CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Przeciwwskazania
Nie stosować w przypadku posocznicy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym. Patrz punkt 4.3.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VOLUVEN, (60 mg + 9 mg)/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1000 ml roztworu do infuzji zawiera:

poli(O-2-hydroksyetylo)skrobia	60 g
– stopień podstawienia 0,38 - 0,45	
– średnia masa cząsteczkowa: 130 000 Da (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej)	
sodu chlorek	9 g
Elektrolity:	
Na^+	154 mmol/l
Cl^-	154 mmol/l
Teoretyczna osmolarność:	308 mOsmol/l
Kwasowość roztworu:	<1,0 mmol NaOH/l
pH:	4,0 – 5,5

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie krystaloidami nie jest wystarczające (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania dożylnego w postaci infuzji.

Zastosowanie produktów leczniczych zawierających hydroksyetyloskrobię (HES) należy ograniczyć do początkowego okresu przywracania objętości płynów śródnaczyniowych, z maksymalnym okresem podawania do 24 godzin.

Początkowe 10 - 20 ml należy podawać powoli, prowadząc ścisłą obserwację pacjenta tak, aby jak najszybciej wykryć ewentualną reakcję anafilaktyczną/anafilaktoidalną.

Dawka dobowa i szybkość infuzji zależą od objętości utraconej przez pacjenta krwi, od utrzymania lub przywrócenia prawidłowych parametrów hemodynamicznych oraz od hemodylucji (efekt rozcieńczenia).

Maksymalna dawka dobowa produktu leczniczego VOLUVEN wynosi 30 ml/kg mc.

Należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę. Leczenie należy prowadzić z ciągłym monitorowaniem hemodynamiki tak, by przerwać infuzję, gdy tylko odpowiednie parametry hemodynamiczne zostaną osiągnięte. Nie wolno przekroczyć maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

Dzieci i młodzież:

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci, nie zaleca się stosowania produktów HES w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- sepsa;
- oparzenia;
- zaburzenia czynności nerek lub terapia nerkozastępcza;
- krwotok wewnątrzczaszkowy lub mózgowy;
- pacjenci w stanie krytycznym (zwykle pacjenci przebywający na Oddziale Intensywnej Terapii);
- przewodnienie;
- obrzęk płuc;
- odwodnienie;
- ciężka hipernatremia lub ciężka hiperchloremia;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- zastoinowa niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia krzepnięcia;
- pacjenci po przeszczepie narządów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej (anafilaktycznej/anafilaktoidalnej), pacjenta należy ściśle monitorować, a infuzja powinna być prowadzona z użyciem najmniejszej dawki (patrz punkt 4.8).

Zabiegi chirurgiczne i urazy:
Brak wystarczających danych z długiego okresu dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz u pacjentów po urazach. Oczekiwane korzyści ze stosowania należy wnikliwie rozważyć w stosunku do wątpliwości dotyczących długookresowego bezpieczeństwa stosowania. Należy rozważyć inne dostępne sposoby leczenia.

Wskazanie do leczenia uzupełniającego objętość płynów z użyciem HES powinno być wnikliwie rozważone, wymaga ono monitorowania hemodynamiki w celu kontroli objętości płynów i dawki (patrz również punkt 4.2).

Należy zawsze unikać przeciążenia płynami z powodu przedawkowania lub zbyt szybkiej infuzji. Dawka musi być dostosowana dokładnie, w szczególności u pacjentów z chorobami płuc i krążenia. Stężenia elektrolitów, równowagę płynów i czynność nerek należy ściśle monitorować.

Produkty lecznicze zawierające HES są przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub w trakcie terapii nerkozastępczej (patrz punkt 4.3). Stosowanie HES należy przerwać po pierwszych objawach uszkodzenia nerek.
Zgłaszano zwiększone zapotrzebowanie na terapię nerkozastępczą do 90 dni po podawaniu roztworów HES. Zaleca się monitorowanie czynności nerek u pacjentów przez co najmniej 90 dni.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.
Należy unikać ciężkiej hemodylucji wynikającej z zastosowania dużych dawek HES podczas leczenia pacjentów z hipowolemią.
Należy dokładnie monitorować parametry krzepnięcia krwi w przypadku wielokrotnego podawania. Przerwać stosowanie HES po wystąpieniu pierwszych zaburzeń krzepnięcia.

