

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Soludeks® 100 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 100 mg dekstrana 40 s srednjo molekulsko maso 40.000.

500 ml raztopine vsebuje 50 g dekstrana 40 s srednjo molekulsko maso 40.000.

Pomožne snovi: natrijev klorid. 500 ml raztopine vsebuje 77 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, skoraj brezbarvna, rahlo viskozna raztopina dekstrana 40.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije:

- preprečevanje in zdravljenje hipovolemičnega šoka;
- preprečevanje in zdravljenje motene mikrocirkulacije (npr. zaradi šoka, opeklin, maščobne embolije, vnetja trebušne slinavke, peritonitisa in paralitičnega ileusa);
- preprečevanje in zdravljenje motenj arterijskega in venskega krvnega obtoka (npr. nevarnost gangrene, venska razjeda, Raynaudeva bolezen, nehemoragična možganska kap);
- preprečevanje trombembolije po operaciji in poškodbi;
- pospeševanje lokalnega krvnega obtoka in preprečevanje nastanka tromboze v presadkih (v žilni in plastični kirurgiji);
- dodatek tekočini za polnjenje aparature za zunajtelesni krvni obtok (pri kirurških posegih na odprtem srcu).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki (od 12. do 18. leta)

Soludeks® 100 mg/ml (v nadaljnjem besedilu Dekstran 40) se aplicira intravensko.

Odmerjanje je treba individualno prilagoditi bolnikovem kliničnemu stanju. **Eno do dve minuti pred začetkom infundiranja raztopine Dekstrana 40 je treba počasi intravensko vbrizgati Soludeks® 150 mg/ml (v nadaljnjem besedilu Dekstran 1).**

Največji odmerek Dekstrana 40 je 2 g/kg/24 ur (ali 20 ml/kg/24 ur) v prvih 24 urah. Če se mora zdravljenje nadaljevati več kot 24 ur, dnevni odmerek ne sme preseči 1 g/kg (ali 10 ml/kg).

Hitrost infundiranja je 0,75–2,5 ml/min (od 15 do 50 kapljic na minuto).

Kadar obstaja možnost preobremenitve krvnega obtoka, je treba raztopino infundirati zelo počasi (glejte poglavje 4.4).

Dojenčki in malčki od 1. do 23. meseca starosti in otroci od 2. do 12. leta starosti

Odmerek je od 5 do 10 ml/kg/24 ur. Hitrost infundiranja je 0,4–0,5 ml/min (od 8 do 10 kapljic na minuto). Odmerek pri hipovolemičnem šoku znaša od 5 do 20 ml/kg/24 ur infundiranja, v prvi uri je 0,75 ml/min (15 kapljic na minuto).

Okvara ledvic

očistek kreatinina (ml/min)	serumska vrednost kreatinina (mmol/l)	Dekstran 70 (odmerek)
> 30	< 227	500 ml na dan

10–30	227–454	500 ml vsak drugi dan
< 10	> 454	250 ml dvakrat na teden

Hipovolemični šok in motena mikrocirkulacija

Začetni odmerek je od 500 do 1000 ml (od 10 do 20 ml/kg). Uskladiti ga je potrebno s količino infuzije drugih raztopin. Prvih 500 ml raztopine se aplicira hitro v 30 minutah s hitrostjo infundiranja od 40 do 50 kapljic na minuto. V naslednjih 24 urah se še enkrat aplicira 500 ml raztopine (10 ml/kg). Po potrebi se lahko odmerek 500 ml ponavlja (največ pet dni).

Motnje arterijskega in venskega krvnega obtoka

Prvih 24 ur se da od 500 do 1000 ml (10 do 20 ml/kg), naslednji dan 500 ml, nato pa vsak drugi dan po 500 ml, a največ dva tedna.

Preprečevanje pojava trombembolije po operaciji in po poškodbi

Bolniku je najbolje že med operacijo oziroma čimprej po poškodbi aplicirati od 500 do 1000 ml raztopine (od 10 do 20 ml/kg/24 ur). Naslednjega dne se mu lahko aplicira še 500 ml.

