

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tetraspan 60 mg/ml HES roztwór do infuzji

### **2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1000 ml roztworu zawiera:

|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| Poli(O-2-hydroksyetylo)skrobia (HES) | 60,0 g      |
| (stopień podstawienia:               | 0,42)       |
| (średnia masa cząsteczek:            | 130 000 Da) |

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| Sodu chlorek                 | 6,25 g |
| Potasu chlorek               | 0,30 g |
| Wapnia chlorek dwuwodny      | 0,37 g |
| Magnezu chlorek sześciowodny | 0,20 g |
| Sodu octanu trójwodny        | 3,27 g |
| Kwas jabłkowy                | 0,67 g |

*Stężenie elektrolitów:*

|           |              |
|-----------|--------------|
| Sód       | 140,0 mmol/l |
| Potas     | 4,0 mmol/l   |
| Wapń      | 2,5 mmol/l   |
| Magnez    | 1,0 mmol/l   |
| Chlorki   | 118,0 mmol/l |
| Octany    | 24,0 mmol/l  |
| Jabłczany | 5,0 mmol/l   |

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

|                          |              |
|--------------------------|--------------|
| pH:                      | 5,6–6,4      |
| Osmolarność teoretyczna: | 296 mOsmol/l |
| Kwasowość miareczkowa:   | <2,0 mmol/l  |

### **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie zagrażającej lub objawowej hipowolemii i wstrząsu.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### **Dawkowanie**

Dawka dzienna i szybkość infuzji zależą od ilości utraconej krwi oraz od ilości płynów potrzebnej do zachowania lub przywrócenia parametrów hemodynamicznych.

Pierwsze 10-20 ml należy podawać wolno i pod uważną kontrolą, w celu jak najszybszego wykrycia wszelkich reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Należy ograniczyć wielkość dawki zgodnie ze stopniem hemodylucji, patrz punkt 4.4 i 4.8.

#### *Dorośli*

Maksymalna dawka dzienna:

Do 50 ml leku Tetraspan na kg masy ciała (mc.) (równoważne 3,0 g hydroksyetyloskrobi / kg masy ciała).

Odpowiada to 3500 ml produktu Tetraspan 60 mg/ml dla pacjenta ważącego 70 kg.

#### *Maksymalna szybkość infuzji:*

Maksymalna szybkość infuzji zależy od stanu klinicznego. Pacjenci w stanie ostrego wstrząsu mogą otrzymać do 20 ml/kg mc./godzinę (co odpowiada 0,33 ml / kg / min lub 1,2 g hydroksyetyloskrobi / kg masy ciała / godzinę).

W sytuacjach zagrażających życiu można podać szybko 500 ml w postaci infuzji pod ciśnieniem. Patrz również punkt 4.2.

#### *Dzieci*

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania HES o małych cząsteczkach i niskim stopniu podstawienia (HES 130/0,4) u dzieci (patrz punkt 5.1).

### **Sposób podawania**

Podanie dożylnie.

W przypadku szybkiej infuzji pod ciśnieniem, przed rozpoczęciem infuzji należy usunąć powietrze z plastikowego pojemnika i zestawu infuzyjnego w celu uniknięcia ryzyka powstania zatoru powietrznego związanego z infuzją.

Czas trwania leczenia zależy od czasu trwania i stopnia zaawansowania hipowolemii, wpływu leczenia na hemodynamikę oraz stopnia hemodylucji.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Przewodnienie, w tym obrzęk płuc
- Niewydolność nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem
- Krwotok wewnątrzczaszkowy
- Hiperkaliemia
- Ciężka hipernatremia lub ciężka hiperchloremia
- Nadwrażliwość na hydroksyetyloskrobię lub inny składnik produktu
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby\
- Zastoinowa niewydolność serca

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać przeciążenia objętościowego spowodowanego przedawkowaniem. Dawkę należy dostosowywać uważnie, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Dawka może wymagać dostosowania.

Pacjentów w podeszłym wieku z hiperwolemią należy ściśle monitorować, a dawkę należy dostosować w celu ograniczenia ryzyka upośledzenia czynności nerek.

Należy kontrolować zawartość elektrolitów w surowicy, bilans płynów i czynność nerek. Należy zapewnić odpowiednią podaż płynów.

Pacjenci z ciężkim odwodnieniem powinni najpierw otrzymać dożylnie roztwory elektrolitów.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby lub pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, zwłaszcza w przypadku hemofilii lub znanej czy podejrzewanej choroby von Willebranda.

W celu zapewnienia prawidłowego określania grupy krwi, próbkę krwi należy pobrać przed podaniem produktu Tetraspan 60 mg/ml.

Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia reakcji alergicznych (anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych), pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą, a infuzję należy rozpoczynać z małą szybkością (patrz 4.8).

