

Sažetak opisa svojstava lijeka

Kontraindikacije

Ne smije se koristiti kod sepse, oštećenja bubrega ili u bolesnika u kritičnom stanju.
Vidjeti dio 4.3.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Volulyte 6% otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1000 ml otopine za infuziju sadrži:

Hidroksietilškrob (Ph.Eur.)	60,00 g
- molarna supstitucija 0,38-0,45	
- srednja molekulska masa = 130000 Da (proizvedeno iz voštanog kukuruznog škroba)	
natrijev acetat trihidrat	4,63 g
natrijev klorid	6,02 g
kalijev klorid	0,30 g
magnezijev klorid heksahidrat	0,30 g

Elektroliti:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetlo žuta otopina.

Teorijska osmolarnost:	286,5 mosm/l
Titracijska kiselost:	< 2,5 mmol NaOH/l
pH vrijednost:	5,7-6,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipovolemije zbog akutnog gubitka krvi kada se primjena samih kristaloida ne smatra dovoljnom (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjenu HES-a treba ograničiti na početnu fazu nadomještanja volumena s maksimalnim vremenskim trajanjem do 24 sata.

Prvih 10 – 20 ml treba infundirati sporo i uz pažljivi nadzor bolesnika kako bi se što ranije mogla utvrditi anafilaktoidna reakcija.

Dnevna doza i brzina infuzije bolesnika ovise o gubitku krvi, o održavanju ili stabilizaciji hemodinamike i o hemodilucijskom učinku (dilucijski učinak).

Maksimalna dnevna doza iznosi 30 ml/kg Volulyte 6% otopine.

Treba primijeniti najnižu moguću učinkovitu dozu. Liječenje treba provoditi uz stalno praćenje hemodinamike tako da se infuzija može prekinuti čim se postignu odgovarajući hemodinamski ciljevi. Ne smije se prekoračiti preporučena maksimalna dnevna doza.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u primjeni ovog lijeka u djece je ograničeno, stoga se ne preporučuje primjena HES lijekova u ovoj populaciji.

Način primjene

Infuzija u venu.

Za upute o primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- sepsa
- opekline
- oštećenje bubrega ili nadomjesno bubrežno liječenje
- intrakranijalno ili cerebralno krvarenje
- bolesnici u kritičnom stanju (obično primljeni na odjel intenzivnog liječenja)
- hiperhidracija
- plućni edem
- dehidracija
- teška hiperkalijemija
- teška hipernatrijemija ili teška hiperkloremija
- teško oštećenje jetrene funkcije
- kongestivno zatajivanje srca
- teška koagulopatija
- bolesnici s transplantiranim organom

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uslijed rizika od alergijskih (anafilaktoidnih) reakcija, bolesnika treba pomno nadzirati a infuziju uvesti sporom brzinom (vidjeti dio 4.8).

Operacija i ozljeda

Nedostaju jasni podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u bolesnika koji su bili podvrgnuti operativnim zahvatima te u bolesnika s traumom. Očekivanu korist liječenja treba pažljivo odvagati u odnosu na neizvjesnost dugoročne sigurnosti primjene. Treba razmotriti druge dostupne oblike liječenja.

Indikaciju nadoknade volumena sa HES-om treba pažljivo razmotriti a potrebno je i hemodinamsko praćenje volumena kao i kontrola doziranja (vidjeti također dio 4.2).

Uvijek se mora izbjegavati preopterećenje volumenom zbog predoziranja ili prebrze infuzije. Doziranje se mora pažljivo prilagoditi, posebno u bolesnika sa plućnim i kardiocirkulatornim problemima. Potrebno je pažljivo pratiti elektrolite u serumu, ravnotežu tekućine i bubrežnu funkciju.

HES lijekovi su kontraindicirani u bolesnika s oštećenjem bubrega ili kod onih na nadomjesnom bubrežnom liječenju (vidjeti dio 4.3). Primjena HES-a mora se prekinuti na prvi znak oštećenja bubrega.

Povećana potreba za nadomjesnim bubrežnim liječenjem prijavljena je u razdoblju do 90 dana nakon primjene HES-a. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije u bolesnika tijekom najmanje 90 dana.

Poseban oprez potreban je prilikom liječenja bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili s poremećajem zgrušavanja krvi.