Kadar je velika nevarnost nastanka tromboze (npr. pri prelomu vratu stegenice, malignomu prostate ali tumorju v trebuhu, pri dolgotrajni imobilizaciji in pri trombozi v anamnezi), dajemo Dekstran 40 še dva tedna, in sicer po 500 ml vsak drugi dan.

Žilna in plastična kirurgija

Med operacijo se aplicira 500 ml (približno 10 ml/kg) raztopine, po njej pa še enkrat ravno toliko. Tudi naslednji dan in nato največ dva tedna se vsak drugi dan aplicira po 500 ml Dekstrana 40.

Kirurški posegi na odptrem srcu

Kot dodatek tekočini za polnjenje aparature za zunajtelesni krvni obtok se aplicira od 10 do 20 ml/kg. V perfuzijski raztopini je lahko največ 3.0 % dekstrana 40.

Pooperacijsko odmerjanje Dekstrana 40 je enako kot pri moteni mikrocirkulaciji.

4.3 Kontraindikacije:

- preobčutljivost za dekstran 40 ali katerokoli pomožno snov zdravila,
- izrazita nagnjenost h krvavitvam (npr. trombocitopenija),
- huda ledvična odpoved z oligurijo in anurijo,
- hipervolemija,
- hiperhidracija,
- znotrajlobanjska krvavitev (zdravnik mora oceniti, kolikšna je korist in kolikšno tveganje pri uporabi raztopine),
- pljučni edem,
- pri bolnikih, ki se zdravijo s heparinom,
- pri bolnikih, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija,
- pri nedonošenčkih in novorojenčkih od 0 do 27 dni.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Da bi zmanjšali tveganje za pojav anafilaktične reakcije, je treba Dekstran 1 uporabiti pred Dekstranom 40.

Dekstran 40 je onkotsko delujoča raztopina, zato lahko povzroči volumsko obremenitev krvnega obtoka. To je treba upoštevati zlasti pri starejših bolnikih s srčnim popuščanjem.

Da se prepreči morebitno okvaro tubulov (osmозна nefroza), je potrebno pri dehidriranih bolnikih vzpostaviti ravnovesje vode in elektrolitov z aplikacijo elektrolitov.

Bolnikom s fibrinogenopenijo in afibrinogenemijo se Dekstran 40 aplicira le v izjemno nujnih primerih. Kadar je bolnik izgubil več kot 30 % krvi, je potrebna poleg aplikacije Dekstrana 40 tudi transfuzija krvi. Primernost uporabe Dekstrana 40 je potrebno temeljito pretehtati pri bolnikih z znotrajlobanjsko krvavitvijo ali s hemoragično diatezo.

Vsak gram Dekstrana 40 veže v krvnem obtoku od 20 do 25 ml vode, zato se lahko volumen glede na aplicirano količino celo podvoji. Količino raztopine in hitrost aplikacije se določi glede na bolnikovo klinično stanje.

Če se med aplikacijo pojavi oligurija zaradi povečane viskoznosti urina, je potrebno diurezo spodbuditi z aplikacijo elektrolitov. Če tudi to ni učinkovito, je potrebno aplicirati diuretik (furosemid ali manitol).

Raztopino je treba uporabiti takoj po odprtju.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Dekstran 40

500 ml raztopine Dekstran 40 vsebuje 77 mmol (ali 77 mEq) natrija.

To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možnega sinergičnega delovanja je treba odmerke peroralnih antikoagulantov in heparina zmanjšati, kadar jih dajemo sočasno z dekstranom.

Dekstran 40 lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, zato je treba vzorce krvi vzeti pred njegovo aplikacijo. Če se jih vzame po aplikaciji, je to potrebno posebej označiti, da lahko pri njihovi analizi uporabimo ustrezne laboratorijske metode. Med zdravljenjem z dekstranom se lahko zveča specifična gostota urina. Določanje glukoze v krvi in urinu z neencimskimi metodami lahko da lažno pozitivne rezultate.

