

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hesra, infuusioneste, liuos

VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml sisältää:

Poly(O-2-hydroksietyyli)tärkkelys (HES)	60,0 g
(Molaarinen substituutio:	0,42)
(Keskimolekyylipaino:	130 000 Da)
	6,00 g
natriumkloridi	
kaliumkloridi	0,400 g
kalsiumklorididihydraatti	0,134 g
magnesiumkloridihexahydraatti	0,200 g
natriumasetaatitrihydraatti	3,70 g

Elektrolyttisisältö:

natrium	130 mmol/l
kalium	5,36 mmol/l
kalsium	0,912 mmol/l
magnesium	0,984 mmol/l
kloridi	112 mmol/l
asetaatitrihydraatti	27,2 mmol/l

pH:	5,0–7,0
Teoreettinen osmolaarisuus:	(noin) 277 mOsm/l

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön, vesiliuos

KLINISET TIEDOT

Käyttöaiheet

Akuutista verenhukasta johtuvan hypovolemian hoito, kun kristalloidien käyttöä yksinään ei katsota riittäväksi (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Annostus ja antotapa

Hydroksietyylitärkkelyksen (HES) käyttö pitää rajoittaa enintään 24 tunnin ajanjaksoon neste-elvytyksen alkuvaiheessa.

Ensimmäiset 10–20 ml pitää infusoida hitaasti potilasta huolellisesti tarkkaillen, jotta mahdollinen anafylaktoidinen reaktio voidaan havaita mahdollisimman varhain.

Enimmäisinfuusionopeus:

Enimmäisinfuusionopeus riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Potilaille, joilla on verenhukasta johtuva hypovolemia voidaan antaa enintään 20 ml/kg/tunti (vastaa 0,33 ml/kg/ minuutti tai 1,2 grammaa hydroksietyylitärkkelystä/kg/tunti).

Hengenvaarallisissa tiloissa voidaan antaa 500 ml paineinfusiona. Ks. kohta ”Antotapa ja hoidon kesto”.

Enimmäisvuorokausiannos:

Enintään 30 ml Hesra –valmistetta/kg (vastaa 1,8 grammaa hydroksietyylitärkkelystä, 3,9 millimoolia natriumia ja 0,1608 millimoolia kaliumia/kg). Näin ollen vuorokausiannos on 2 100 ml Hesra - valmistetta 70 kg painavalle potilaalle.

Pienintä mahdollista tehokasta annosta on käytettävä. Jatkuvan hemodynaamisen seurannan pitää ohjata hoitoa, jotta infuusion anto lopetetaan heti, kun tarkoituksenmukainen hemodynaaminen tavoite on saavutettu. Suositeltua enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Antotapa ja hoidon kesto:

Infusioneste, liuos laskimoon.

Henkeä uhkaavissa tiloissa voidaan antaa 500 ml nopeana infusiona (paineinfusiona). Varmista ennen paineinfusion aloittamista, että kaikki ilma on poistettu infuusiopussista ja -letkustosta. Infuusionopeus on tavallisesti pienempi tietyissä perioperatiivisissa käyttöaiheissa sekä potilailla, joilla on palovammoja.

Pediatriset potilaat:

Saatavissa olevan tiedon perusteella ei HES-valmisteiden käyttöä pediatrisille potilaille suositella.

Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- sepsis ja septinen shokki (ks. kohta 4.8)
- palovammat
- munuaisten vajaatoiminta tai munuaisten korvaushoito
- kallonsisäinen tai aivoverenvuoto
- kriittisesti sairaat potilaat (tyypillisesti tehohoidossa olevat potilaat)
- hyperhydraatio
- keuhkoedeema
- dehydraatio
- hyperkalemia
- vaikea-asteinen hypernatremia tai vaikea-asteinen hyperkloremia
- vaikea-asteisesti heikentynyt maksan toiminta
- kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- vaikea-asteinen veren hyytymishäiriö
- elinsiirtopotilaat

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta pitää tarkkailla huolellisesti allergisten (anafylaktoidisten) reaktioiden riskin vuoksi, ja infuusio pitää aloittaa hitaalla antonopeudella (ks. kohta 4.8).