U liječenju hipovolemičnih bolesnika mora se izbjegavati jaka hemodilucija uzrokovana visokim dozama HES otopina.

U slučaju ponovljene primjene, treba pažljivo pratiti koagulacijske parametre krvi. Na prvi znak koagulopatije potrebno je prekinuti primjenu HES-a.

U bolesnika podvrgnutih otvorenoj operaciji srca uz kardiopulmonalnu prenosnicu ne preporučuje se primjena HES lijekova zbog rizika od pojačanog krvarenja.

Posebnu pažnju valja obratiti na bolesnike s nepravilnostima elektrolita, kao što su hiperkalijemija, hipernatrijemija, hipermagnezijemija i hiperkloremija.

Kod metaboličke alkaloze i kliničkih stanja u kojima treba izbjegavati alkalizaciju, valja preferirati otopine bazirane na solima, kao i u sličnim lijekovima koji sadrže HES 130/0,4 u 0,9% otopini natrijevog klorida, u odnosu na alkalizirajuće otopine poput otopine Volulyte.

Pedijatrijska populacija

Podaci o primjeni u djece su ograničeni te se stoga ne preporučuje primjena HES lijekova u toj populaciji (vidjeti dio 4.2).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima ili prehrambenim proizvodima.

Posebnu pažnju treba obratiti istodobnoj primjeni lijekova koji mogu uzrokovati zadržavanje kalija i natrija.

Tijekom primjene hidroksietilškroba može porasti koncentracija serumske amilaze, što može interferirati s dijagnozom pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za sada nema kliničkih podataka o primjeni Volulyte 6% otopine u trudnoći.

Dostupni su ograničeni podaci kliničkih ispitivanja primjene pojedinačne doze HES 130/0,4 (6%) u trudnica podvrgnutih carskom rezu uz spinalnu anesteziju. Nije zabilježen negativni utjecaj HES 130/0,4 (6%) u 0,9% natrijevog klorida na sigurnost primjene; nije zabilježen negativni utjecaj niti na novorođenčad (vidjeti dio 5.1).

Istraživanja na životinjama primjenom sličnog lijeka koji sadrži HES 130/0,4 u 0,9% otopini natrijevog klorida ne ukazuju na štetno djelovanje na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Nije zabilježena pojava teratogenosti.

Volulyte 6% otopinu treba primijeniti u trudnoći samo ako moguća korist za majku opravdava mogući rizik za dijete.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se HES u majčino mlijeko. Nisu izvršena ispitivanja o izlučivanju HES-a u mlijeku životinja. Temeljem procjene koristi dojenja za dijete treba donijeti odluku o tome nastaviti dojenje ili ne, ili nastaviti/prekinuti liječenje Volulyte 6% otopinom u odnosu na korist liječenja Volulyte 6% otopinom za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Volulyte ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave se po učestalosti dijele na sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvnog i limfnog sustava

Rijetko (u visokim dozama): ovisno o dozi, uz primjenu hidroksietilškroba mogu se pojaviti poremećaji koagulacije krvi.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Lijekovi koji sadržavaju hidroksietilškrob mogu dovesti do pojave anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (preosjetljivost, simptomi poput blage gripe, bradikardija, tahikardija, bronhospazam, nekardiogeni plućni edem). U slučaju pojave reakcije nepodnošljivosti, infuziju valja odmah prekinuti i započeti odgovarajuće hitno medicinsko liječenje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često (ovisno o dozi): Produljena primjena visokih doza hidroksietilškroba može uzrokovati pruritus (svrbež), što je poznata nuspojava hidroksietilškroba. Svrbež se može javiti i nakon nekoliko tjedana nakon posljednje infuzije i može trajati mjesecima.

Pretrage

Često (ovisno o dozi): Tijekom primjene hidroksietilškroba koncentracija serumske amilaze može porasti, što može interferirati s dijagnozom pankreatitisa. Porast amilaza uzrokovan je nastankom enzim-supstrat kompleksa amilaze i hidroksietilškroba, što može usporiti izlučivanje te se ne smije dijagnosticirati kao pankreatitis.

Često (ovisno o dozi): Kod primjene visokih doza dilucijski učinci mogu rezultirati razrjedenjem krvnih komponenti kao što su faktor zgrušavanja i ostali proteini u plazmi te smanjenjem hematokrita.

