

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Vastunäidustused

Mitte kasutada patsientidel, kellel on sepsis, neerukahjustus või kriitiline seisund.
Vt lõik 4.3.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volunen, 6% infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1000 ml infusioonilahust sisaldab:

Polü(O-2-hüdroksüetüül)tärklis (Ph. Eur.) 60,00 g
(Molaarne asendus: 0,38...0,45)
(Keskmine molekulmass: 130 000 Da)
(toodetud vahajast maisitärklisest)

Natriumkloriid 9,00 g

Elektrolüüdid:

Na⁺ 154 mmol

Cl⁻ 154 mmol

Teoreetiline osmolaarsus: 308 mosmol/l

pH 4,0...5,5

Tiitritav happesus: < 1,0 mmol NaOH/l

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge kuni kergelt sätendav värvitu kuni kergelt kollase värvusega lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akuutse verekaotuse tõttu tekkinud hüpovoleemia ravi, kui ainult kristalloidlahuste kasutamist ei saa pidada piisavaks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks infusioonina.

HES tohib kasutada üksnes veremahu taastamise algfaasis, maksimaalse ajalise intervalliga 24 h.

Esimesed 10...20 ml infundeeritakse aeglaselt ja patsienti hoolikalt jälgides, et mis tahes anafülaktoidne/anafülaktiline reaktsioon oleks võimalik tuvastada nii kiiresti kui võimalik.

Ööpäevane annus ja infusioonikiirus sõltuvad patsiendi verekaotuse määrast, hemodünaamika säilitamisest või taastamisest ja hemodilutsiooni (lahjendusefekti) avaldumisest.

Voluven'i maksimaalne ööpäevane annus on 30 ml/kg.

Patsiendile manustatakse väiksem võimalik efektiivne annus. Ravis tuleb juhinduda patsiendi hemodünaamika pideva monitoorimise tulemustest, et lõpetada infusioon kohe kui hemodünaamika eesmärgid on saavutatud. Maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust ei tohi ületada.

Lapsed

Laste kohta on vähe andmeid, seega ei ole selles vanuserühmas soovitatav HES preparaate kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Sepsis
- Põletushaavad
- Neerukahjustus või neeruasendusravi
- Intrakraniaalne või tserebraalne hemorraagia
- Kriitilises seisundis (tüüpiliselt intensiivraviosakonda hospitaliseeritud) patsiendid
- Hüperhüdratsioon
- Kopsuturse
- Dehüdratsioon
- Raske hüpernatreemia või raske hüperkloreemia
- Raske maksafunktsiooni kahjustus
- Südame paispuudulikkus
- Raske koagulopaatia
- Organsiirdamise patsiendid

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Allergiliste (anafülaktoidsete/anafülaktiliste) reaktsioonide tekkeriski tõttu peab patsienti hoolikalt jälgima ning infusiooni tuleb alustada aeglase kiirusega (vt lõik 4.8).

Kirurgiline protseduur või trauma:

Kirurgilise protseduuri või trauma patsientide kohta puuduvad kindlad pikaajalised andmed. Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt kaaluda faktiga, et preparaadi pika-ajaline ohutus ei ole veel selge. Kaaluge teisi käepärast olevaid ravivõimalusi.

HES abil veremahu taastamise näidustust tuleb hoolikalt kaalutleda ning nõutav on patsiendi hemodünaamika monitoorimine veremahu ja annuste kontrolli all hoidmiseks. (Vt ka lõik 4.2).

Alati tuleb hoiduda veremahu ületäitmisest preparaadi üleannustamise või liiga kiire infundeerimise tõttu. Annuseid tuleb hoolikalt kohandada, pöörates erilist tähelepanu kardiovaskulaarsete või kopsuprobleemidega patsientidele. Hoolikalt tuleb monitoorida seerumi elektrolüüte, vedelikutasakaalu ja neerufunktsiooni.

HES preparaadid on vastunäidustatud neerukahjustusega või neeruasendusravi saavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Esimeste neerukahjustusele viitavate nähtude tekkimisel tuleb HES kasutamine lõpetada. Suurenenud vajadusest neeruasendusteraapia järele on teatatud kuni 90 päeva jooksul pärast HES manustamist. Patsientide neerufunktsiooni on soovitatav jälgida vähemalt 90 päeva jooksul.