Leikkaus ja traumat:

Leikkaus- ja traumapotilaista ei ole robustia pitkäaikaista turvallisuutta koskevaa tietoa. Hoidon oletettuja hyötyjä pitää punnita tarkoin tähän pitkäaikaista turvallisuutta koskevaan epävarmuuteen nähden. Muita käytettävissä olevia hoitovaihtoehtoja on harkittava.

HES-liuosten käyttöä volyymikorvaushoitoon liittyvään käyttöaiheeseen on harkittava tarkoin. Volyymi- ja annoskontrolli edellyttävät hemodynaamista seuranta (ks. myös kohta 4.2).

Yliannoksesta tai liian nopeasta infuusiosta aiheutuvaa volyymiylikuormaa on aina vältettävä. Annostus on säädettävä huolellisesti, etenkin jos potilaalla on keuhkoihin tai sydämeen ja verisuonistoon liittyviä häiriöitä. Seerumin elektrolyyttejä, nestetasapainoa ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Riittävä nesteensaanti on varmistettava.

HES-valmisteiden käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa tai hän saa munuaisten korvaushoitoa (ks. kohta 4.3). HES-liuosten käyttö on lopetettava heti ensimmäisten munuaisvaurion oireiden ilmaantuessa.

Lisääntynyttä munuaisten korvaushoidon tarvetta on raportoitu 90 vuorokauteen saakka HES-liuosten antamisen jälkeen. Potilaan munuaisten toimintaa suositellaan seuraamaan vähintään 90 vuorokauden ajan.

Hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai hänellä on veren hyytymishäiriöitä, erityisesti hemofilia ja Von Willebrandin tauti..

Hypovoleemisten potilaiden hoidossa on vältettävä myös suurista HES-liuosannoksista aiheutuvaa veren vaikea-asteista laimenemista.

Toistuvassa annossa pitää seurata tarkoin veren hyytymisparametreja mittaamalla APTT ja mahdollisesti Tekijä VIII Von Willebrandin taudin havaitsemiseksi.

HES-liuksen antaminen on lopetettava heti hyytymishäiriön ensimmäisten löydösten ilmaantuessa. Jos potilaalle tehdään avosydänleikkaus, jossa käytetään sydän-keuhkokonetta, HES-valmisteiden käyttöä ei suositella suuren vuotoriskin vuoksi.

Hydroksietyylitärkkelystä sisältäviä liuoksia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea sepsis tai septinen shokki (ks. kohta 4.3). Sellaisilla potilailla on lisääntynyt munuaisten vajaatoiminnan ja/tai munuaisten toimintahäiriön riski. Riski on suurempi keskimääräisen molekyylipainon 130 000 Da omaavilla HES-liuksilla, jotka on laimennettu kristalloideihin verrattuna ainoastaan kristalloidiliuosten (esim. ringerin laktaatti, 9 mg/ml natriumkloridiliuos) käyttöön (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vähäistä natriumin saantia edellyttävä sairaus (sydämen vajaatoiminta, yleistynyt ödeema, hypertensio, eklampsia).

Toistuva, pitkittynyt suurimolekulaarisen HES:in annostelu on aiheuttanut HES:in kertymistä maksaan. Tämä on johtanut huonontuneeseen maksan toimintaan ja porttilaskimon verenpaineen kohoamiseen potilailla, joilla on krooninen maksasairaus.

Metabolisessa alkaloosissa ja kliinisissä tilanteissa, joissa alkalinisaatiota tulisi välttää, suolapohjaiset liuokset, jotka sisältävät HES 130/04:ä 0,9 %:ssa natriumkloridiliuoksessa, ovat suositeltavampia kuin alkalisoivat liuokset kuten Hesra -valmiste.