Po podaniu roztworów zawierających HES może wystąpić przejściowe podwyższenie aktywności alfa-amylazy. Nie należy tego interpretować jako objawu zaburzenia czynności trzustki (patrz punkt. 4.8).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dotychczas nie obserwowano interakcji produktu Tetraspan 60 mg/ml z innymi produktami leczniczymi lub preparatami odżywczymi.

Należy dokładnie rozważyć równoczesne podawanie leków, które mogą wywoływać zatrzymywanie potasu lub sodu. Podwyższone stężenia wapnia może zwiększyć ryzyko toksycznego wpływu glikozydów naparstnicy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

*Kobiety w wieku rozrodczym*

Brak danych.

*Mężczyźni i kobiety stosujący środki antykoncepcyjne*

Brak danych.

*Ciąża*

Nie przeprowadzono badań toksykologicznych produktu Tetraspan 60 mg/ml (Tetraspan 100 mg/ml) na zwierzętach. Badania HES o małej masie cząsteczek i niskim stopniu podstawienia przeprowadzone u zwierząt wskazują, że Tetraspan 60 mg/ml (Tetraspan 100 mg/ml) powinien być stosowany w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe zagrożenie dla płodu.

*Karmienie piersią*

Ponieważ nie wiadomo czy modyfikowana skrobia z produktu Tetraspan 60 mg/ml przenika do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność podczas podawania preparatu kobietom karmiącym.

*Płodność*

Brak danych.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie dotyczy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają bezpośredni związek z działaniem leczniczym roztworów skrobi oraz podawanymi dawkami, tj. rozcieńczenie krwi w wyniku wypełnienia przestrzeni we-

wnętrznaczyniowych bez równoczesnego podania składników krwi. Może również wystąpić rozcieńczenie czynników krzepnięcia.

Reakcje nadwrażliwości, które występują bardzo rzadko, nie są zależne od dawki.

Działania niepożądane wymieniono według częstości ich występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ),

Nieczęsto ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo często:* zmniejszenie hematokrytu i obniżenie stężenia białek osocza na skutek rozcieńczenia.

*Często (w zależności od podanej dawki):* stosunkowo wysokie dawki hydroksyetyloskrobi powodują rozcieńczenie czynników krzepnięcia, a więc mogą wpłynąć na krzepnięcie krwi. Czas krwawienia i aPTT mogą ulec wydłużeniu, a aktywność kompleksu FVIII/vWF może się zmniejszyć po podaniu dużych dawek. Patrz punkt. 4.4.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Rzadko:* reakcje anafilaktyczne o różnym natężeniu. Szczegóły, patrz dział. „Reakcje anafilaktyczne” poniżej.

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

*Niezbyt często:* wlewy HES powtarzane przez kilka dni, szczególnie przy osiągnięciu wysokich dawek skumulowanych, zazwyczaj wywołują świąd, który słabo reaguje na jakiekolwiek leczenie. Swędzenie to może wystąpić kilka tygodni po zakończeniu infuzji skrobi i może się utrzymywać przez wiele miesięcy. Częstość występowania tego działania niepożądanego nie została odpowiednio zbadana dla produktu Tetraspan 60 mg/ml.

### **Badania diagnostyczne**

*Bardzo często:* infuzje HES powodują zwiększenie aktywności  $\alpha$ -amylazy w surowicy. Jest to skutek wytworzenia kompleksu amylazy z HES, o opóźnionej eliminacji nerkowej i pozanerkowej. Nie należy tego błędnie interpretować jako dowodu zaburzeń trzustki.

### **Reakcje anafilaktyczne**

Po podaniu HES mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne o różnym natężeniu. Dlatego należy uważnie monitorować wszystkich pacjentów otrzymujących infuzję skrobi, w celu wykrycia reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej infuzję należy natychmiast przerwać i zapewnić odpowiednie leczenie.

Na podstawie przeprowadzonych badań nie jest możliwe ustalenie zarówno, którzy pacjenci mogą ucierpieć w wyniku reakcji anafilaktoidalnej, jak również przebiegu oraz natężenie takiej reakcji.

Nie wykazano, aby profilaktyczne stosowanie kortykosteroidów miało działanie zapobiegawcze.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

Największe ryzyko powiązane z ostrym przedawkowaniem to hiperwolemia.

### *Leczenie*

W tym przypadku należy natychmiast przerwać infuzję i rozważyć podanie leków moczopędnych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substytuty krwi i frakcje białek osocza;  
kod ATC: B05AA07

#### *Mechanizm działania*

Tetraspan 60 mg/ml jest koloidalnym środkiem zastępującym osocze, zawierającym 6% HES w zrównoważonym roztworze elektrolitów. Średnia masa cząsteczek wynosi 130 000 Daltonów, a stopień podstawienia cząsteczek 0,42.

#### *Efekt terapeutyczny*

Tetraspan 60 mg/ml jest płynem izoonkotycznym, tzn. wewnątrznacyniowy wzrost objętości osocza jest równy objętości podawanego płynu.

