

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

Volulyte, 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	
- Keskmise molekulaarmass = 130 000 Da (toodetud vahajast maisitärklisest)	
Naatriumatsetaatrihüdraat	4,63 g
Naatriumkloriid	6,02 g
Kaaliumkloriid	0,30 g
Magneesiumkloriidheksahüdraat	0,30 g
Elektrolüüdid:	
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
Teoreetiline osmolaarsus:	286,5 mosm/l
Tiitritav happesus:	< 2,5 mmol NaOH/l
pH:	5,7...6,5

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Intravenoosseks infusiooniks.

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 infusiooni kiirus sõltuvad patsiendi verekaotuse määra, hemodünaamika säilitamisest või taastamisest ja hemodilutsioonist (lahjendusefekt).

Volulyte maksimaalne ööpäevane annus on 30 ml/kg.

Patsiendile manustatakse väikseim 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.

Käsitsemisjuhised vt lõik 6.6.

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 hüperkaleemia
- Raske hüpernatreemia või raske hüperkloreemia
- Raske maksafunktsiooni kahjustus
- Südame paispuudulikkus
- Raske koagulopaatia
- Organsiirdamise patsiendid

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Riski tõttu allergiliste (anafülaktoidsete/anafülaktiliste) reaktsioonide tekkeks 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 pikaajaline 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 ja

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 šunteerimisega operatsioon avatud südamel, ei ole soovitatav HES kasutada, sest neil on liigse verekaotuse risk.

Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired, nagu hüperkaleemia, hüpernatreemia, hüpermagneseemia ja hüperkloreemia.

Metaboolse alkaloosi korral ja kliinilistes situatsioonides, kus alkalisatsiooni tuleb vältida, tuleb füsioloogilisel lahusel põhinevaid lahuseid, nagu näiteks ravimit, mis sisaldab HES 130/0,4 0,9% naatriumkloriidi lahuses, eelistada alkaliseerivatele lahustele, nagu Volulyte.

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

Praeguseks ei ole teada koostoimeid teiste ravimite või toitepreparaatidega.

Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui samaaegselt manustatakse selliseid ravimeid, mis võivad põhjustada kaaliumi või naatriumi retentsiooni.

Seerumi amülaasi aktiivsuse tõusu kohta, mis võib hüdroksüetüülärklise manustamise ajal suureneeda ja mõjutada pankreatiidi diagnoosimist, vt lõik 4.8.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Puuduvad andmed Volulyte mõju kohta inimese viljakusele. Loomkatsed, milles kasutati inimeste terapeutilisi annuseid, ei näita kahjulikke toimeid fertiilsusele, kuid emasloomale toksiliste annuste kasutamisel täheldati muutusi fertiilsuses (vt lõik 5.3).

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed Volulyte[®]le eksponeeritud raseduse kohta.

On olemas piiratud andmed kliinilisest uuringust HES 130/0,4 (6%) üksikannuse kasutamise kohta rasedatel, kellel teostati spinaalanesteesias keiserlõige. HES 130/0,4 (6%) 0,9% naatriumkloriidilahuses kasutamisel ei tuvastatud negatiivset mõju patsiendi ohutusele; samuti ei leitud negatiivset mõju vastsündinule (vt lõik 5.1).

Sarnase ravimiga, mis sisaldab HES 130/0,4 0,9% naatriumkloriidilahuses, läbiviidud loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele inimeste terapeutiliste annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal tohib Volulyte't kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas hüdroksüetüülärklis eritub inimese rinnapiima. Hüdroksüetüülärklise eritumist rinnapiima ei ole loomadel uuritud. Otsus selle kohta, kas rinnaga toitmist jätkata/katkestada või Volulyte-ravi jätkata/katkestada, tuleb teha arvestades rinnaga toitmise tulenevat kasu lapsele ja Volulyte kasutamisest tulenevate kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Volulyte ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on jagatud järgnevalt: *Väga sage* ($> 1/10$), *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 kasutamisel): Hüdroksüetüülärklise manustamisel võivad tekkida annusest sõltuvad verehüübimishäired.

Immuunsüsteemi häired

Harv: Hüdroksüetüülärklis sisaldavad ravimid võivad viia anafülaktiliste/anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeni (ülitundlikkus, kerged gripisarnased sümptomid, bradükardia, tahhükardia, bronhospasm, mitte-kardiogeenne kopsuturse). Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel peab infusiooni otsekohe lõpetama ja viivitamatult alustama adekvaatse erakorralise raviga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage (annusest sõltuv): Hüdroksüetüülärklise pikaajaline manustamine suurtes annustes võib põhjustada pruuritust (sügelemine), mis on hüdroksüetüülärklise tuntud kõrvaltoime. Sügelemine võib ilmnedas alles mitu nädalat pärast viimast infusiooni ja püsida kuid.

