinek razširjanja volumna vsaj 4–9 ur. Trajanje volumskega učinka je v prvi vrsti odvisno od molarne substitucije ter v manjši meri od povprečne molekulske mase. Pri intravaskularni hidrolizi polimerov hidroksiletilškroba pride do kontinuiranega sproščanja manjših molekul, ki so tudi onkotsko aktivne, še preden se izločijo skozi ledvice.

Zdravilo Tetraspan 60 mg/ml lahko zmanjša hematokrit in viskoznost plazme.

Zdravilo Tetraspan ima tudi koristen učinek na mikrocirkulacijo, saj spreminja značilnosti pretoka krvi.

Razmerje prisotnosti kationov v kristaloidni komponenti zdravila Tetraspan 60 mg/ml je prilagojeno fiziološkim plazemskim koncentracijam elektrolitov. Razmerje anionov je kombinacija kloridnih, acetatnih in malatnih anionov, katerih namen je zmanjšanje tveganja za pojav hiperkloremije in acidoze. Acetatni in malatni anioni so dodani namesto laktatnih, da se zmanjša tveganje za pojav laktacidoze.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Splošno

Značilnosti elektrolitov, ki jih vsebuje zdravilo Tetraspan, so enake kot pri normalni fiziologiji.

#### Absorpcija

Ker se zdravilo Tetraspan daje intravensko, je biološka razpoložljivost 100 %.

#### Porazdelitev

Hidroksiletilškrob je zmes več različnih molekul z različno molekulsko maso in stopnjo substitucije. Kot vsi koloidi se tudi hidroksiletilškrob začasno shranjuje zlasti v celicah mononuklearnega fagocitnega sistema, vendar ne povzroča nobenih ireverzibilnih toksičnih učinkov na jetra, pljuča, vranico in bezgavke. Majhne količine shranjene zdravilne učinkovine v koži so še vedno histološko zaznavne več mesecev po dajanju. Predvideva se, da je fenomen shranjevanja vzrok za srbenje, ki so ga opazili po dolgotrajnem dajanju visokih odmerkov hidroksiletilškroba.

Hidroksietilškrob ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. V popkovnici niso zaznali pomembnih koncentracij hidroksietilškroba, kar izključuje možnost prenosa hidroksietilškroba z matere na zarodek.

#### Biotransformacija/izločanje

Izločanje je odvisno od stopnje substitucije in v manjši meri od molekulske mase. Molekule, ki so glede na svojo velikost pod t.i. ledvičnim pragom, se izločajo z glomerularno filtracijo. Večje molekule pred izločanjem skozi ledvice najprej razgradi  $\alpha$ -amilaza. Hitrost, s katero se molekule razgrajujejo, se zmanjšuje s povečevanjem stopnje substitucije molekul.

Po enkratni infuziji 1000 ml zdravila Tetraspan 60 mg/ml je plazemski očistek 19 ml/min, površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) pa  $58 \text{ mg} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$ . Končna serumska biološka razpolovna doba je okoli 4–5 ur.

#### *Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih*

Farmakokinetičnih podatkov pri zdravljenju otrok ni na voljo.

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

Študije toksičnosti na živalih z zdravilom Tetraspan 60 mg/ml niso bile izvedene.

Objavljene študije toksičnosti pri živalih s ponavljajočim se hipervolemičnim zdravljenjem s podobnimi zdravili s hidroksietilškrobom so pokazali krvavitev in obširno histiocitozo (kopičenje gobastih histiocitov/makrofagov) v več organih s povečanjem mase jeter, ledvic in vranice. Poročali so o infiltraciji maščobe in vakuolaciji organov in o dvigu AST in ALT v plazmi. Domneva se, da je nekatere opisane učinke povzročila hemodilucija, povečana obremenitev obtočil in privzem in kopičenje škroba v fagocitnih celicah.

Pri podobnih zdravilih s hidroksietilškrobom niso pri standardnih testih poročali o genotoksičnosti.

V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja z zdravili, ki vsebujejo hidroksietilškrob, so pri ponavljajočih se odmerkih pri testnih živalih opazili vaginalne krvavitve, znake toksičnosti za zarodek in plod ter teratogenost. Ti učinki so lahko posledica hemodilucije ter vodijo v hipoksijo zarodka in hipervolemijo. Krvavitve so lahko delno neposredna posledica učinkov, ki jih ima hidroksietilškrob na strjevanje krvi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Neodprto*

Polietilenska plastenka (Ecoflac plus): 3 leta

Plastične vreče (Ecobag): 2 leti



*Po prvem odprtju*

Zdravilo je treba uporabiti takoj po povezavi vsebnika s kompletom za infundiranje.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne zamrzujte.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Tetraspan 60 mg/ml je na voljo v naslednjih velikostih in oblikah pakiranja:

- Polietilenska plastenka (Ecoflac plus)  
10 x 500 ml
- Plastična vreča (Ecobag) sestavljena iz trislojnega laminata (polipropilenski notranji sloj), z butilnim gumijastim zamaškom in polipropilensko zunanjo vrečo.  
20 x 250 ml  
20 x 500 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Zdravilo morate dati takoj po povezavi vsebnika s kompletom za infundiranje.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabite takoj, ko odprete primarno ovojnino. Neuporabljeno zdravilo zavrzite.

Uporabljajte le bistro, brezbarvno raztopino, ki je v nepoškodovanem pakiranju.

Delno uporabljenih vsebnikov ne povezujte ponovno.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

B. Braun Melsungen AG,  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen  
Nemčija

*Poštni naslov:*  
34209 Melsungen  
Nemčija

Telefon: +49 5661 71 0  
Faks: +49 5661 71 4567

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/07/01524/001-003

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 16.01.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 09.06.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26.10.2018