

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voluven 10%, 10% + 0,9%, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1000 ml roztworu do infuzji zawiera:

Poli(O-2-hydroksyetylo)skrobia	100 g
- stopień podstawienia 0,38 – 0,45	
- średnia masa cząsteczkowa = 130 000 Da	
Sodu chlorek	9 g

Elektrolity:

Na ⁺	154 mmol/l
Cl ⁻	154 mmol/l

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.

Teoretyczna osmolarność:	308 mOsm/l
Kwasowość roztworu:	< 1,0 mmol NaOH/l
pH:	4,0 - 5,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie hipowolemii oraz wstrząsowi, szczególnie gdy zamierzony jest większy wzrost objętości osocza niż objętości wstrzykiwanego roztworu.

Utrzymanie odpowiedniej objętości krwi krążącej w trakcie zabiegów operacyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania dożylnego w postaci infuzji

Pierwsze 10 do 20 ml należy podawać dożylnie powoli, prowadząc ścisłą obserwację pacjenta. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna (patrz punkt 4.8), należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dawka dobową i szybkość infuzji zależy od utraty krwi przez pacjenta, od utrzymywania lub przywrócenia hemodynamiki i od hemodylucji (efekt rozcieńczenia).

Przy ustalaniu dawkowania należy uwzględnić, że wzrost objętości osocza w przestrzeni śródnaczyniowej, jest większy niż objętość podanego roztworu.

Maksymalna dawka dobową:

Maksymalna dawka dobową wynosi do 30 ml produktu leczniczego Voluven 10% na kg mc. (co odpowiada 3,0 g hydroksyetyloskrobi i 4,62 mmol sodu/kg mc.). Odpowiada to 2,1 l produktu leczniczego Voluven 10% dla pacjenta o masie ciała 70 kg.

Produkt leczniczy Voluven 10% może być podawany wielokrotnie w ciągu kilku dni, odpowiednio do potrzeb pacjenta. Długość leczenia zależy od czasu trwania i rozmiaru hipowolemii i wstrząsu, hemodynamiki i hemodylucji.

Dawkowanie u dzieci

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voluven 10% u dzieci.

Szczególnie u noworodków i niemowląt, zalecane jest stosowanie roztworów izoonkotycznych, takich jak produkt leczniczy Voluven, niż roztworów hiperonkotycznych. Dlatego produkt leczniczy Voluven 10% powinien być stosowany u dzieci tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.3 Przeciwwskazania

- Przeciążenie płynami (przewodnienie), zwłaszcza w przypadkach obrzęku płucnego i zastoinowej niewydolności serca
- Niewydolność nerek z oligurią lub anurią, niezwiązana z hipowolemią
- Pacjenci leczeni hemodializą
- Krwawienie wewnętrzne
- Ciężka hipernatremia lub ciężka hiperchloremia
- Znana nadwrażliwość na hydroksyetylenoskrobię

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy bezwzględnie unikać przeciążenia płynami wynikającego z przedawkowania, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca lub ciężką niewydolnością nerek, u których należy uwzględnić zwiększone zagrożenie przewodnieniem. W takich przypadkach należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie.

Jeśli roztwory koloidalne stosowane są u pacjentów z niewydolnością nerek, zaleca się użyć roztworów izoonkotycznych, takich jak HES 130/0,4 (Voluven 6%), gdyż brak jest danych na temat stosowania u takich pacjentów hiperonkotycznych roztworów koloidowych, takich jak HES 130/0,4 (Voluven 10%).

Dializa oraz uszkodzenia nerek z oligurią lub anurią, niezwiązaną z hipowolemią, są przeciwwskazaniami do stosowania, patrz punkt 4.3.

W przypadku ciężkiego odwodnienia jako pierwszy powinien być podany roztwór krystaloidów.

Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy krwi, bilans płynów i czynność nerek. Ważne jest, aby zapewnić dostateczną ilość płynów. Należy podać odpowiedni płyn w celu uzupełnienia strat, będących konsekwencją przemieszczenia się płynu z przestrzeni międzykomórkowej do śródnaczyniowej.

Szczególna ostrożność należy zachować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i ciężkimi zaburzeniami krwawienia, np. hemofilią i zdiagnozowaną lub podejrzaną chorobą von Willebrand'a.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voluven 10% u dzieci, patrz punkt 4.2.

Oдноśnie występowania reakcji anafilaktoidalnych, patrz punkt 4.2 i 4.8.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczas nie stwierdzono występowania interakcji z innymi produktami leczniczymi lub żywnością.

Patrz także punkt 4.8 odnośnie stężenia amylazy w surowicy, które może być zwiększyć się w czasie podawania hydroksyetyloskrobi, zaburzać diagnostykę zapalenia trzustki.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Voluven 10% na ciążę. Jednakże, badania na zwierzętach z użyciem produktu leczniczego Voluven 10% nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3). Nie zaobserwowano objawów działania teratogenego..