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: oštećenje funkcije jetre.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećenje bubrega.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Kao i kod drugih nadomjestaka tekućine, predoziranje može dovesti do preopterećenja cirkulacije (npr. plućni edem). U tom slučaju infuziju treba odmah prekinuti i prema potrebi primijeniti diuretike.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Zamjene za krv i perfuzijske otopine; zamjene za plazmu i frakcije proteina plazme; ATK oznaka: B05AA07

Volulyte 6% otopina je umjetni koloid za nadoknadu volumena čije djelovanje na intravaskularnu ekspanziju volumena i hemodiluciju ovisi o molarnoj supstituciji hidroksietil grupe (0,4), srednjoj molekulskoj masi (130000 Da), koncentraciji (6%) te doziranju i brzini infuzije.

Hidroksietilškrob (130/0,4) koji se nalazi u Volulyte 6% otopini je proizveden iz voštanog kukuruznog škroba i ima omjer supstitucije (omjer C_2/C_6) otprilike 8-12.

Infuzija 500 ml sličnog proizvoda koji sadrži HES 130/0,4 (6%) u otopini natrijevog klorida 0,9% u trajanju od 30 minuta u dobrovoljaca rezultirala je neekspanzivnim povećanjem cirkulirajućeg volumena, za približno 100%-tnu količinu infundiranog lijeka, u trajanju oko 4 do 6 sati.

Izovolemička zamjena krvi s HES 130/0,4 u otopini natrijevog klorida 0,9%, održava volumen krvi najmanje 6 sati.

Volulyte 6% otopina sadrži elektrolite: natrij (Na^+), kalij (K^+), magnezij (Mg^{++}), klorid (Cl^-) i acetat (CH_3COO^-) u izotoničnom sastavu. Acetat je anion koji se metabolizira oksidacijom u različitim organima i ima alkalizirajući učinak.

Volulyte sadrži smanjenu količinu klorida i stoga sprečava razvoj hiperkloremične metaboličke acidoze, posebice pri infuziji velikih količina ili kod bolesnika s rizikom razvoja metaboličke acidoze.

Pri kardiokirurškim zahvatima razina klorida bila je znatno niža te je suvišak baze bio manje izražen kod Volulyte 6% otopine u usporedbi s HES 130/0,4 (6%) u otopini natrijevog klorida 0,9%.

Pedijatrijska populacija

Podaci o primjeni u djece su ograničeni te se stoga ne preporučuje primjena HES lijekova u toj populaciji.

Liječenje trudnica koje su podvrgnute carskom rezu

Dostupni podaci kliničkih ispitivanja primjene jednokratne doze HES 130/0,4 (6%) u otopini natrijevog klorida 0,9%, u trudnica podvrgnutih carskom rezu uz spinalnu anesteziju, su ograničeni. Pojava hipotenzije je značajno manja za HES 130/0,4 nego za kristaloid (36,6% prema 55,3%).

Sveukupno, evaluacija djelotvornosti pokazala je značajnu prednost HES 130/0,4 (6%) u prevenciji hipotenzije i pojavu teške hipotenzije u usporedbi sa kristaloidom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika hidroksietilškroba složena je i ovisi o molekulskoj masi te ponajviše o stupnju molarne supstitucije i omjeru supstitucije (C_2/C_6). Kada se primjenjuje intravenski, molekule manje od bubrežnog praga (60000-70000 Da) brzo se izluče u mokraću dok se veće metaboliziraju pomoću α -amilaze u plazmi prije nego se razgradni produkti izluče putem bubrega.

Srednja *in vivo* molekulska masa HES 130/0,4 u plazmi je 70000 - 80000 Da neposredno nakon infuzije i ostaje iznad bubrežnog praga tijekom perioda terapijskog učinka.

Distribucija

Volumen raspodjele iznosi približno 5,9 litara. U 30 minuta infuzije razina HES 130/0,4 (6%) u plazmi je i dalje je 75% maksimalne koncentracije. Nakon 6 sati razina u plazmi smanjuje se na 14%. Nakon primjene jednokratne doze od 500 ml hidroksietilškroba, razina u plazmi vraća se na gotovo početnu razinu nakon 24 sata.

