

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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Voluven 6% otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1000 ml otopine za infuziju sadrži:

Poli(O-2-hidroksietil) škrob (Ph.Eur.) (molarna supstitucija 0,38 – 0,45) (srednja molekulska masa 130.000 Da) (proizvedeno iz voštanog kukuruznog škroba)	60,0 g
Natrijev klorid Na ⁺ 154 mmol Cl ⁻ 154 mmol	9,0 g
Teorijska osmolarnost	308 mosm/l
pH vrijednost	4,0 – 5,5
Titracijska kiselost	< 1,0 mmol NaOH/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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipovolemije zbog akutnog gubitka krvi kada se primjena samih kristaloida ne smatra dovoljnom (vidjeti dijelove 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 u bolesnika ovisi o gubitku krvi, o održavanju ili stabilizaciji hemodinamike i o hemodilucijskom učinku (dilucijski učinak).

Maksimalna dnevna doza iznosi 30 ml/kg Voluven 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

Kontinuirana infuzija u venu (intravenski).

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 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 s 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 premosnicu ne preporučuje se primjena HES lijekova zbog rizika od pojačanog krvarenja.

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

U dijelu 4.8 "Nuspojave" vidjeti o koncentraciji serumske amilaze koja može porasti tijekom primjene hidroksetilškroba i može ometati dijagnosticiranje pankreatitisa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dostupni su ograničeni podaci kliničkih ispitivanja primjene pojedinačne doze Voluven 6% otopine u trudnica podvrgnutih carskom rezu uz spinalnu anesteziju. Nije zabilježen negativni utjecaj Voluven 6% otopine na sigurnost primjene; nije zabilježen negativni utjecaj niti na novorođenčad (vidjeti dio 5.1).

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravno ili neizravno štetno djelovanje na trudnoću, embrio – fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Nije zabilježena pojava teratogenosti.

Voluven 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 Voluven 6% otopinom u odnosu na korist liječenja Voluven 6% otopinom za majku.

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni Voluven 6% otopine u dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Voluven 6% otopina ne utječe ili zanemarivo 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* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), *vrlo rijetko* ($< 1/1000$) i *nepoznato* (*ne može se procijeniti iz dostupnih podataka*)

Poremećaji krvi 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.

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 razrjeđenjem krvnih komponenti kao što su faktori zgrušavanja i ostali proteini u plazmi te smanjenjem hematokrita.

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: Oštećenje 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 u primjeni svih drugih nadomjestaka tekućine, predoziranje može izazvati preopterećenje cirkulacije (npr. plućni edem). U tom slučaju treba odmah prekinuti infuziju 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: B05 AA 07

Voluven 6% otopina je umjetni koloid za nadoknadu volumena čiji učinak na intravaskularnu ekspanziju volumena ili hemodiluciju ovisi o molarnoj supstituciji hidroksietil grupe (0,4), srednjoj molekularnoj masi (130.000 Da), koncentraciji (6%) te doziranju i brzini infuzije. Hidroksietilškrob koji se nalazi u Voluven 6% otopini je proizveden iz voštanog kukuruznog škroba i ima omjer supstitucije (omjer C_2/C_6) otprilike 8-12.

Infuzija 500 ml Voluven 6% otopine dobrovoljcima u trajanju od 30 minuta, rezultirala je neekspanzivnim povećanjem volumena za približno cjelokupnu količinu infundiranog lijeka, u trajanju oko 4 do 6 sati.

Izovolemička zamjena krvi Voluven 6% otopinom održava volumen krvi najmanje 6 sati.

Liječenje trudnica podvrnutim carskom rezu

Dostupni su ograničeni podaci o kliničkim ispitivanjima uporabe jednokratne doze Voluvena u trudnica podvrnutih carskom rezu, uz spinalnu anesteziju. Pojava hipotenzije uz Voluven je značajno manja u usporedbi sa kristaloidnim otopinama (36,6% prema 55,3%). Sveukupno, evaluacija djelotvornosti pokazala je značajni benefit za Voluven u prevenciji hipotenzije i nastanku teške hipotenzije u usporedbi s kristaloidnim otopinama.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika hidroksietilškroba je složena, a ovisi o molekularnoj masi te ponajviše o stupnju molarne supstitucije. Kod primjene u venu, molekule manje od bubrežnog praga (60000-70000 Da) brzo se izluče u mokraću dok se veće metaboliziraju α -amilazom u plazmi prije nego što bubrezi izluče produkte razgradnje.

Srednja *in vivo* molekularna masa Voluven 6% otopine u plazmi iznosi 70000- 80000 Da neposredno nakon infuzije i ostaje iznad bubrežnog praga tijekom primjene.

Volumen distribucije iznosi oko 5,9 l. Unutar 30 minuta od infuzije razina Voluven 6% otopine u plazmi još uvijek 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 početnu vrijednost nakon 24 sata.

