

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku posocznicy, zaburzeń czynności nerek ani u pacjentów w stanie krytycznym.

Patrz punkt 4.3.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voluven 10%, 10% + 0,9%, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1000 ml roztworu do infuzji zawiera:

poli(O-2-hydroksyetylo)skrobia (Ph.Eur.)	100 g
– stopień podstawienia: 0,38 – 0,45	
– średnia masa cząsteczkowa: 130 000 Da (wytwarzana ze skrobi kukurydzianej woskowej)	
sodu chlorek	9 g
Elektrolity:	
Na <sup>+</sup>	154 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	154 mmol/l
Teoretyczna osmolarność:	308 mOsm/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 spowodowane 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 anafilaktoidalną/anafilaktyczną. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktoidalna/anafilaktyczna (patrz punkt 4.8), należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie.

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 10% wynosi 18 ml/kg mc.

Podczas ustalania dawkowania należy uwzględnić, że wzrost objętości osocza w przestrzeni śródnaczyniowej jest większy niż objętość podanego roztworu.

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;
- posocznica;
- 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 (anafilaktoidalnej/anafilaktycznej), 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 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 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**

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Volulven 10% na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach z zastosowaniem dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność, jednak obserwowano zmiany płodności po podaniu dawek toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

#### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voluven 10% u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach z użyciem produktu leczniczego Voluven 10%, w dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi, nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Voluven 10% powinien być stosowany u kobiet w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania hydroksyetyloskrobi do mleka ludzkiego. Brak badań dotyczących przenikania hydroksyetyloskrobi do mleka zwierząt. Decyzję dotyczącą kontynuacji/przerwania karmienia piersią lub kontynuacji/przerwania leczenia produktem leczniczym Voluven 10% należy podjąć po ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla dziecka i korzyści z zastosowania produktu leczniczego Voluven 10% u kobiety.

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

Voluven 10% nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  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, oprócz efektów rozcieńczenia krwi, 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). Wszyscy pacjenci otrzymujący skrobię w postaci infuzji powinni być ściśle monitorowani celem wykrycia takich reakcji. Jeżeli wystąpią, należy natychmiast przerwać infuzję i, jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Często (zależne od dawki):* Długotrwałe podawanie dużych dawek hydroksyetyloskrobi powoduje świąd (swędzenie), który jest znanym działaniem niepożądanym po zastosowaniu hydroksyetyloskrobi.

#### **Badania diagnostyczne**

*Często (zależne od dawki):* Podczas podawania hydroksyetyloskrobi może wzrosnąć stężenie 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 (zależnie od dawkowania):* Po podaniu dużych dawek, efekt rozcieńczenia może wywołać analogiczne rozcieńczenie składników krwi, takich jak czynniki krzepnięcia i inne białka osocza oraz zmniejszenie wartości hematokrytu.

## **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):* Uszkodzenie nerek.

## **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

*Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):* Uszkodzenie wątroby.

### 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 10% 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 (10%), jak również od dawki i szybkości infuzji. Zawarta w produkcie leczniczym Voluven 10% hydroksyetyloskrobia (HES 130/0,4) jest wytwarzana ze skrobi kukurydzianej woskowej i ma wzór podstawienia (współczynnik  $C_2/C_6$ ) około 8-12.

Voluven 10% jest roztworem hiperonkotycznym, tj. zwiększenie objętości osocza w przestrzeni śródnaczyniowej jest większe niż objętość podanego roztworu. Po podaniu ochotnikom 500 ml produktu leczniczego Voluven 10% w infuzji trwającej 30 minut, zastosowana dawka powodowała względne zwiększenie objętości krwi o 20% oraz zwiększenie wyjściowej objętości osocza o 32%. Hiperwolemiczny efekt objętościowy utrzymywał się przez 5 do 6 godzin.

Po izowolemicznej wymianie krwi na Voluven 10% efekt objętościowy utrzymuje się przez co najmniej 6 godzin.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka hydroksyetyloskrobi jest złożona i zależna od masy cząsteczkowej i głównie od 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 wydzielane do moczu, zaś większe cząsteczki są metabolizowane przez  $\alpha$ -amylazę osoczną zanim produkty rozkładu zostaną wydalone przez nerki.

Średnia masa cząsteczek *in vivo* w osoczu, 1,5 godziny po infuzji produktu leczniczego Voluven 10% wynosi około 65 000 Da i przez cały czas trwania leczenia ma wartość przewyższającą próg nerkowy.