Merkittävä veren laimennus voi yleisesti tehdä veriryhmän määrittämisen tulosten ennustamisen vaikeaksi. Oikean tuloksen varmistamiseksi verinäyte tulisi ottaa ennen kuin annostellaan suuria määriä hydroksietyylitärkkelystä sisältäviä tuotteita.

Alfa-amylaasiarvot voivat olla tilapäisesti koholla HES-infuusion jälkeen. Kohonneita arvoja ei pidä tulkita haiman vajaatoiminnaksi (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat:

Käytöstä lapsille on saatavilla rajoitetusti tietoa eikä HES-valmisteiden käyttöä tälle potilasjoukolle siksi suositella (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

HES -valmisteen samanaikainen käyttö voi pidentää veren hyytymisaikaa potilailla, joita hoidetaan hepariinilla, antikoagulanteilla, ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä ja natriumvalproaattilla. Mikrobikontaminaation ja yhteensopimattomuuden vaaran vuoksi Hesra -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Jos valmisteeseen on lisättävä yksittäisellä potilaalla mitä tahansa muuta lääkettä, yleinen yhteensopivuus on otettava huomioon. Jos Hesra -valmisteeseen sekoitetaan etenkin fosfaatti- tai karbonaattipitoisia liuoksia, voi tämä aiheuttaa valmisteen saostumisen.

Raskaus ja imetys

Raskaana olevien naisten hoidosta Hesra -valmisteella ei ole saatavissa riittäviä tietoja. Hesra -valmistetta ei ole tutkittu lisääntymistoksisuustutkimuksissa eläimillä, mutta tutkimuksissa, joissa koe-eläimille annettiin toistuvasti samantyyppisiä valmisteita, on havaittu emättimen verenvuotoa sekä embryotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

HES-infuusion aiheuttamilla anafylaktisilla reaktioilla raskaana oleville naisille saattaa olla haitallisia vaikutuksia sikiöön.

Näin ollen Hesra -valmistetta tulee antaa raskaana oleville naisille ainoastaan, kun odotettavissa olevat hyödyt ylittävät sikiölle mahdollisesti koituvan haitan. Tämä on huomioitava, etenkin jos Hesra -valmisteen antoa suunnitellaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

On epätodennäköistä, että hydroksietyylitärkkelystä annosteltaisiin imetyksen aikana eikä hydroksietyylitärkkelyksen erittymisestä äidinmaitoon tiedetä. Hydroksietyylitärkkelyksen erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Hesra -hoidon hyötyä äidille samoin kuin rintaruokinnan hyötyä lapselle on punnittava tehtäessä päätöstä jatketaanko vai lopetetaanko rintaruokinta vai Hesra -hoito.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on jaoteltu esiintymistiheyksien mukaan seuraavasti: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$), *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinainen* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *harvinainen* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *hyvin harvinainen* ($< 1/10\ 000$), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat suorassa yhteydessä tärkkelysliuosten terapeuttisiin vaikutuksiin ja käytettyjen annosten kokoon esimerkiksi suonensisäisen tilan laajenemisesta johtuvaan hemodiluutioon ilman samanaikaista verikomponenttien antoa. Hyytymistekijöiden laimenemista voi myös esiintyä.

Hyvin harvoin yliherkkyysreaktiot eivät ole annosriippuvaisia.

Veri ja imukudos

Hyvin yleiset: Hemodiluutiosta johtuva hematokriittiarvojen ja plasman proteiinipitoisuuden pieneneminen.

Yleiset (annosriippuvaiset): Isohkot hydroksietyylitärkkelysannokset johtavat hyytymistekijöiden laimenemiseen ja saattavat siten vaikuttaa veren hyytymiseen. Suurten annosten jälkeen vuotoaika ja aPTT saattavat pidentyä ja hyytymistekijä VIII/vWF -kompleksin pitoisuus voi laskea. Ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: Eri vaikeusasteiset anafylaktiset reaktiot. Ks. kohta ”Anafylaktiset reaktiot”.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Monena päivänä toistuvat HES-infuusiot, etenkin jos kumulatiivinen annos on suuri, aiheuttavat yleensä kutinaa, joka reagoi hoitoon erittäin huonosti. Kutina saattaa ilmaantua usean viikon kuluttua tärkkelysliuosten käytön lopettamisen jälkeen, ja se saattaa kestää kuukausia. Tämän haittavaikutuksen todennäköisyyttä ei ole tutkittu riittävästi Hesra -valmisteella.