Produkt leczniczy Voluven 10% powinien być użyty podczas ciąży jedynie w przypadku, gdy potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy hydroksyetyloskrobia przenika do mleka kobiecego. Nie ma badań oceniających wydzielanie hydroksyetyloskrobi do mleka u zwierząt. Decyzja dotycząca kontynuowania lub przerwania karmienia piersią, lub kontynuowania, lub przerwania terapii produktem leczniczym Voluven 10%, powinna być podjęta po przeprowadzeniu oceny korzyści dla dziecka wynikającego z karmienia piersią i korzyści z zastosowania produktu leczniczego Voluvenu 10% u matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Voluven 10% nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko (przy dużych dawkach): Podczas podawania hydroksyetyloskrobi, oprócz efektów rozcieńczenia krwi mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia zależne od dawki.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Produkty lecznicze zawierające hydroksyetyloskrobię mogą prowadzić do wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych (nadwrażliwość, łagodne objawy grypopodobne, bradykardia, tachykardia, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc pochodzenia nie sercowego). Wszyscy pacjenci otrzymujący skrobię w postaci infuzji powinni być ściśle monitorowani celem wykrycia takich reakcji. Jeżeli wystąpią, należy natychmiast przerwać infuzję i jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często (zależnie od dawkowania): Długotrwałe podawanie dużych dawek hydroksyetyloskrobi często powoduje świąd (swędzenie), który jest znanym działaniem niepożądanym po zastosowaniu hydroksyetyloskrobi.

Badania diagnostyczne

Często (zależnie od dawkowania): Podczas podawania hydroksyetyloskrobi może zwiększać się aktywność amylazy w surowicy, co może zaburzać diagnostykę zapalenia trzustki. Podwyższona aktywność amylazy spowodowana jest spowolnioną eliminacją kompleksów typu enzym – substrat powstałych z amylazy oraz hydroksyetyloskrobi i nie ma wartości diagnostycznej w zapaleniu trzustki.

Często (zależnie od dawkowania): W wysokich dawkach może wywołać odpowiednie rozcieńczenie składników krwi, takich jak czynniki krzepnięcia i innych białek osocza, oraz zwiększenie hematokrytu.

4.9 Przedawkowanie

Tak jak w przypadku wszystkich preparatów osoczozastępczych, przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia układu krążenia (np. obrzęku płuc). W takim wypadku należy natychmiast przerwać infuzję, i jeśli to konieczne, zastosować środek moczopędny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substytuty krwi i frakcje białek osocza, kod ATC: B05A A07

Produkt leczniczy Voluven 10% jest syntetycznym koloidem służącym do zastępowania objętości osocza, którego wpływ na zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i hemodylucję zależy od stopnia podstawienia cząsteczki grupami hydroksyetylowymi (0,4), średniej masy cząsteczkowej (130 000 Da), stężenia (10%), jak również od dawki i szybkości infuzji. Zawarta w produkcie leczniczym Voluven 10% hydroksyetyloskrobia (HES 130/0,4) jest otrzymywana ze skrobi kukurydzy woskowej i ma stopień podstawienia (współczynnik C_2/C_6) około 9:1. Produkt leczniczy Voluven 10% jest roztworem hiperonkotycznym, tj. zwiększenie objętości osocza w przestrzeni śródnaczyniowej jest większe niż objętość podanego roztworu. U ochotników, infuzja 500 ml produktu leczniczego Voluven 10% w ciągu 30 min powodowała względne zwiększenie objętości krwi o 20% oraz zwiększenie wyjściowej objętości osocza o 32%. Hiperwolemiczny efekt objętościowy utrzymywał się przez 5 do 6 godzin.

Po izowolemicznej wymianie krwi na Voluven efekt objętościowy utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka hydroksyetyloskrobi jest złożona i zależna od masy cząsteczkowej oraz głównie od stopnia podstawienia cząsteczek oraz wzoru podstawienia (współczynnik C_2/C_6). Przy podaniu dożylnym, cząsteczki mniejsze od progu nerkowego (m. cz. 60 000 – 70 000 Da) są szybko wydalone z moczem, zaś większe cząsteczki są metabolizowane przez α -amylazę osocza a produkty rozkładu wydalone przez nerki.

Średnia masa cząsteczek *in vivo* w osoczu, 1,5 godziny po infuzji produktu leczniczego Voluven 10% wynosi około 65 000 Da i przez cały okres leczenia ma wartość przewyższającą próg nerkowy.