Uuringud

Sage (annusest sõltuv): Hüdroksüetüülärklise manustamisel võib tõusta amülaasi tase seerumis ja see võib segada pankreatiidi diagnoosimist. Amülaasi aktiivsus on suurenenud amülaasi ja hüdroksüetüülärklise vahelise ensüüm-substraat kompleksi moodustumise tõttu, mis elimineerub aeglaselt ja millega tuleb arvestada pankreatiidi diagnoosimisel.

Sage (annusest sõltuv): Suurte annuste juures võivad lahjendusefekti tulemusel vastavalt lahjeneda ka verekomponentide, nagu hüübimisfaktorite ja teiste plasmavalkude, kontsentratsioonid 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 kopsuturset). Sellisel juhul tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja vajadusel manustada diureetikumi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Plasmaasendajad ja plasmavalgu fraktsioonid, ATC-kood: B05AA07.

Volulyte on kunstlik kolloidne plasmaasendaja, mille intravaskulaarset mahtu suurendav ja hemodilutsiooni põhjustav toime sõltub hüdroksüetüülrühmade molaarsest substitutsiooniastmest (0,4), keskmisest molekulaarmassist (130000 Da), kontsentratsioonist (6%), aga ka annusest ja infusioonikiirusest. Volulyte's sisalduv hüdroksüetüültärklis (130/0,4) on toodetud vahajast maisitärklisest ja selle substitutsiooni muster (C_2/C_6 suhe) on ligikaudu 8...12.

Vabatahtlikel katsealustel põhjustab 30-minutiline infusioon 500 ml sarnase ravimiga, mis sisaldab HES 130/0,4 (6%) 0,9% naatriumkloriidi lahuses 4...6 tunniks vereringemahu püsiva väärtusega platoo-sarnase tõusu, mis moodustab ligikaudu 100% infundeeritud vedeliku mahust.

Isovoleemiline vereasendus ravimiga, mis sisaldab HES 130/0,4 0,9% naatriumkloriidi lahuses, säilitab veremahu vähemalt 6 tunni jooksul.

Volulyte sisaldab isotoonilises koostises järgmisi elektrolüüte: naatrium (Na^+), kaalium (K^+), magneesium (Mg^{++}), kloriid (Cl^-) ja atsetaat (CH_3COO^-). Atsetaat on metaboliseeritav anioon, mis oksüdeerub erinevates organites ja millel on alkaliseeriv toime.

Volulyte sisaldab piiratud hulgal kloriidi ja hoiab seega ära hüperkloreemilise metaboolse atsidoosi teket, eelkõige siis, kui vajatakse infusiooni suurtes annustes või patsientide puhul, kellel on oht metaboolse atsidoosi tekkeks.

Volulyte kasutamisel südameoperatsioonide ajal olid kloriidi tasemed märkimisväärselt madalamad ja liigsed algtasemed olid vähem negatiivsed võrreldes HES-iga 130/0,4 0,9% naatriumkloriidi lahuses.

Lapsed

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

Kasutamine rasedatel keiserlõike ajal

On olemas piiratud andmed kliinilisest uuringust, kus kasutati 0,9% naatriumkloriidilahuses HES 130/0,4 (6%) üksikannust rasedatel spinaalanesteesiaga keiserlõike ajal. HES 130/0,4 (6%) kasutamisel esines oluliselt vähem hüpotensiooni kui kontrollravimina kasutatud kristalloidlahuse kasutamisel (36,6% vs. 55,3%). Üldise efektiivsuse hindamisel selgus HES 130/0,4 (6%) oluline paremus hüpotensiooni ärahoidmisel ja raske hüpotensiooni esinemissageduses võrreldes kontrollravimi kristalloidlahusega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroksüetüültärklise farmakokineetika on kompleksne ning sõltub aine molekulaarmassist ja peamiselt molaarse substitutsiooni astmest ning substitutsiooni mustrist (C_2/C_6 suhe). Intravenoosel manustamisel erituvad neerude eliminatsioonilävest väiksemad molekulid (60000...70000 Da) kiiresti uriiniga, samas kui suuremad molekulid lõhustatakse enne renaalset ekskretsiooni plasma α -amülaasi poolt.

In vivo on HES 130/0,4 keskmine molekulaarmass vahetult pärast infusiooni 70000...80000 Da ja püsib neerude eliminatsioonilävest kõrgemal kogu raviperioodi jooksul.

Jaotusruumala on ligikaudu 5,9 liitrit. 30-minutilise infusiooni jooksul püsib HES 130/0,4 (6%) kontsentratsioon plasmas ikka 75% juures maksimaalsest kontsentratsioonist. 6 tunni möödudes langeb kontsentratsioon plasmas 14%-ni. 500 ml annuse ühekordse manustamise järel langeb hüdroksüetüülärklise kontsentratsioon peaaegu esialgse tasemeni 24 tunni möödudes.