Tutkimukset

Hyvin yleiset: Hydroksietyylitärkkelysinfuusio aiheuttaa seerumin alfa-amylaasipitoisuuksien nousua. Tämä vaikutus johtuu hydroksietyylitärkkelyksen amylaasikompleksin muodostumisesta, johon liittyy viivästynyttä renaalista ja ekstrarenaalista eliminaatiota. Tätä vaikutusta ei tule tulkita haiman toimintahäiriön merkiksi.

Seerumin alfa-amylaasipitoisuus palaa normaaliksi 3–5 päivän kuluttua annosta.

Anafylaktiset reaktiot

Hydroksietyylitärkkelyksen annostelun jälkeen saattaa esiintyä eri vaikeusastetta olevia anafylaktisia reaktioita. Siksi kaikkia tärkkelysinfuusioita saavia potilaita pitää seurata huolellisesti anafylaktisten reaktioiden varalta. Minkään tällaisen reaktion ilmenemistä tai vakavuutta ei voida ennustaa yhdelläkään potilaalla. Anafylaktisen reaktion esiintyessä infuusio on keskeytettävä heti ja on ryhdyttävä asianmukaisiin ensiaputoimiin.

Potilaiden alttiutta anafylaktisille reaktioille ei voida testata etukäteen, eikä kyseisten reaktioiden seurauksia tai vaikeusastetta tietyllä potilaalla voida ennustaa.

Toisilla HES-valmisteilla on havaittu maksan vajaatoimintaa johtuen mahdollisesti maksaan kertyneestä tärkkelystä.

Kortikosteroidit ennaltaehkäisevinä eivät ole osoittautuneet tehokkaiksi.

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: Munuaisvaurio (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Maksa ja sappi:

Tuntematon: Maksavaurio (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

Yliannostus

Suurin äkilliseen yliannostukseen liittyvä riski on hypervolemia. Tässä tapauksessa infuusio on keskeytettävä heti ja diureettien antoa on harkittava.

FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren korvikkeet ja plasman proteiinifraktiot,

ATC-koodi: B05AA07

Hesra on kolloidinen veren korvike, joka sisältää 6 % hydroksietyylitärkkelystä Ringer-asetaattiliuoksessa (teoreettinen osmolaarisuus 277 mosm/l). Sen keskimolekyyllipaino on 130 000 Daltonia ja molaarinen substituutio 0,42.

Hesra on iso-onkoottinen, eli suonensisäinen plasmatilavuus kasvaa samassa suhteessa infusoitua tilavuuteen nähden.

Hesra -valmisteen elektrolyyttikomponentti on Ringer-asetaattiliuos, jossa on isioioninen kationikoostumus ja asetaatti on metaboloituva anioni. Asetaatti hapettuu ja vaikuttaa happo-emästasapainoon alkalisovasti, mistä on hyötyä potilailla, joilla on taipumusta metaboliiseen asidoosiin.

Hesra -valmisteen koostumuksessa yhdistyvät tasapainotettu happo-emäskomponentti, Ringer-asetaattiliuos ja kolloidisen HES 130/0,42 -komponentin tilavuutta lisäävä vaikutus.

Tilavuutta lisäävän vaikutuksen kesto määräytyy ensisijaisesti molaarisen substituution ja toissijaisesti keskimolekyyllipainon mukaan. HES-polymerien suonensisäinen hydrolyysi vapauttaa jatkuvasti pienempiä ja onkoottisesti aktiivisia molekyylejä, jotka sitten erittyvät munuaisten kautta.