Czas utrzymywania się efektu objętości zależy przede wszystkim od stopnia podstawienia cząsteczek oraz, w mniejszym stopniu, od średniej masy cząsteczkowej. Wewnątrznacyniowa hydroliza polimerów HES powoduje ciągłe uwalnianie mniejszych cząsteczek, które z kolei są aktywne onkotycznie zanim zostaną wydalone przez nerki.

Przy podaniu izowolemicznym efekt zwiększenia objętości utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

#### *Wtórny efekt terapeutyczny*

Tetraspan 60 mg/ml może obniżać hematokryt oraz lepkość osocza.

Zawartość kationów w krystaloidowej części składowej produktu Tetraspan 60 mg/ml dostosowana jest do fizjologicznych stężeń elektrolitów w osoczu. Aniony stanowią mieszaninę chlorków, octanów i jabłczanów, w celu zmniejszenia ryzyka nadmiaru chlorków we krwi i kwasicy. Dodanie octanu i jabłczanu zamiast anionów mleczanowych ma na celu zmniejszenie ryzyka kwasicy mleczanowej.

#### *Dzieci*

Doświadczenia zebrane podczas leczenia dzieci

Doświadczenia zebrane podczas leczenia dzieci są ograniczone. Średnia dawka HES 130/0,4 równa 16 ml/kg masy ciała podawana 41 niemowlętom i małym dzieciom przechodzącym zabiegi chirurgiczne inne niż operacje serca w celu stabilizacji hemodynamicznej była bezpiecznie tolerowana. W innym badaniu, 21 dzieci w wieku od 6 do 72 miesięcy poddanych operacjom serca zniosło bez komplikacji ustaloną dawkę 10 ml/kg masy ciała.

Podając Tetraspan 6% dzieciom należy indywidualnie dobierać dawkę biorąc pod uwagę stan hemodynamiczny i chorobę pierwotną. Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

HES jest mieszaniną wielu różnych cząsteczek o różnej masie cząsteczkowej i różnym stopniu podstawienia. Eliminacja zależy od masy cząsteczkowej oraz stopnia podstawienia. Cząsteczki mniejsze od tak zwanego progu nerkowego są wydalone poprzez filtrację kłębuszkową. Większe cząsteczki są rozkładane przez alfa-amylazę a następnie wydalone przez nerki. Szybkość degradacji zmniejsza się ze wzrostem stopnia podstawienia. Około 50% podanej dawki zostaje wydalone do moczu w ciągu 24 godzin.

Po jednorazowym wlewie 1000 ml produktu Tetraspan 60 mg/ml, klirens osocza wynosi 19 ml/min a AUC 58 mg x h/ml. Końcowy okres półtrwania w surowicy wynosi około 12 godzin.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono toksykologicznych badań na zwierzętach produktu Tetraspan 60 mg/ml.

Opublikowane wyniki badań toksykologicznych HES o małej masie cząsteczek i niskim stopniu podstawienia ogólnie nie wskazywały na specyficzne zagrożenia dla ludzi.

Obserwowano, że podobne produkty zawierające HES nie wykazywały genotoksyczności w standardowych badaniach.

Badania toksycznego wpływu produktów zawierających HES na rozmnażanie wykazały u zwierząt doświadczalnych krwawienie z pochwy i oznaki toksycznego wpływu na zarodek lub płód oraz teratogenności, związane z wielokrotnym podawaniem. Skutki te mogą być wywołane hemodylucją i mogą prowadzić do niedotlenienia i hiperwolemii u płodu. Krwawienie może być również po części związane z bezpośrednim działaniem HES na krzepnięcie krwi.

Przy leczeniu pacjentów z hipowolemią należy zawsze unikać hemodylucji spowodowanej przeciążeniem układu krążenia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ brak jest badań zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

*Okres ważności w nienaruszonym opakowaniu*

2 lata

*Okres ważności po otwarciu opakowania*

Produkt należy podać natychmiast po podłączeniu pojemnika do zestawu do infuzji.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tetraspan 60 mg/ml dostępny jest w następujących rodzajach opakowań i pojemnościach:

- Butelka polietylenowa (Ecoflac plus)  
10 x 500 ml
- Worek plastikowy (Ecobag) wykonany z trójwarstwowej folii (warstwa wewnętrzna z polipropyle-  
nu) z korkiem z gumy butylowej i zewnętrznym workiem ochronnym wykonanym z polipropylenu.  
20 x 250 ml  
20 x 500 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Tylko do jednorazowego użycia.

Użyć natychmiast po otwarciu opakowania bezpośredniego. Niewykorzystaną zawartość należy wyrzucić.

Stosować tylko, jeśli roztwór jest przezroczysty, a opakowanie nie jest uszkodzone.

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Niemcy

*Adres do korespondencji:*

34209 Melsungen, Niemcy

Telefon: +49 5661 71 0

Fax: +49 5661 71 4567

## **8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12809

## **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2007-04-17

## **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2013.05.16