Dekstran v krvi lahko vpliva na rezultate preiskav o celokupnih beljakovinah in bilirubinu, ne vpliva pa na določanje faktorja Rh v krvi, na Coombsov test in navzkrižne reakcije.

Eritrociti, obdelani s proteolitičnimi encimi (papain, ficin, bromelin), so v serumu, ki vsebuje dekstran, nagnjeni k psevdoagultinaciji.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnicam dajemo Dekstran 40 izredno previdno (zdravnik mora oceniti pričakovano koristnost zdravljenja in tveganje za otroka) in **za natančno opredeljeno indikacijo**.

Pred tem morajo dobiti Dekstran 1, kajti posledice morebitne preobčutljivostne reakcije so pri nosečnicah lahko usodne zanje in za otroka.

Dekstran 40 ne prehaja skozi placentno.

Dojenje

Podatkov o izločanju dekstrana z materinim mlekom ni. Pri dajanju zdravila doječim materam je potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

- 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 ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

- neznana pogostnost: trombocitopenija.

Bolezni imunskega sistema:

- redki: preobčutljivostne reakcije. Kožne reakcije (izpuščaj, rdečica, urtikarija), blaga vročina, srbečica, prebavne motnje, tahikardija in anafilaktični šok so verjetno posledica sproščanja vazoaktivnih snovi (histamina in bradikina). Njihov učinek se lahko zmanjša z antihistaminiki (posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznimi srca) in s kortikosteroidi. Pojavijo se v prvih minutah aplikacije, zato je potrebno bolnika skrbno opazovati in po potrebi pravočasno ustaviti apliciranje. Volumski primanjkljaj je potrebno v takem primeru nadomestiti z drugo raztopino.

- zelo redki: anafilaktična reakcija z morebitno smrtjo. Če pride do anafilaktične reakcije, je potrebna avtotransfuzija ter aplikacija kisika, adrenalina in velikih odmerkov kortikosteroidov. Bolniki s hudo anafilaktično reakcijo imajo zvečan titer protiteles proti dekstranu (DRA), ki z Dekstranom 40 in Dekstranom 70 tvorijo škodljive imunske komplekse. **Običajen previdnostni ukrep je aplikacija raztopine Dekstran 1 pred aplikacijo raztopine Dekstran 70, s čimer se lahko zmanjša tveganje za anafilaktično reakcijo.**

Žilne bolezni:

- neznana pogostnost: kapilarna krvavitev, npr. na površini rane, je znak zvišanega kapilarnega perfuzijskega tlaka in pospešene mikrocirkulacije (ekstravazacija).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

- neznana pogostnost: povečanje vrednosti jetrnih transaminaz.

Bolezni sečil:

- neznana pogostnost: pri nezadostno hidriranih bolnikih lahko pride do okvare ledvic.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

- neznana pogostnost: lokalna preobčutljivostna reakcija na mestu aplikacije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi povečanega volumna tekočine v obtoku se lahko pojavi pljučni edem, zlasti pri bolnikih s srčno insuficienco. Infundiranje je treba prekiniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE ZNAČILNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nadomestki krvi in plazemske proteinske frakcije. Oznaka ATC: B05AA05.

Dekstran 40 (ali 100 mg/ml) je koloidna raztopina dekstrana 40 s srednjo molekulsko maso približno 40 000. Raztopina reagira kislo (srednja vrednost pH je 5,0). Dekstrani so polisaharidi glukoze, ki nastanejo po encimski cepitvi saharoze ob prisotnosti bakterij. S koloidnoosmotskim delovanjem Dekstran 40 preusmeri vodo iz intersticija v žilni prostor, zato se pri hitri aplikaciji volumen glede na aplicirano količino celo podvoji. Zaradi tega je raztopina zelo primerna za hitro nadomeščanje volumna plazme. Na volumen plazme vpliva od tri do štiri ure. Po aplikaciji se izboljša suspenzijska stabilnost krvi, ker preprečuje agregacijo eritrocitov in trombocitov. Zmanjša viskoznost krvi, povzroča hemodilucijo in vzpostavlja normalen obtok v kapilarah.