Nie jest zalecane stosowanie HES u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płuco-serca, ze względu na ryzyko nadmiernego krwawienia.

Dzieci i młodzież:
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci, nie zaleca się stosowania produktów leczniczych zawierających HES w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Podczas podawania hydroksyetyloskrobi może wzrosnąć stężenie amylazy w surowicy krwi, co może wpływać na diagnostykę zapalenia trzustki – patrz punkt 4.8.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego VOLUVEN u kobiet w okresie ciąży.
Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych, dotyczące zastosowania pojedynczej dawki produktu leczniczego VOLUVEN u kobiet w ciąży poddawanych cesarskiemu cięciu z zastosowaniem znieczulenia rdzeniowego. Nie stwierdzono negatywnego wpływu produktu leczniczego VOLUVEN na bezpieczeństwo pacjentek i noworodków (patrz punkt 5.1).

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród czy rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Nie obserwowano działania teratogennego.

VOLUVEN może być stosowany u kobiet w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla dziecka.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy hydroksyetyloskrobia przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania hydroksyetyloskrobi do mleka u zwierząt. Decyzję dotyczącą kontynuacji/przerwania karmienia piersią lub kontynuacji/przerwania leczenia produktem leczniczym VOLUVEN należy podjąć biorąc

pod uwagę zarówno korzyści z karmienia dziecka piersią, jak i korzyści dla pacjentki wynikające z leczenia produktem leczniczym VOLUVEN.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego VOLUVEN u kobiet podczas karmienia piersią.

Płodność
W badaniach płodności na szczurach z zastosowaniem produktu leczniczego VOLUVEN obserwowano, że tylko najwyższa dawka 5 g/kg mc. hydroksyetyloskrobi (HES 130/0,4) podawana w postaci bolusa powodowała nieznaczne zmniejszenie liczby ciałek żółtych i miejsc implantacji, a więc w wyniku także średniej liczby płodów. Skutki te występowały wyłącznie przy poziomie toksycznym dla samic i spowodowane były zmniejszonym spożyciem pokarmów przez ciężarne samice. Na podstawie powyższego badania nie oczekuje się szkodliwego wpływu na płodność i zarodek u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko (podczas stosowania dużych dawek): Po podaniu hydroksyetyloskrobi mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia zależne od dawki.

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: Produkty lecznicze zawierające hydroksyetyloskrobię mogą prowadzić do wystąpienia reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych (nadwrażliwość, łagodne objawy grypopodobne, bradykardia, tachykardia, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc pochodzenia niesercowego). W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często (zależne od dawki): Długotrwałe podawanie dużych dawek hydroksyetyloskrobi może powodować świąd (swędzenie), który jest znanym działaniem niepożądanym po zastosowaniu hydroksyetyloskrobi.

Badania diagnostyczne
Często (zależne od dawki): Podczas podawania hydroksyetyloskrobi może wzrosnąć aktywność amylazy w surowicy krwi, co może wpływać na diagnostykę zapalenia trzustki. Podwyższone stężenie amylazy jest spowodowane powstaniem kompleksów typu enzym – substrat zawierających amylazę oraz hydroksyetyloskrobię, co spowalnia eliminację amylazy. Nie należy tego błędnie interpretować jako występowanie zapalenia trzustki.

Często (zależne od dawki): Po podaniu dużych dawek, efekt rozcieńczenia może wywołać odpowiednie rozcieńczenie składników krwi, takich jak czynniki krzepnięcia i inne białka osocza oraz zmniejszenie wartości hematokrytu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Uszkodzenie wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Uszkodzenie nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
faks: +48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Tak, jak w przypadku stosowania wszystkich płynów osoczozastępczych, przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia układu krążenia (np. obrzęku płuc). W takim przypadku 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: B05AA07.