Kad se primijenilo 500 ml Voluven 6% otopine, klirens plazme bio je 31,4 ml/min, s površinom ispod krivulje (AUC) od 14,3 mg/ml h, što pokazuje nelinearnu farmakokinetiku. Poluvrijeme u plazmi bio je $t_{1/2\alpha}=1,4$ h i $t_{1/2\beta}=12,1$ h kad se 500 ml dalo jednokratno.

S primjenom iste doze (500 ml) kod ispitanika sa stabilnim blagim do tešim narušenjem funkcije bubrega, površina ispod krivulje (AUC) umjereno je porasla za 1,7 (granice pouzdanosti na razini 95%-tne vjerojatnosti 1,44 i 2,07) u bolesnika s $Cl_{Cr} < 50$ ml/min u usporedbi s bolesnicima kojima su te vrijednosti bile >50 ml/min. Narušenje funkcije bubrega nije utjecalo na terminalno poluvrijeme eliminacije i vršne koncentracije HES-a. Pri klirensu kreatinina ≥ 30 ml/min, 59% lijeka moglo se naći u urinu u odnosu na 51% pri klirensu kreatinina 15 do 30 ml/min.

U dobrovoljaca nije zabilježena značajna akumulacija u plazmi čak ni nakon dnevne primjene 500 ml 10%-tne otopine HES 130/0,4 tijekom 10 dana. U eksperimentalnom modelu na štakorima, kad su se koristile opetovane doze Voluvena od 0,7 g/kg tjelesne težine dnevno tijekom 18 dana, 52 dana nakon zadnje primjene nakupljanje u tkivima bilo je samo 0,6% od sveukupno primijenjene doze.

U daljnjim farmakokinetičkim ispitivanjima, osam stabilnih bolesnika u zadnjem stadiju zatajenja bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD), kojima je potrebna hemodijaliza, primilo je jednokratnu dozu od 250 ml (15 g) otopine HES 130/0,4 (6%).

3,6 g (24%) doze HES izlučilo se tijekom 2 sata hemodijalize (500 ml dijalizata po 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 u plazmi iznosila je 0,25 mg/ml. Otopina HES 130/0,4 (6%) je kontraindicirana u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.3).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična toksičnost

Intravenska infuzija 9 g hidroksietilškroba iz Voluven 6% otopine/kg tjelesne težine/dan na štakorima i psima tijekom tri mjeseca nije pokazala bilo kakve znakove toksičnosti, osim toksičnosti zbog povećanog opterećenja bubrega i jetre, unosa i metabolizma hidroksietilškroba u retikuloendotelnom sustavu, jetrenom parenhimu i ostalim tkivima, što nije bilo povezano s fiziološkim stanjem životinja tijekom razdoblja ispitivanja.

Najniža toksična doza je iznad 9 g/kg tjelesne težine hidroksietilškroba što ga sadržava Voluven 6% otopina, što je barem 5 puta više od maksimalne terapijske doze za ljude.

Reproduktivna toksičnost

Vrsta hidroksietilškroba što ga sadržava Voluven nije imala teratogenih učinaka na štakore ili kuniće. Embrioletalni učinci zapaženi su u kunića pri dozama od 50 ml/kg tjelesne težine dnevno. U štakora je

bolus injekcija te iste doze tijekom razdoblja skotnosti i dojenja smanjila tjelesnu težinu potomaka i inducirala zastoj u razvoju. Znaci preopterećenja tekućinom uočeni su kod ženki. Nisu provedena istraživanja plodnosti 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

Treba izbjegavati miješanje s ostalim lijekovima. Ako je iznimno potrebno miješanje s drugim lijekovima, treba voditi brigu o kompatibilnosti (zamućenje ili precipitacija), aseptičkim uvjetima pripreve i dobrom miješanju.

6.3. Rok valjanosti

a) Rok valjanosti lijeka u originalnom pakiranju:

Freeflex vreća: 3 godine

Polietilenska boca (KabiPac): 3 godine

b) Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika:

Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

Freeflex vreća: Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Polietilenska boca (KabiPac): Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Poliiolefinska vreća (Freeflex) sa zaštitnim omotom:

20x500 ml.

250 ml ili 500 ml otopine za infuziju u polietilenskoj (KabiPac) boci.

Polietilenska boca (KabiPac): 1,10, 20,30 x 250 ml

Polietilenska boca (KabiPac): 1,10, 20 x 500 ml

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Za jednokratnu upotrebu.

Treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja boce ili vreće.

Nakon isteka roka valjanosti Voluven se ne smije upotrijebiti. Neupotrijebljenu otopinu ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upotrijebiti samo bistre otopine bez vidljivih čestica i neoštećene spremnike.

Prije upotrebe 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. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
HR-H-651961342

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA
14.03.2005./19.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA
05. siječnja 2022.