Objętość dystrybucji wynosi około 5,9 litra. Po 30 minutach od zakończenia infuzji stężenie w osoczu wynosi nadal 81% stężenia maksymalnego. Po 6 godzinach stężenie w osoczu zmniejsza się do 16%. Po podaniu pojedynczej dawki 500 ml, stężenie hydroksyetyloskrobi w osoczu wraca do wartości niemal wyjściowych po 24 godzinach.

Po podaniu 500 ml produktu leczniczego Voluven 10% klirens osoczowy wynosił 26,0 ml/min, zaś wartość AUC 28,8 mg/ml x h, co wskazuje na nieliniową farmakokinetykę. Po jednorazowym podaniu 500 ml okresy półtrwania w osoczu wynosiły: $t_{1/2\alpha} = 1,54$ h; $t_{1/2\beta} = 12,8$ h.

Podczas podawania tej samej dawki (500 ml) roztworu 6% pacjentom ze stabilną, łagodną do ciężkiej, niewydolnością nerek, wartość AUC umiarkowanie zwiększała się 1,7-krotnie (95%, przedział ufności: 1,44 i 2,07) u pacjentów z wartością $Cl_{Cr} < 50$ ml/min, w porównaniu z grupą o wartości $Cl_{Cr} > 50$ ml/min. Niewydolność nerek nie ma wpływu na końcowy okres półtrwania oraz najwyższe stężenie hydroksyetyloskrobi (HES) w osoczu. Przy wartości $Cl_{Cr} \geq 30$ ml/min, w moczu można było wykryć 59% substancji czynnej HES 130/0,4, zaś przy wartości Cl_{Cr} 15 do 30 ml/min – 51%.

Nie obserwowano znaczącej kumulacji w osoczu podczas podawania ochotnikom 500 ml/dobę 10% roztworu zawierającego HES 130/0,4, nawet przy podawaniu przez okres 10 dni. W modelu eksperymentalnym na szczurach, po wielokrotnych dawkach 0,7 g HES 130/0,4 /kg mc./dobę przez 18 dni, kumulacja w tkankach po 52 dniach od ostatniego podania wynosiła 0,6% całkowitej podanej dawki. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voluven 10% u pacjentów leczonych dializami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła:

Dożylna infuzja 90 ml/kg mc./dobę produktu leczniczego Voluven 10% u szczurów i psów przez 3 miesiące nie wywoływała objawów toksyczności, z wyjątkiem objawów związanych ze zwiększonym obciążeniem nerek i wątroby, spowodowanym wychwytem i metabolizmem hydroksyetyloskrobi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, miększu wątroby i innych tkankach powiązanych z niefizjologicznym stanem, w jakim zwierzęta znajdowały się podczas testu.

Najniższa toksyczna dawka hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym Voluven 10% wynosi więcej niż 9 g/kg mc./dobę, co jest ilością przynajmniej 3 razy większą niż maksymalne dawki stosowanej podczas leczenia ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Produkt leczniczy Voluven 10% nie wykazywał właściwości teratogennych u szczurów i królików. Letalny wpływ na zarodki królików zaobserwowano przy dawce 50 ml/kg mc./dobę. U szczurów pojedyncze wstrzyknięcie tej dawki podczas ciąży i laktacji powodowało zmniejszenie masy ciała potomstwa i wywoływała opóźnienia w rozwoju. Jednakże działanie fetotoksyczne na zarodki szczurów i królików obserwowano jedynie przy dawkach toksycznych dla matek. U samic zaobserwowano objawy przeciążenia płynami. Nie przeprowadzono badań płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny 25% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać mieszania z innymi produktami leczniczymi. W wyjątkowych przypadkach, gdy jest konieczne mieszanie z innymi produktami leczniczymi, należy zwrócić uwagę na zgodność (brak zmętnienia lub osadu), aseptyczne wykonanie wstrzyknięcia i staranne wymieszanie.

6.3 Okres ważności

a) Okres ważności produktu leczniczego w opakowaniu do sprzedaży:

Worek poliolefinowy (*freeflex*): 3 lata.

Butelka polietylenowa (KabiPac, wykonana z LDPE): 3 lata.

b) Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy powinien być użyty natychmiast.

Jeśli roztworu nie podano natychmiast, to za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt leczniczy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek poliolefinowy (*freeflex*) w ochronnym worku zewnętrznym: 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

Butelka polietylenowa (KabiPac, wykonana z LDPE): 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować bezpośrednio po otwarciu butelki lub worka.

Produktu leczniczego Voluven 10% nie należy stosować po upływie terminu ważności. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Należy podawać jedynie roztwór przezroczysty, z nieuszkodzonego opakowania.

Przed użyciem usunąć ochronny worek zewnętrzny z poliolefinowego worka (*freeflex*).

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17196

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-08-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-08-04