Maksafunktsiooni kahjustusega või verehüübimishäiretega patsientide ravimisel tuleb rakendada erilist ettevaatust.

Hüповoleemiliste patsientide ravimisel tuleb hoiduda ka HES lahuste suurte annuste tõttu kujuneva raskekujulise hemodilutsiooni tekitamisest.

Korduval manustamisel tuleb hoolikalt jälgida verehüübimise näitajaid.
HES kasutamine tuleb lõpetada kohe, kui avalduvad esimesed koagulopaatia nähud.

Patsientidel, kellele tehakse kardiopulmonaalse *bypass*'iga operatsioon avatud südamel, ei ole soovitatav HES kasutada, sest neil on liigse verekaotuse risk.

Lapsed

Laste kohta on vähe andmeid, seega ei ole selles vanuserühmas soovitatav HES preparaate kasutada (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Hüdroksüetüülärklise manustamine võib põhjustada seerumi amülaasi aktiivsuse tõusu, mida tuleks arvestada pankreatiidi diagnoosimisel (vt lõik 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilised andmed Voluven'i toime kohta rasedusele puuduvad.

On olemas piiratud andmed kliinilisest uuringust, milles käsitleti Voluven'i ühekordse annuse kasutamist rasedatel spinaalanesteesias keiserlõike ajal. Voluven'i kasutamisel ei täheldatud negatiivseid mõjusid patsiendi ohutusele; samuti ei täheldatud negatiivseid mõjusid vastsündinu tervisele (vt lõik 5.1).

Loomkatsetes ei ole näidatud ei otsest ega kaudset kahjustavat toimet raseduse kulule, embrüo ja loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Puuduvad ka viited teratogeense toime esinemisele.

Raseduse ajal tohib Voluven'i kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas hüdroksüetüülärklis eritub inimese rinnapiima. Hüdroksüetüülärklise eritumist rinnapiima ei ole loomkatsetes uuritud. Otsus, kas jätkata/katkestada Voluven'i kasutamine või rinnaga toitmine, tuleb teha, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Voluven-ravist saadavat kasu emale.

Voluven'i kasutamise kohta imetamise ajal kliinilised andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Esinemissagedused on määratletud järgmise liigituse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv (suurte annuste korral): hüdroksüetüülärklise manustamisel võivad tekkida verehüübimishäired, mis on annusest sõltuvad.

Immuunsüsteemi häired

Harv: hüdroksüetüülärklis sisaldavate ravimite kasutamisel võivad tekkida anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid (ülitundlikkus, kerged gripilaadsed sümptomid, bradükardia, tahhükardia, bronhospasm, mitte-kardiogeenne kopsuturse). Talumatusreaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon otsekohe lõpetada ning osutada sobivat vältimatut abi.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage (annusest sõltuv): hüdroksüetüülärklise suurte annuste pikaajaline manustamine põhjustab pruuritust (sügelemine), mis on hüdroksüetüülärkliste tuntud kõrvaltoime.

Uuringud

Sage (annusest sõltuv): seerumi amülaasi tase võib hüdroksüetüülärklise manustamisel suurened ja seda tuleb eristada pankreatiidi diagnoosist. Amülaasi taseme tõus on tingitud amülaasi ja hüdroksüetüülärklise ensüüm-substraadi kompleksi moodustumisest, mille eliminatsioon on aeglane ja seda ei saa arvestada pankreatiidi diagnostikas.

Sage (annusest sõltuv): suurte annuste juures võivad hemodilutsiooni tulemusel sageli lahjeneda vastavalt ka verekomponentide nagu hüübimisfaktorite ja teiste plasmavalkude kontsentratsioon veres ning langeda hematokriti väärtus.

Maksa ja sapiteede häired

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): maksakahjustus.

