

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volulyte 6%, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1000 ml roztworu do infuzji zawiera:

Poli(O-2-hydroksyetylo)skrobia	60,00 g
- Stopień podstawienia 0,38 – 0,45	
- Średnia masa cząsteczkowa = 130 000 Da	
Sodu octan trójwodny	4,63 g
Sodu chlorek	6,02 g
Potasu chlorek	0,30 g
Magnezu chlorek sześciowodny	0,30 g

Elektrolity:

Na ⁺	137,0 mmol/l
K ⁺	4,0 mmol/l
Mg ⁺⁺	1,5 mmol/l
Cl ⁻	110,0 mmol/l
CH ₃ COO ⁻	34,0 mmol/l

Teoretyczna osmolarność:	286,5 mOsm/l
Kwasowość miareczkowalna:	< 2,5 mmol NaOH/l
pH:	5,7 – 6,5

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie hipowolemii. Utrzymanie odpowiedniej objętości krwi krążącej w trakcie zabiegów chirurgicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania we wlewie dożylnym.

Pierwsze 10 do 20 ml należy podawać dożylnie powoli, stale obserwując pacjenta (ze względu na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktoidalnej).

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

Maksymalna dawka dobową:

Do 50 ml Volulyte 6% na kg masy ciała (co odpowiada 3,0 g hydroksyetyloskrobi, 6,85 mmol sodu i 0,2 mmol potasu na kg masy ciała). Odpowiada to 3500 ml Volulyte 6% dla pacjenta o masie ciała 70 kg.

Volulyte 6% 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.

Leczenie dzieci

Odnośnie stosowania preparatu u dzieci, patrz punkt 5.1.

Dawkowanie u dzieci należy dostosować do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na koloidy, biorąc pod uwagę chorobę podstawową, hemodynamikę, produkcję moczu i stopień nawodnienia.

Instrukcja dotycząca stosowania preparatu, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Przeciążenie płynami (nadmierne nawodnienie), zwłaszcza w przypadkach obrzęku płucnego i zastoinowej niewydolności serca
- Niewydolność nerek z oligurią lub anurią, niezwiązana z hipowolemią
- Pacjenci leczeni hemodializami
- Krwawienie wewnątrzczaszkowe
- Znana nadwrażliwość na skrobię

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać przewodnienia spowodowanego przedawkowaniem. Zwiększone ryzyko przewodnienia należy wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca lub ciężką niewydolnością nerek; należy dostosować dawkę.

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

Szczególne ostrożności konieczne są u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami elektrolitowymi takimi, jak hiperkaliemia, hipernatremia, hipermagnezemia i hiperchloremia.

W zasadach metabolicznych i w stanach klinicznych, w których należy unikać alkalizacji, należy preferować podawanie roztworu soli, takiego jak inny, podobny produkt leczniczy zawierający HES 130/0,4 w 0,9% roztworze chlorku sodu, nad alkalizujące roztwory takie jak preparat Volulyte 6%.

Ważne jest, aby zapewnić dostateczną ilość płynów, regularnie monitorować pracę nerek i bilans płynów.

Szczególne ostrożności konieczne są u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby lub ciężkimi zaburzeniami krwawienia, np. ciężkie przypadki choroby von Willebrand'a.

Należy monitorować elektrolity w surowicy krwi.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania tego preparatu u dzieci. Preparat powinien być podawany dzieciom tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny stosunku korzyści i ryzyka (szczególnie w przypadku dzieci poniżej pierwszego roku życia, u których niezależnie od zastosowania preparatu istnieje możliwość rozwinięcia się kwasicy mleczanowej).

Oдноśnie wystąpień reakcji rzekomoanafilaktycznych, patrz punkt 4.8.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jak dotąd nie stwierdzono występowania interakcji z innymi produktami leczniczymi lub żywieniowymi.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych powodujących zatrzymanie potasu lub sodu.

Patrz także punkt 4.8, w zakresie stężenia amylazy w surowicy, które może być podwyższone w czasie podawania hydroksyetyloskrobi, zakłócając diagnostykę zapalenia trzustki.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ma dostępnych danych klinicznych dla preparatu Volulyte 6%, dotyczących wpływu na ciążę. Jakkolwiek, badania na zwierzętach z użyciem podobnego produktu leczniczego zawierającego HES 130/0,4 w 0,9% roztworze chlorku sodu, nie wykazały szkodliwego wpływu na rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3). Nie zaobserwowano dowodów teratogenności.

Volulyte 6% powinien być użyty podczas ciąży jedynie w wypadku, gdy potencjalna korzyść usprawiedliwia potencjalne zagrożenie dla płodu.

Nie wiadomo, czy hydroksyetyloskrobia przenika do mleka kobiecego. Nie ma badań oceniających wydzielanie hydroksyetyloskrobi do mleka u zwierząt. Decyzja dotycząca kontynuowania/przerwania karmienia piersią, lub kontynuowania/przerwania leczenia Volulyte 6%, powinna być podjęta po przeprowadzeniu oceny, czy korzyści dla dziecka płynące z karmienia piersią, przeważają nad korzyścią z zastosowania Volulyte 6% u matki.