500 ml HES 130/0,4 (6%) manustamisel oli plasma kliirens 31,4 ml/min ja AUC 14,3 mg/ml tunnis. See viitab mitte-lineaarsele farmakokineetikale. Poolväärtusajad plasmas on ühekordse 500 ml manustamise 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 (Cl_{Cr}) oli < 50 ml/min mõõdukalt, faktori 1,7 võrra suurenenud AUC väärtust võrreldes nende patsientidega, kellel kreatiniini kliirens (Cl_{Cr}) oli > 50 l/min (usaldusintervall 95% 1,44 ja 2,07). HES-i terminaalne poolväärtusaeg ja maksimaalne kontsentratsioon jäid neerukahjustuse korral muutumatuks. Kui kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min, eritub 59% manustatud annusest uriiniga, samas juhul, 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 neile manustati iga päev 500 ml 10% lahust 10 päeva jooksul. Loomkatsetes rottidel leiti, et pärast 18-päevast HES 130/0,4 korduvat manustamist annuses 0,7 g/kg kehakaalu kohta ööpäevas oli 52 päeva pärast viimast manustamist organismi kudedes säilinud 0,6% manustatud kogunusest.

Järgnenud farmakokineetilises uuringus manustati kaheksale stabiilises seisundis patsiendile, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (ESRD, *end stage renal disease*), mille tõttu nad vajasisid 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

Volulyte manustamisel intravenoosel infusioonil rottidele ja koertele 3 kuu jooksul annuses 9 g hüdroksüetüülärklise 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas, ei põhjustanud see mingeid toksilisuse nähtusid, välja arvatud neerude ja maksa suurenenud töökoormusest tingitud toksilisus ning need sümptomid, mis olid põhjustatud hüdroksüetüülärklise kasutamisest ja metabolismist retikuloendoteliaalsüsteemis, maksa parenhüümis ja teistes kudedes, mis olid seotud loomadel testimisperioodil ilmnenuid mittefüsioloogiliste muutustega.

Volulyte koostisesse kuuluva hüdroksüetüülärklise väikseim toksiline annus on 9 g/1 kg kehakaalu kohta ööpäevas, mis on vähemalt 5 korda suurem inimesel kasutatavatest maksimaalsetest raviannustest.

Reproduktsioonitoksilisus

Volulyte's sisalduv hüdroksüetüülärklise tüüp ei avaldanud loomkatsetes rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Küülikutel täheldati HES 130/0,4 (50 ml Voluforte 10%) annuse 5 g/1 kg kehakaalu kohta ööpäevas manustamisel embrüoletaalseid toimeid. HES 130/0,4 (50 ml Voluforte 10%) annuse 5 g/1 kg kehakaalu kohta ööpäevas manustamine tiinetele ja lakteerivatele rottidele boolussüstena põhjustas järglaskonna kehakaalu langust ja arengupeatust. Samas täheldati embrüo- ja fetotoksilist toimet rottidel ja küülikutel ainult emasloomale toksiliste annuste juures, mis olid 2,8 korda suuremad kui inimeste maksimaalne terapeutiline annus. Emasloomadel täheldati vedeliku ülekoormuse sümptomeid.

Rottidel läbiviidud fertiilsuskatses täheldati vaid suurimate, emasloomale toksiliste annuste (HES 130/0,4 annus 5 g/l kg kehakaalu kohta ööpäevas) boolusena manustamisel veidi väiksemat kollaskehade ja implantatsioonikohtade arvu ning selle tagajärjel ka loodete keskmise arvu vähenemist. See annus on 2,8 korda suurem kui inimese maksimaalne terapeutiline annus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

a) Müügipakend:

Klaaspudel: 4 aastat.

Freeflex kott: 3 aastat.

KabiPac: 3 aastat.

b) Pärast pakendi esmakordset avamist:

Pärast pakendi avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu tüüp II klaasist pudel halobutüülkummist korgi ja alumiiniumist kattega:
1 x 250 ml, 10 x 250 ml; 1 x 500 ml, 10 x 500 ml.

Polüolefiinkott (*Freeflex*) kaitsekotiga
1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml,
35 x 250 ml, 40 x 250 ml
1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml

Polüetüleenpudel (KabiPac):

1, 10, 20, 30 x 250 ml

1, 10, 20 x 500 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Pärast pudeli või koti avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

Kasutada ainult selget osakestevaba lahust kahjustamata pakendist.

Enne kasutamist eemaldage polüolefiinkotilt (*Freeflex*) kaitsekott.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg v.d.H.
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

581708

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.04.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2018