Neerude ja kuseteede häired

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): neerukahjustus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sarnaselt kõigile plasmaasendajatele võib üleannustamine põhjustada vereringe ülekoormust (nt tekkida võib kopsuturse). Sellisel juhul tuleb infusioon viivitamatult lõpetada ja vajadusel manustada diureetikumi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Vereasendajad ja plasmavalgu fraktsioonid
ATC-kood: B05AA07

Voloven on sünteetiline kolloidne plasmaasendaja, mille intravaskulaarset mahtu suurendav ja hemodilutsiooni põhjustav toime sõltub hüdroksüetüülühmade molaarsest substituutsiooniastmest (0,4), keskmisest molekulmassist (130 000 Da) ja kontsentratsioonist (6%), aga ka ravimi annusest ja infusioonikiirusest. Voloven'is sisalduv hüdroksüetüülärklis (130/0,4) on toodetud vahajast maisitärklisest ja selle asendusmuster (C₂/C₆ suhe) on ligikaudu 8...12.

Vabatahtlikel katsealustel põhjustas 500 ml Voloven'i infusioon 30 minuti jooksul 4...6 tunniks vereringemahu püsiva väärtusega, platoo-sarnase suurenemise, mis moodustas ligikaudu 100% infundeeritud vedeliku mahust.

Isovoleemiline vereasendus Voloven'iga säilitab veremahtu vähemalt 6 tunni jooksul.

Kasutamine rasedatel keiserlõike ajal

On olemas piiratud andmed kliinilisest uuringust, kus kasutati Voluven'i üksikannust rasedatel spinaalanesteesiaga keiserlõike ajal. Voluven'i kasutamisel esines oluliselt vähem hüpotensiooni kui kontrollravimina kasutatud kristalloidlahuse kasutamisel (36,6% vs. 55,3%). Üldise efektiivsuse hindamisel selgus Voluven'i oluline paremus hüpotensiooni ärahoidmisel ja raske hüpotensiooni esinemissageduses võrreldes kontrollravimi kristalloidlahusega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroksüetüülärklise farmakokineetika on kompleksne ning sõltub aine molekulaarmassist ja peamiselt molaarse substituutsiooni astmest. Intravenoosel manustamisel erituvad neerude eliminatsioonilävest madalama molekulaarmassiga molekulid (60 000...70 000 Da) kiiresti uriiniga; suuremad molekulid lõhustatakse enne renaalset ekskretsiooni plasma α -amülaasi poolt.

In vivo on Voluven'i keskmine molekulaarmass neerude eliminatsioonilävest vahetult ülalpool (70 000...80 000 Da) ja püsib seal kogu ravimi terapeutilise efekti aja.

Voluven'i jaotusruumala on umbes 5,9 liitrit. 30-minutilise infusiooni kestel püsib Voluven'i kontsentratsioon plasmas 75% maksimaalsest. 6 tunni möödudes langeb kontsentratsioon plasmas esialgsega võrreldes 14%-ni. 500 ml hüdroksüetüülärklise ühekordse manustamise järel langeb aine kontsentratsioon peaaegu esialgse tasemeni alles 24 tunni möödudes.

500 ml Voluven'i manustamisel oli plasma kliirens 31,4 ml/min, AUC 14,3 mg/ml tunnis. See viitab mitte-lineaarsele farmakokineetikale. Poolväärtusajad plasmas on ühekordse 500 ml-se ülekande korral: $T_{1/2\alpha} = 1,4$ tundi ja $T_{1/2\beta} = 12,1$ tundi.

Kui stabiilse kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel kasutati sama annust (500 ml), täheldati neil patsientidel, kellel kreatiniini kliirens oli <50 ml/min mõeldukalt suurenenud AUC väärtust - kuni 1,7 korda võrreldes nende patsientidega, kelle kreatiniini kliirens oli ≥ 50 ml/min (usaldusintervalliga 95% 1,44...2,07). HES-i terminaalne poolväärtusaeg ja maksimaalne kontsentratsioon jäid neerupuudulikkuse korral muutumatuks. Kui kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min, eritub 59% manustatud annusest uriiniga, kui kreatiniini kliirens jääb vahemikku 15...30 ml/min, on vastav väärtus 51%.

Vabatahtlikel ei esinenud HES 130/0,4 märkimisväärset kumulatsiooni plasmas isegi siis, kui 10% lahust manustati katsealustele 10 päeva jooksul, iga päev 500 ml. Loomkatsetes rottidel leiti, et peale 18-päevast Voluven'i korduvat manustamist annuses 0,7 g/kg kehakaalu kohta säilis 52 päeva pärast viimast infusiooni organismi kudedes 0,6% ravimi kogunusest.