Objętość dystrybucji wynosi około 5,9 litra. W ciągu 30 minut po zakończeniu infuzji stężenie w osoczu produktu leczniczego Voluven 10% wynosi nadal 81% stężenia maksymalnego. Po 6 godzinach stężenie w osoczu zmniejsza się do 16%. Po podaniu pojedynczej dawki 500 ml, stężenie hydroksyetyloskrobi w osoczu wraca do wartości niemal wyjściowych po 24 godzinach.

Po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 500 ml produktu leczniczego Voluven 10% klirens osoczkowy wynosił 26,0 ml/min., zaś wartość AUC 28,8 mg/ml  $\times$  godz., co wskazuje na nieliniową farmakokinetykę. Po jednorazowym podaniu 500 ml produktu leczniczego okresy półtrwania w osoczu wynosiły odpowiednio:  $t_{1/2\alpha}$  = 1,54 godz.;  $t_{1/2\beta}$  = 12,8 godz.

Po podaniu tej samej dawki (500 ml) roztworu 6% pacjentom ze stabilną, łagodną do ciężkiej, niewydolnością nerek, wartość AUC umiarkowanie zwiększała się 1,7-krotnie (95%, przedział ufności: 1,44 i 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  $Cl_{Cr}$   $\geq$  30 ml/min., w moczu można było wykryć 59% substancji czynnej HES 130/0,4, zaś przy wartości  $Cl_{Cr}$  15 do 30 ml/min. – 51%.

Po podaniu ochotnikom 500 ml/dobę produktu leczniczego Voluven 10% zawierającego HES 130/0,4 przez okres 10 dni, nie zaobserwowano znaczącej kumulacji w osoczu. W modelu eksperymentalnym na szczurach, po wielokrotnych dawkach 0,7 g/kg mc./dobę HES 130/0,4 przez 18 dni, kumulacja w tkankach po 52 dniach od ostatniego podania wynosiła 0,6% całkowitej podanej dawki.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Voluven 10% u pacjentów leczonych dializami.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksyczność przewlekła

Dożylna infuzja 90 ml/kg mc./dobę produktu leczniczego Voluven 10% 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, mięszu wątroby i innych tkankach powiązanych z нефизjologicznym stanem, w jakim zwierzęta znajdowały się podczas testu.

Najniższa toksyczna dawka hydroksyetyloskrobi zawartej w produkcie leczniczym Voluven 10% 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

Voluven 10% nie wykazywał właściwości teratogennych u szczurów i królików. Letalny wpływ na zarodki królików zaobserwowano po zastosowaniu dawki 5 g HES 130/0,4 (50 ml produktu leczniczego Voluven 10%) na kg masy ciała/dobę. U szczurów wstrzyknięcie 5 g HES 130/0,4 (50 ml produktu leczniczego Voluven 10%) na kg masy ciała/dobę w postaci bolusa w okresie ciąży i laktacji powodowało zmniejszenie masy ciała potomstwa i wywoływało opóźnienia w rozwoju. Jednakże działanie fetotoksyczne na zarodki szczurów i królików obserwowano jedynie po podaniu matkom dawek toksycznych, które są 2,8 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. U samic zaobserwowano objawy przeciążenia płynami.

W badaniach płodności na szczurach obserwowano, że tylko najwyższa, toksyczna dla samic dawka 5g/kg mc. hydroksyetyloskrobi (HES 130/0,4) podawana w postaci bolusa powodowała nieznaczne zmniejszenie liczby ciałek żółtych i miejsc implantacji, a w konsekwencji – średniej liczby płodów. Taka dawka jest 2,8 razy większa niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu wodorotlenek  
Kwas solny  
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 zamiętnienia 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 (**freeflex**): 3 lata  
Butelka polietylenowa (KabiPac, wykonana z LDPE): 3 lata

*b) Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania:*

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy powinien być użyty natychmiast. Jeśli roztworu nie podano natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt leczniczy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie zamrażać.

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

Worek poliolefinowy (**freeflex**) w ochronnym worku zewnętrznym: 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml.

Butelka polietylenowa (KabiPac, wykonana z LDPE): 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 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 lub worka.

Produktu leczniczego Voluven 10% nie należy stosować po upływie terminu ważności. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Przed zastosowaniem należy usunąć ochronny worek zewnętrzny z poliolefinowego worka (**freeflex**).  
Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warszawa

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

Pozwolenie nr 17196

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2010 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.10.2017 r.

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

05.11.2023 r.

ZATWIERDZONE  
zgodnie z decyzją nr:  
DE/H/xxxx/WS/1452  
dn. 05.11.2023 r.

Małgorzata Czekierda-Kurczab  
Dyrektor Rejestracji, Bezpieczeństwa  
Farmakoterapii i Jakości