Eliminacija

Klirens je bio 31,4 ml/min kada se primijenilo 500 ml HES 130/0,4 (6%), s površinom ispod krivulje (AUC) od 14,3 mg/ml x h, što ukazuje na nelinearnu farmakokinetiku. Poluvijek u plazmi bio je $t_{1/2\alpha} = 1,4$ h; $t_{1/2\beta} = 12,1$ h, kada se 500 ml primijenilo jednokratno.

Primjenom iste doze (500 ml) kod osoba sa stabilnom blago do teško narušenom funkcijom bubrega, došlo je do umjerenog porasta AUC za faktor 1,7 (s granicama pouzdanosti od 95% 1,44 i 2,07) u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min u usporedbi s bolesnicima kojima su te vrijednosti bile > 50 ml/min. Narušena funkcija bubrega nije utjecala na terminalni poluvijek i vršne koncentracije HES-a. Kad je klirens kreatinina bio iznad 30 ml/min, 59 % lijeka moglo se naći u urinu, nasuprot 51% kada je iznosio 15 do 30 ml/min.

U dobrovoljaca nije zabilježena značajna akumulacija u plazmi nakon primjene 500 ml otopine HES 130/0,4, 10% dnevno, tijekom 10 dana. U eksperimentalnom modelu na štakorima s opetovanim dozama HES 130/0,4 od 0,7g/kg tjelesne mase po danu tijekom 18 dana, 52 dana nakon posljednje primjene nakupljanje u tkivima bilo je 0,6% od ukupno primijenjene doze.

Tijekom daljnjih farmakokinetičkih ispitivanja na osam bolesnika u zadnjem stadiju bolesti bubrega (ESRD) koji su trebali dijalizu primili je jednokratnu dozu od 250 ml (15 g) HES-a 130/0,4 (6%).

3,6 g (24%) doze HES-a se izlučuje tijekom 2-satne dijalize (500 ml dijalizata u minuti, Filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Njemačka). Nakon 24 sata srednja koncentracija HES-a u plazmi iznosila je 0,7 mg/ml. Nakon 96 sati srednja koncentracija HES-a iznosila je 0,25 mg/ml HES 130/0,4 (6%) je kontraindicirana u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.3).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična toksičnost

Intravenska infuzija 9 g hidroksietilškroba sadržana u Volulyte 6% otopini/kg tjelesne mase na dan, na štakorima i psima tijekom 3 mjeseca nije pokazala znakove toksičnosti, osim toksičnosti povezane sa nefiziološkim stanjem životinja za vrijeme tog razdoblja (povećano opterećenja bubrega i jetre, unos i metabolizam hidroksietilškroba u retikuloendotelijalnom sustavu, jetrenom parenhimu i ostalim tkivima).

Najniža toksična doza je iznad 9g/kg tjelesne mase na dan hidroksietilškroba, što je najmanje 5 puta više od maksimalne terapijske doze u ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Vrsta hidroksietilškroba, sadržana u Volulyte 6% otopini nije imala teratogenih učinaka kod štakora ili kunića. Embroletalni učinci zapaženi su kod kunića pri dozama od 5 g/kg tjelesne mase na dan. U štakora, bolus injekcija te iste doze tijekom razdoblja skotnosti i dojenja smanjila je tjelesnu masu potomaka i inducirala zastoj u razvoju. Međutim, embrio-fetotoksičnost u štakora i kunića opažena je samo pri razini toksične doze u majke. Znakovi preopterećenja tekućinom uočeni su kod ženki. Nisu provedena istraživanja fertilitnosti direktno izloženih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

- a) Rok valjanosti lijeka u originalnom pakovanju:
freeflex vreća 3 godine
- b) Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika:
Lijek treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ne zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Poliolefinska vreća (Freeflex) sa zaštitnim omotom:

20 x 500 ml

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za jednokratnu upotrebu.

Upotrijebiti odmah po otvaranju vreće.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema propisima o zbrinjavanju opasnog otpada.

Koristiti samo bistru otopinu bez stranih čestica i iz neoštećenih spremnika.

Prije uporabe otkloniti zaštitni omot s poliolefinske (freeflex) vreće.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-474984793

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19.04.2012./ 20. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.travnja 2021.