Järgnenud farmakokineetilises uuringus manustati kaheksale stabiilses seisundis patsiendile, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (ESRD, *end stage renal disease*), mille tõttu nad vajasis hemodialüüsi, HES 130/0,4 (6%) üksikannus 250 mg (15 g). 2-tunnise hemodialüüsi seansiga (500 ml dialüsaati minutis, filter HD *Highflux* FX 50, Fresenius Medical Care, Saksamaa) elimineeriti 3,6 g (24%) HES'i annusest. 24 tunni pärast oli HES'i keskmine kontsentratsioon plasmas 0,7 mg/ml. 96 tunni pärast oli HES'i keskmine kontsentratsioon plasmas 0,25 mg/ml. HES 130/0,4 (6%) on vastunäidustatud dialüüsravi saavatele patsientidele (vt lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Subkrooniline toksilisus:

Kui Voluven'i manustati intravenoosel infusioonil rottidele ja koertele 3 kuu jooksul annuses 9 g hüdroksüetüülärklise 1 kg kehakaalu kohta päevas, ei põhjustanud see toksilisussümptomeid, välja arvatud neerude ja maksa suurenenud töökoormusest tingitud sümptomid ning need sümptomid, mis olid põhjustatud hüdroksüetüülärklise kasutamisest ja metabolismist retikuloendoteliaalsüsteemis, maksa parenhüümis ja teistes kudedes, mis olid seotud testimisperioodil ilmnenud mittefüsioloogiliste muutustega.

Voluven'i koostisse kuuluva hüdroksüetüülärklise madalaim toksiline annus on 9 g 1 kg kehakaalu kohta päevas, mis on vähemalt 5 korda kõrgem inimesel kasutatavatest maksimaalsetest raviannustest.

Reproduktsioonitoksilisus:

Voluven'is sisalduv hüdroksüetüülärklis ei avaldanud loomkatsetes rottidel ja küülikutel teratogeenset toimet. Küülikutel täheldati annuse 50 ml/kg kehakaalu kohta ööpäevas manustamisel embrüote hukkumist. Sama annuse manustamine tiinetele ja imetavatele rottidele boolussüstena põhjustas järglaskonna kehakaalu langust ja arengupeatust. Emasloomadel täheldati vedeliku ülekoormuse sümptomeid. Ravimiga vahetult kokku puutunud loomade viljakust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid
Vesinikkloriidhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Vältida tuleb segamist teiste ravimitega. Erandjuhtudel, kui segamine teiste ravimitega on vajalik, tuleb tähelepanelikult jälgida sobimatuse ilmumist (hägu või sademe teke), steriilsusnõudeid ja segunemise kvaliteeti.

6.3 Kõlblikkusaeg

a) Müügipakendis oleva ravimi kõlblikkusaeg:

Klaaspudel: 5 aastat
Freeflex kott: 3 aastat
Bottlepack: 3 aastat
PVC kott: 2 aastat

b) Kõlblikkusaeg pärast mahuti esmakordset avamist:

Pärast pakendi avamist tuleb ravim koheselt ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu II tüüpi klaasist pudel halobutüülkummist korgi ja alumiiniumist korgikattega:
250 ml ja 500 ml, 10 x 250 ml ning 10 x 500 ml pakendis

Polüolefiinkott (*Freeflex*) kaitsekotiga: 250 ml ja 500 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 35 x 250 ml, 40 x 250 ml ning 10 x 500 ml, 15 x 500 ml või 20 x 500 ml pakendis.

Polüetüleenpudel (*Bottlepack*): 250 ml, 500 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml ning 10 x 500 ml või 20 x 500 ml pakendis.

PVC kott: 25 x 250 ml, 15 x 500 ml pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Pärast pakendi avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ärge kasutage Voluven'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kasutamata lahus tuleb ära visata.

Kasutada ainult selget osakestevaba lahust kahjustamata pakendist.

Enne kasutamist eemaldage polüolefiinkotilt (*Freeflex*) ja PVC kotilt kaitsekott.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Bad Homburg v.d.H.
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

391102

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

16.08.2002/25.06.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2018