Teoretična osmolarnost: 330 mosm/l.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenskem odmerjanju je Dekstran 40 hitro razpoložljiv v sistemske krvnem obtoku.

Koncentracija dekstrana 40 v plazmi je odvisna od hitrosti infuzije, skupne uporabljene količine zdravila in hitrosti izginjanja zdravila iz plazme.

Porazdelitev

Po posamezni infuziji dekstrana 40 se volumen zdravila v krvnem obtoku najbolj poveča v nekaj minutah po infuziji.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se v prvi uri po infuziji koncentracija zdravila v plazmi hitro znižuje, po tem pa se znižuje počasneje.

Povečanje volumna se lahko ohrani 24 ur ali dlje.

Presnova

Po posamezni injekciji dekstrana 40 se skupna serumska koncentracija dekstrana v prvi uri najprej hitro zniža, kar izraža hitro odstranitev nizkomolekularnih komponent. Po 2,5 ure je vrednost v plazmi

za polovico nižja glede na najvišjo vrednost in v 12 urah se 50–70 % celotnega odmerka izloči z urinom.

Izločanje

V 24 urah po vnosu se približno 70-odstotnega odmerka Dekstrana 40 izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Molekule dekstrana z molekulsko maso, večjo ali enako 50.000, se ne izločijo skozi ledvice, temveč se počasi razgradijo v glukozo, ki se presnovi v ogljikov dioksid in vodo. Majhna količina infundiranega dekstrana se izloči tudi skozi prebavila z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri akutnem odmerjanju je intravenska aplikacija dekstrana 40 pri kuncih in dekstrana 70 pri miših, psih, kuncih in podganah povzročila preobremenitev krvnega obtoka (šok), subkutana ali intraperitonealna aplikacija pa je povzročila blažje težave, v glavnem edem mehkih tkiv.

Ponavljajoča se parenteralna aplikacija velikega odmerka dekstrana 70 pri kuncih je povzročila kopičenje dekstrana v belih krvnih celicah, jetrih in vranici, vendar ni bilo dokazov o poškodbi tkiva.

V študijah posameznih in ponavljajočih se odmerkov (14 zaporednih dni), opravljenih na psih, v katerih je bil 20 ml/kg največji odmerek HSD (7,5-odstotni NaCl – 6-odstotni dekstran 70), ki so ga živali še prenašale, so se pojavili toksični učinki, kot so neorientiranost, neaktivnost, bruhanje in povečano izločanje sline, v glavnem zaradi hipertonične komponente raztopine, natrijevega klorida.

Dekstran nima mutagenih učinkov.

Dekstran, zmešan s hrano, ki so ga 480 dni dajali podganam v študijah peroralnega odmerjanja, ni pokazal karcinogenega potenciala. Vendar je dekstran sulfat natrij, ko so dalj časa peroralno uporabljali njegov sintetični sulfatiran polisaharid, pokazal močno karcinogeno delovanje na črevo in rektum pri podganah. Zdi se, da je to odvisno od molekulske mase.

Dekstran ni pokazal teratogenih učinkov, ko so ga uporabljali pri razvijajočih se piščančjih embrijih. Največji odmerki, ki so jih preskusili, so bili 10 mg/jajce. Drugih študij o teratogenosti in toksičnih učinkih na razmnoževanje ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi:

- natrijev klorid
- natrijev hidroksid
- koncentrirana klorovodikova kislina
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja raziskav o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Zdravilo Dekstran 40 je po odprtju steklenice namenjen takojšnji aplikaciji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne 500-mililitrske steklenice (površinsko obdelano steklo tipa III po Ph.Eur.), zaprte s klorobutilnim gumijastim zamaškom in pokrite z COMBI CAP zaporko za infuzijske steklenice. Steklenica s 500 ml raztopine za infundiranje.

Škatla z 10 steklenicami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom
Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJE ZA PROMET

HRVATSKI ZAVOD ZA TRANSFUZIJSKU MEDICINU
Petrova 3, 10 0000 Zagreb, Hrvatska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/92/01440/002

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17.07.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 04.09.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.10.2016