VOLUVEN jest syntetycznym koloidem służącym do zastępowania objętości osocza, którego wpływ na zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i hemodylucję zależy od stopnia podstawienia cząsteczek grupami hydroksyetylowymi (0,4), średniej masy cząsteczkowej (130 000 Da), stężenia (6%), jak również od dawki i szybkości infuzji. Hydroksyetyloskrobia (HES 130/0,4) zawarta w produkcie leczniczym VOLUVEN wytwarzana jest ze skrobi kukurydzianej i ma wzór podstawienia (współczynnik C_2/C_6) około 8-12.

Po podaniu ochotnikom 500 ml produktu leczniczego VOLUVEN w infuzji trwającej 30 minut, zastosowana dawka powodowała nierosnące zwiększenie objętości osocza o około 100% w stosunku do podanej objętości, które trwało około 4 do 6 godzin.

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

Stosowanie u kobiet w ciąży poddawanych cesarskiemu cięciu
Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych, dotyczące zastosowania pojedynczej dawki produktu leczniczego VOLUVEN u kobiet w ciąży poddawanych cesarskiemu cięciu z zastosowaniem znieczulenia rdzeniowego. Częstość występowania niedociśnienia była istotnie niższa w przypadku stosowania produktu leczniczego VOLUVEN w porównaniu z grupą kontrolną stosującą krystaloidy (36,6% vs. 55,3%). Ogólna ocena skuteczności wykazała istotne korzyści ze stosowania produktu leczniczego VOLUVEN w zapobieganiu niedociśnieniu i ciężkiemu niedociśnieniu, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą krystaloidy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Średnia masa cząsteczkowa *in vivo* w osoczu, bezpośrednio po infuzji produktu leczniczego VOLUVEN, wynosi 70 000 – 80 000 Da i przez cały czas trwania leczenia utrzymuje wartość przewyższającą próg nerkowy.

Objętość dystrybucji wynosi około 5,9 litra. W ciągu 30 minut po zakończeniu infuzji stężenie w osoczu produktu leczniczego VOLUVEN wynosi nadal 75% stężenia maksymalnego. Po 6 godzinach stężenie w osoczu zmniejsza się do 14%. Po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 500 ml, stężenie hydroksyetyloskrobi w osoczu wraca do wartości niemal wyjściowych po 24 godzinach.

Po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 500 ml produktu leczniczego VOLUVEN klirens osoczowy wynosił 31,4 ml/min, zaś wartość AUC 14,3 mg/ml×godz., co wskazuje na nieliniową farmakokinetykę. Po jednorazowym podaniu 500 ml produktu leczniczego okresy półtrwania w osoczu wynosiły odpowiednio: $t_{½}$ α=1,4 godz.; $t_{½}$ β=12,1 godz.

Po podaniu tej samej dawki produktu leczniczego (500 ml) pacjentom ze stabilną, łagodną do ciężkiej, niewydolnością nerek, wartość AUC umiarkowanie zwiększała się 1,7-krotnie (95% przedział ufności: 1,44 do 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). Osiągając wartość Cl_{Cr} ≥30 ml/min, w moczu można było wykryć 59% produktu leczniczego, zaś przy wartości Cl_{Cr} 15 do 30 ml/min – 51%.

Po podaniu ochotnikom nawet 500 ml/dobę 10% roztworu HES 130/0,4, przez okres 10 dni, nie zaobserwowano znaczącej kumulacji w osoczu. W modelu eksperymentalnym na szczurach po wielokrotnych dawkach 0,7g/kg mc./dobę przez 18 dni, kumulacja w tkankach po 52 dniach od ostatniego podania wynosiła 0,6% całkowitej podanej dawki.
W dalszych badaniach farmakokinetycznych ośmiu stabilnych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease - ESRD), wymagających dializy, otrzymało pojedynczą dawkę 250 ml (15 g) roztworu HES 130/0,4 (6%).