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

Volulyte 6% nie ma wpływu, na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych podzielono na:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko (po zastosowaniu dużych dawek): Podczas podawania hydroksyetyloskrobi mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia krwi zależne od dawki.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Produkty lecznicze zawierające hydroksyetyloskrobię mogą prowadzić do reakcji anafilaktycznych (nadwrażliwość, łagodne objawy grypopodobne, bradykardia, tachykardia, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc pochodzenia nie sercowego). W przypadku wystąpienia reakcji nietolerancji należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często (zależnie od wielkości dawki): Długotrwałe podawanie dużych dawek hydroksyetyloskrobi często może powodować świąd (swędzenie), które jest znanym działaniem niepożądanym hydroksyetyloskrobi. Swędzenie może nie wystąpić aż do kilku tygodni od wykonania ostatniego wlewu i może się utrzymywać przez miesiące.

Badania diagnostyczne

Często (zależnie od wielkości dawki): Często, podczas podawania hydroksyetyloskrobi może zwiększać się aktywność amylazy w surowicy, co może zaburzać diagnostykę zapalenia trzustki. Zwiększona aktywność amylazy spowodowana jest spowolnioną eliminacją kompleksów typu enzym – substrat powstałych między amylazą a hydroksyetyloskrobią i nie ma wartości diagnostycznej w zapaleniu trzustki.

Często (zależnie od wielkości dawki): Po dużych dawkach może nastąpić efekt rozcieńczenia, odpowiadający rozcieńczeniu składników krwi, takich jak czynniki krzepnięcia i inne białka osocza oraz zmniejszenie hematokrytu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Volulyte 6% jest syntetycznym koloidem służącym do leczenia osoczozastępczego, którego wpływ na wypełnienie łożyska naczyniowego i hemodylucję zależy od stopnia podstawienia cząsteczki grupami hydroksyetylowymi (0,4), średniej masy cząsteczkowej (130 000 Da), stężenia (6%), jak również od dawkowania i szybkości wlewu. Zawarta w Volulyte 6% hydroksyetyloskrobia (HES 130/0,4) jest otrzymywana ze skrobi kukurydzianej i ma stopień podstawienia (współczynnik C_2/C_6) około 9:1.

Infuzja 500 ml podobnego produktu leczniczego zawierającego HES 130/0,4 (6%) w 0,9% roztworze chlorku sodu przeprowadzona u ochotników, doprowadziła w ciągu 30 minut do stacjonarnego, niepowiększającego się zwiększenia objętości o około 100% w stosunku do przetaczanej objętości, które trwało około 4 do 6 godzin.

Po izowolemicznej wymianie krwi na produkt HES 130/0,4 w 0,9% roztworze chlorku sodu efekt objętościowy utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

Volulyte 6% zawiera izotoniczną kombinację jonów: sodu (Na^+), potasu (K^+), magnezu (Mg^{++}), chlorkowych (Cl^-) i octanowych (CH_3COO^-). Octan jest metabolizowalnym anionem, który jest utleniany w różnych organach i ma działanie alkalizujące.

Volulyte 6% zawiera zredukowaną zawartość chlorków i dlatego przeciwdziała rozwinięciu się kwasicy metabolicznej, szczególnie kiedy wymagane jest podanie dużej dawki infuzji lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

W chirurgii serca stężenie chlorków było znacząco niższe i zaobserwowano, iż niedobór zasad jest mniejszy po Volulyte 6% w porównaniu z produktem leczniczym HES 130/0,4 (6%) w 0,9% roztworze chlorku sodu.

Leczenie dzieci

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u dzieci. Jakkolwiek dostępne są ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych dotyczące stosowania u dzieci podobnego produktu leczniczego HES 130/0,4 (6%) w 0,9% roztworze chlorku. W celu stabilizacji parametrów hemodynamicznych, podczas zabiegów chirurgicznych innych niż kardiochirurgiczne, produkt leczniczy z dobrą tolerancją i zachowanym bezpieczeństwem, podawano w średniej objętości 16 ± 9 ml/kg mc. u 41 dzieci, w tym także noworodków i niemowląt (< 2 lat). Tolerancja tego preparatu podawanego w okresie okołozabiegowym, była porównywalna jak w przypadku użycia roztworu 5% albuminy (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka hydroksyetyloskrobi jest złożona, zależna od masy cząsteczkowej i stopnia podstawienia cząsteczek oraz wzoru podstawienia (współczynnik C_2/C_6). Po podaniu dożylnym, cząsteczki mniejsze od progu nerkowego (60 000 – 70 000 Da) są szybko wydalone do moczu, zaś większe cząsteczki są metabolizowane przez α -amylazę osoczną zanim produkty rozkładu zostaną wydalone przez nerki.

Średnia masa cząsteczkowa *in vivo* produktu leczniczego HES 130/0,4 w osoczu, bezpośrednio po infuzji wynosi 70 000 – 80 000 Da i przez cały okres leczenia ma wartość przewyższającą próg nerkowy.