Hesra -valmisteen aiheuttama hemodiluutio voi pienentää hematokriittiarvoja ja plasman viskositeettia.

Isovoleemisen hemodiluution jälkeen veren tilavuuden lisäys säilyy vähintään 6 tuntia.

Kokemukset hoidosta lapsilla

Käytöstä lapsille on saatavilla rajoitetusti eikä HES-valmisteiden käyttöä tälle potilasjoukolla siksi suositella.

Farmakokinetiikka

Hydroksietyylitärkkelys on seos, jonka aineilla on useita eri substituutioasteita ja molekyylipainoja. Eliminaatio riippuu molekyyliainosta ja substituutioasteesta. Molekyylit, joiden koko on pienempi kuin renaalisen eliminaation kynnyksarvo, eliminoidut glomerulussuodatuksen kautta. Isommat molekyylit hajoavat ensin alfa-amylaasin vaikutuksesta ja eliminoidut sitten munuaisten kautta. Molekyylien hajoamisnopeuden laskiessa substituutioaste kasvaa. Noin 50 % annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa.

Yksittäisen 1 000 ml:n Hesra -infuusion jälkeen plasmapuhdistuma on 16 ml/min, AUC-arvo 51 mg x h/ml. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia.

Farmakokineettistä tietoa käytöstä lapsilla ei ole saatavilla.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hesra -valmistetta ei ole tutkittu eläintoksisuustutkimuksissa. Julkaistuissa eläintoksisuustutkimuksissa, joissa koe-eläimet ovat saaneet toistuvasti hypervoleemista hoitoa samantyyppisillä HES-valmisteilla, on havaittu verenvuotoa ja laajaa histiosytoosia (vaahtosolujen/makrofagien kertymistä) useissa elimissä. Lisäksi on todettu maksan, munuaisten ja pernan painon nousua. Lisäksi on raportoitu rasvan kertymistä ja vakuolien muodostumista elimiin yhdessä plasman kohonneiden AST - ja ALT -arvojen kanssa. Kuvatuista vaikutuksista osan on arveltu johtuvan hemodiluutiosta, verenkierron ylikuormittumisesta sekä tärkkelyksen absorboitumisesta ja kertymisestä fagosyytteihin.

Samantyyppiset HES-valmisteet eivät ole osoittautuneet genotoksisiksi standardikokeissa.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ilmeni verenvuotoa emättimestä, alkio- ja sikiötoksisuutta sekä teratogeenisuutta HES-valmisteiden toistuvan annon jälkeen. Nämä vaikutukset saattavat johtua hemodiluutiosta, joka johtaa sikiön hapenpuutteeseen, ja hypervolemiaasta. Verenvuoto voi johtua osittain myös HES-molekyylin suorista vaikutuksista veren hyytymiseen. Hypovolemisiä potilaita hoidettaessa on aina pyrittävä välttämään nesteylikuormituksesta johtuvaa hemodiluutiota.

FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo (pH:n säätöön).

Yhteensopimattomuudet

Muiden lääkevalmisteiden, etenkin fosfaatti- tai karbonaattipitoisten liuosten, sekoittaminen Hesra -valmisteeseen voi johtaa yhteensopimattomuuksiin.

Tätä lääkettä ei tule sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa, jos yhteensopivuustutkimuksia ei ole saatavilla.

Kestoaika

3 vuotta

Säilytys

Ei saa jäätyä.

Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

10 x 500 ml, polypropyleeni-infuusiopussissa, jossa on butyylikumitulppa ja joka on pakattu polypropyleenipäälyspussiin.

Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytä vain ehjää pussia.

Kertakäyttöön.

Käytä heti avaamisen jälkeen. Käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä.

Käytä vain, jos liuos on kirkas, eikä siinä näy hiukkasia, eikä pakkaus ole vahingoittunut.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

MYYNTILUVAN HALTIJA

Serumwerk Bernburg AG
Hallesche Landstr. 105b
06406 Bernburg
Saksa

MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24034

MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.05.2014