Dawka roztworu HES wynosząca 3,6 g (24%) była usuwana z organizmu w ciągu 2-godzinnej dializy (500 ml dializatu na minutę, Filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Niemcy).
Po 24 godzinach średnie stężenie roztworu HES w osoczu wynosiło 0,7 mg/ml. Po 96 godzinach średnie stężenie roztworu HES w osoczu wynosiło 0,25 mg/ml. Roztwór HES 130/0,4 (6%) jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów leczonych dializami (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła
Dożylna infuzja 9 g hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym VOLUVEN/kg mc./dobę u szczurów i psów przez 3 miesiące nie wywoływała objawów zatrucia, z wyjątkiem toksyczności wynikającej ze zwiększonego obciążenia nerek i wątroby, wchłonięcia i metabolizmu hydroksyetyloskrobi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, miąższu wątroby i innych tkankach powiązanych z niefizjologicznym stanem, w jakim zwierzęta znajdowały się podczas testu.

Najniższa toksyczna dawka hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym VOLUVEN wynosi ponad 9 g/kg mc./dobę, co jest ilością przynajmniej 5 razy większą niż maksymalne dawki stosowane podczas leczenia ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Rodzaj hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym VOLUVEN nie wykazywał właściwości teratogennych u szczurów i królików. Letalny wpływ na zarodki królików zaobserwowano po zastosowaniu dawki 50 ml/kg mc./dobę. U szczurów wstrzyknięcie tej dawki w postaci bolusa w okresie ciąży i laktacji powodowało zmniejszenie masy ciała potomstwa i wywoływało opóźnienia w rozwoju. U samic zaobserwowano objawy przeciążenia płynami.

W badaniach płodności na szczurach obserwowano, że tylko najwyższa, toksyczna dla samic dawka 5 g/kg mc. hydroksyetyloskrobi (HES 130/0,4) podawana w postaci bolusa powodowała nieznaczne zmniejszenie liczby ciałek żółtych i miejsc implantacji, a więc w wyniku także średniej liczby płodów. Skutki te spowodowane były zmniejszonym spożyciem pokarmów przez ciężarne samice.
Na podstawie powyższego badania nie oczekuje się szkodliwego wpływu na płodność i zarodek u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Kwas solny 25%
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), zapewnienie warunków aseptycznych i dobre wymieszanie składników roztworu.

6.3 Okres ważności

a) Okres ważności produktu leczniczego w opakowaniu do sprzedaży:
Worek poliolefinowy typu **free***flex*: 3 lata.
Butelka polietylenowa (bottlepack): 3 lata.
Pojemnik polietylenowy z kapslem typu KabiPac: 3 lata.

b) Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania:

Produkt leczniczy powinien zostać zużyty bezpośrednio po otwarciu opakowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek poliolefinowy typu **free***flex* 250 ml lub 500 ml.
Butelka polietylenowa typu bottlepack 250 ml lub 500 ml.
Pojemnik polietylenowy KabiPac z kapslem 1 x 250 ml, 10 x 250 ml, 1 x 500 ml, 10 x 500 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Stosować bezpośrednio po otwarciu butelki, worka lub pojemnika.
Produktu leczniczego VOLUVEN nie należy stosować po upływie terminu ważności. Niezużyty roztwór należy zniszczyć.

Należy stosować jedynie roztwór przezroczysty, wolny od cząstek stałych, z nieuszkodzonego opakowania.

Przed zastosowaniem należy usunąć ochronny worek zewnętrzny z worka polielefinowego (**free***flex*).

Produkt leczniczy należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9370

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.05.2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.12.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.01.2022

ZATWIERDZONE
zgodnie z zawiadomieniem nr
DZL-ZLN.4020.230.2022.1.AB1
z dn. 23.02.2022 r.

Signature Not Verified
Dokument podpisany przez
Małgorzata Czekierda-Kurczab;
Fresenius Kabi Polska
Data: 2022.03.10 11:42:48 CET