Objętość dystrybucji wynosi około 5,9 litra. W 30 minut po zakończeniu wlewu stężenie w osoczu HES 130/0,4 (6%) wynosi ciągle 75% stężenia maksymalnego. Po 6 godzinach stężenie w osoczu obniża się do 14%. Po podaniu pojedynczej dawki 500 ml, stężenie hydroksyetyloskrobi w osoczu wraca do wartości niemal wyjściowych po 24 godzinach.

Po podaniu 500 ml produktu leczniczego HES 130/0,4 (6%) klirens osoczowy wynosił 31,4 ml/min, zaś wartość $\text{AUC } 14,3 \text{ mg/ml} \times \text{h}$, co wskazuje na nieliniową farmakokinetykę. Po jednorazowym podaniu 500 ml preparatu, okresy półtrwania w osoczu wynosiły odpowiednio: $t_{1/2\alpha} = 1,4 \text{ h}$; $t_{1/2\beta} = 12,1 \text{ h}$.

Podczas podawania tej samej dawki (500 ml) osobom ze stabilną niewydolnością nerek o stopniu zaawansowania od lekkiego do ciężkiego, AUC zwiększało się 1,7-krotnie (przedział ufności: 1,44 do 2,07; 95%) u pacjentów z wartością $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 50 \text{ ml/min}$, w porównaniu z grupą z wartością $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50 \text{ ml/min}$. Końcowy okres półtrwania oraz najwyższe stężenie hydroksyetyloskrobi (HES) w osoczu nie uległy zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek. Przy wartości $\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 30 \text{ ml/min}$, w moczu można było wykryć 59% leku, zaś przy wartości $\text{Cl}_{\text{Cr}} 15 \text{ do } 30 \text{ ml/min}$ – 51%.

Nie obserwowano statystycznie znamiennej kumulacji w osoczu podczas podawania ochotnikom 500 ml/dobę 10% roztworu HES 130/0,4 przy podawaniu przez okres ponad 10 dni.

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

W modelu eksperymentalnym na szczurach, po powtarzających się dawkach 0,7 g/kg mc./dobę produktu leczniczego HES 130/0,4 przez 18 dni, kumulacja tkankowa po 52 dniach od ostatniego podania wynosiła 0,6% całkowitej podanej dawki.

Nie ma danych dotyczących stosowania Volulyte 6% u pacjentów leczonych dializami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła:

Dożylnie podawanie 9 g /kg mc./dobę produktu leczniczego Volulyte 6% szczurom i psom przez 3 miesiące nie wywołało objawów zatrucia, z wyjątkiem zwiększonego obciążenia nerek i wątroby, spowodowanego absorpcją i metabolizmem hydroksyetyloskrobi w układzie siateczkowo - śródbłonkowym, mięszu wątroby i innych tkankach powiązanego z нефизjologicznym stanem, w jakim zwierzęta znajdowały się podczas testu.

Najniższa szkodliwa dawka hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym Volulyte 6% wynosi więcej niż 9 g/kg mc./dobę, co jest ilością przynajmniej 3 razy większą niż maksymalne dawki stosowane podczas leczenia ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Preparat Volulyte 6% nie wykazywał żadnych właściwości teratogennych podczas stosowania u szczurów lub królików. Zabójczy wpływ na zarodki w przypadku królików zaobserwowano po dawkowaniu 5 g/kg mc./dobę. U szczurów jedna, duża, szybko podana dawka podczas ciąży i laktacji powodowała zmniejszenie masy ciała potomstwa i wywoływała opóźnienia w rozwoju. Jakkolwiek, toksyczny wpływ na zarodek/plód u szczurów i królików był jedynie obserwowany na poziomie dawek toksycznych dla matki. U samic zaobserwowano oznaki przewodnienia. Nie przeprowadzono testów płodności na zwierzętach bezpośrednio narażonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas solny (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań oceniających zgodność produktu leczniczego, nie należy go mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

a) Okres trwałości produktu w oryginalnym opakowaniu:

Butelka szklana:	4 lata.
Worek poliolefinowy typu Freeflex:	3 lata.

b) Okres trwałości produktu po pierwszym otwarciu opakowania:

Produkt powinien zostać użyty bezpośrednio po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych wymagań dotyczących przechowywania.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z bezbarwnego szkła typu II z halobutyłową gumową zatyczką i aluminiowym kapslem:
1 x 250 ml, 10 x 250 ml; 1 x 500 ml, 10 x 500 ml.

Worek poliolefinowy (Freeflex) w opakowaniu zewnętrznym:
1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 35 x 250 ml, 40 x 250 ml;
1 x 500 ml, 15 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

Produkt do użytku jednorazowego

Produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu butelki lub worka.

Nie zużyty roztwór należy zniszczyć.

Należy podawać jedynie roztwór przezroczysty, z nieuszkodzonego opakowania.

Przed podaniem preparatu należy usunąć opakowanie zewnętrzne z worka poliolefinowego (Freeflex).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO