

VALMISTEYHTEENVETO

Vasta-aiheet

Ei saa käyttää potilaille, joilla on sepsis tai munuaisten vajaatoiminta, tai kriittisesti sairaille potilaille.

Ks. kohta 4.3.

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Volunen 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml infuusionestettä sisältää:

Poly(O-2-hydroksietyyli)tärkkelys (Ph.Eur.)	100 g
- molaarinen substituutio 0,38 – 0,45	
- keskimääräinen molekyylipaino: 130 000 Da (valmistettu vahamaisesta maissitärkkelyksestä)	

Natriumkloridi	9 g
----------------	-----

Elektrolyytit:

Na⁺ 154 mmol/l

Cl⁻ 154 mmol/l

Teoreettinen osmolariteetti 308 mosm/l

Titrattava happamuus < 1,0 mmol NaOH/l

pH 4,0 – 5,5

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Infuusiona laskimoon.

Hydroksietyylitärkkelyksen (HES) käyttö pitää rajoittaa enintään 24 tunnin ajanjaksoon nestee-lvytyksen alkuvaiheessa.

Ensimmäiset 10–20 ml pitää infusoida hitaasti potilasta huolellisesti tarkkaillen, jotta mahdollinen anafylaktoidinen/anafylaktinen reaktio voidaan havaita mahdollisimman varhain. Infuusio on keskeytettävä ja aloitettava asianmukaiset ensiaputoimenpiteet, jos esiintyy anafylaktisen/anafylaktoidisen reaktion oireita (ks. kohta 4.8).

Vuorokausiannos ja infuusionopeus riippuvat potilaan verenhukasta, hemodynaamiikan säilymisestä tai palautumisesta ja hemodiluutiosta (laimennusvaikutus).

Voluven 100 mg/ml infuusionesteen maksimivuorokausiannos on 18 ml/kg.

Annostelussa on huomioitava, että intravaskulaarinen volyymivaikutus on suurempi kuin infusoitu tilavuus.

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

Pediatriiset potilaat:

Lapsista on vähän tietoa eikä HES-valmisteiden käyttöä tälle potilasjoukolla siksi suositella.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- sepsis
- palovammat
- munuaisten vajaatoiminta tai munuaisten korvaushoito
- kallonsisäinen tai aivoverenvuoto
- kriittisessä tilassa olevat potilaat (tyypillisesti tehohoidossa olevat potilaat)
- hyperhydraatio
- keuhkoedeema
- dehydraatio
- vaikea-asteinen hypernatremia tai vaikea-asteinen hyperkloremia
- vaikea-asteisesti heikentynyt maksan toiminta
- kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- vaikea-asteinen veren hyytymishäiriö
- elinsiirtopotilaat

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta pitää tarkkailla huolellisesti allergisten (anafylaktoidisten/anafylaktisten) 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 seurantaa. (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.

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 vuorokauden 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.

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

Toistuvassa annossa pitää seurata tarkoin veren hyytymisparametreja. HES-liuoksen antaminen on lopetettava heti hyytymishäiriön ensimmäisten löydösten ilmaantuessa.

Jos potilaalle tehdään avosydänleikkaus, jossa käytetään sydän-keuhkokonetta, HES-valmisteiden käyttöä ei suositella suuren vuotoriskin vuoksi.

Pediatriset potilaat:

Lapsista on vähän tietoa eikä HES-valmisteiden käyttöä tälle potilasjoukolle siksi suositella (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Seerumin amylaasipitoisuus voi suurentua hydroksietyylitärkkelyksen annon aikana ja häiritä haimatulehduksen diagnosointia, ks. kohta 4.8.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Voluven 100 mg/ml -infuusionesteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ihmisen terapeuttisista annoksista ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, mutta emolle toksisilla annoksilla on havaittu muutoksia hedelmällisyydessä (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta Voluven 100 mg/ml infuusionesteelle ei ole saatavilla.

Eläinkokeissa ihmisen terapeuttisilla annoksilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Voluven 100 mg/ml -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski.

Imetys

Ei ole tiedossa erittykö hydroksietyylitärkkelys ihmisen rintamaitoon. Hydroksietyylitärkkelyksen erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Päätös imetyksen jatkamisesta tai keskeytyksestä tai Voluven

100 mg/ml -hoidon jatkamisesta tai keskeytyksestä on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Voluven 100 mg/ml -hoidon hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Voluven 100 mg/ml -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on määritelty 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).

Veri ja imukudos

Harvinainen (suurilla annoksilla): Hydroksietyyliitärkkelysvalmisteiden annon yhteydessä voi ilmetä verenhyytymishäiriöitä annostuksesta riippuen.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Lääkevalmisteet, jotka sisältävät hydroksietyyliitärkkelystä, saattavat aiheuttaa anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita (yliherkkyys, lievät influenssan kaltaiset oireet, bradykardia, takykardia, bronkospasmi, ei-sydänperäinen keuhkoedeema). Kaikkien tärkkelysinfuusiota saavien potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti näiden reaktioiden varalta. Tarvittaessa infuusio on keskeytettävä välittömästi sekä aloitettava asianmukaiset ensiaputoimenpiteet.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen (annoksesta riippuva): Pitkään jatkuva hydroksietyyliitärkkelyshoito suurilla annoksilla aiheuttaa kutinaa, joka on hydroksietyyliitärkkelyksen tunnettu haittavaikutus.

Tutkimukset

Yleinen (annoksesta riippuva): Seerumin amylaasipitoisuus voi suurentua hydroksietyyliitärkkelyksen annon aikana ja häiritä haimatulehduksen diagnosointia. Amylaasiarvojen suureneminen johtuu amylaasin ja hydroksietyyliitärkkelyksen entsyymisubstraattikompleksin muodostumisesta ja hydroksietyyliitärkkelyksen hitaasta poistumisesta elimistöstä eikä niitä ole syytä tulkita haimatulehdukseksi.

Yleinen (annoksesta riippuva): Suuria annoksia annettaessa valmisteiden laimennusvaikutus voi laimentaa veren komponentteja, kuten hyytymistekijöitä ja muita plasman proteiineja sekä pienentää hematokriittiarvoa.

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): munuaisvaurio

Maksa ja sappi

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): maksavaurio

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon 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

4.9 Yliannostus

Muiden plasmankorvikkeiden tavoin myös tämän valmisteen yliannostus voi johtaa verenkiertojärjestelmän liikakuormittumiseen (esim. keuhkoedeemaan). Tällöin infuusio on lopetettava välittömästi, ja potilaalle on annettava tarvittaessa diureettia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Plasmankorvikkeet ja plasman proteiinifraktiot, ATC-koodi: B05AA07

Voluvan 100 mg/ml on synteettinen kolloidinen plasmankorvike. Sen suonensisäistä tilavuutta laajentava ja verta laimentava vaikutus riippuu molaarisesta substituutiosta hydroksietyyliryhmillä (0,4), keskimääräisestä molekyylipainosta (130 000 Da), pitoisuudesta (100 mg/ml) sekä annostuksesta ja infuusionopeudesta. Voluvan 100 mg/ml infuusionesteen sisältämä hydroksietyylitärkkelys (130/0,4) on valmistettu vahamaisesta maissitärkkelyksestä ja sen C_2/C_6 -substituutiosuhde on noin 8-12.

Voluvan 100 mg/ml on hyperonkoottinen eli suonensisäinen plasmatilavuuden kasvu on suurempi kuin infusoidun liuoksen tilavuus. Vapaaehtoisille 30 minuutin aikana infusoitu 500 ml:aa Voluvan 100 mg/ml infuusionestettä lisää suhteellisesti koehenkilöiden veritilavuutta 20 % ja plasmatilavuutta 32 %. Hypervoleeminen volyymivaikutus kestää noin 5-6 tuntia. Veren isovoleeminen vaihto Voluvan 60 mg/ml infuusionesteseen säilyttää veritilavuuden vähintään 6 tunnin ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroksietyylitärkkelyksen farmakokinetiikka on monimutkainen ja riippuu molekyylipainosta ja suurelta osin molaarisubstituution asteesta ja C_2/C_6 -substituutiosuhteesta. Laskimonsisäisessä annossa munuaiskynnystä pienemmät molekyylit (60 000 – 70 000 Da) erittyvät nopeasti virtsaan ja sitä suuremmat puolestaan metaboloit plasman alfa-amylaasi. Tästä syntyvät hajoamistuotteet erittyvät munuaisteitse.

Voluvan 100 mg/ml -valmisteen keskimääräinen *in vivo* molekyylipaino plasmassa on 65 000 Da 1,5 tuntia infuusion jälkeen ja pysyy munuaiskynnyksen yläpuolella koko hoitoajan.

Jakautumistilavuus on noin 5,9 litraa. Kun infuusiosta on kulunut 30 minuuttia, Voluvan 100 mg/ml -valmisteen pitoisuus plasmassa on yhä 81 % enimmäispitoisuudesta. Kuuden tunnin kuluttua pitoisuus plasmassa on pienentynyt 16 prosenttiin. Kun hydroksietyylitärkkelystä annetaan 500 ml kerta-annoksena, pitoisuus plasmassa palaa lähes lähtötasolle 24 tunnin kuluttua.

Kun Voluvan 100 mg/ml -valmistetta annettiin 500 ml, plasmapuhdistuma oli 26,0 ml/min ja AUC-arvo oli 28,8 mg/ml/h, mikä on osoitus epälinearisesta farmakokinetikasta. Kun Voluvia annettiin kerta-annoksena 500 ml, puoliintumisaikat plasmassa olivat $t_{1/2\alpha} = 1,54$ h ja $t_{1/2\beta} = 12,8$ h.

Kun 60 mg/ml-liuosta annettiin samansuuruinen annos (500 ml) potilaille, joilla oli stabiili lievä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, AUC-arvo suureni kohtalaisesti 1,7-kertaiseksi (95 %:n luotettavuusrajat 1,44 ja 2,07) potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min verrattuna potilaisiin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut loppuvaiheen puoliintumisaikaan eikä HES:in huippupitoisuuteen. Kun kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 30 ml/min, 59 % lääkkeestä oli havaittavissa virtsasta. Kreatiniinipuhdistuman ollessa 15 - 30 ml erittynyt määrä virtsassa oli 51 %.

Kertyminen plasmassa ei ollut merkittävää edes silloin, kun Voluvan 100 mg/ml -valmistetta, annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille 500 ml päivittäin 10 vuorokauden ajan. Eräissä kokeellisissa mallissa, jossa rotille annettiin HES 130/0,4 -valmistetta 0,7 g/kg/vrk 18 vuorokauden ajan, 52 vuorokauden kuluttua viimeisestä antokerrasta HES 130/0,4 -valmistetta oli kertynyt kudoksiin 0,6 % koko annetusta annoksesta.

Tietoja Voluven 100 mg/ml -valmisteen käytöstä dialyysihoidossa ei ole saatavana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Subkrooninen toksisuus

Voluven 100 mg/ml -valmisteen sisältämä hydroksietyylitärkkelys, annosteltuna rotille ja koirille laskimonsisäisenä infuusiona 90 ml/kg/vrk 3 kuukauden ajan, ei aiheuttanut merkkejä varsinaisesta toksisuudesta, lukuun ottamatta sellaista toksisuutta, joka johtuu eläimen epäfysiologiseen tilaan liittyvästä rasituksesta kokeen aikana, kuten munuaisten ja maksan lisääntynyt kuormitus, hydroksietyylitärkkelyksen talteenotto ja metaboliaa retikulo-endoteliaalijärjestelmässä, maksaparenkymissä ja muissa kudoksissa.

Pienin toksinen annos on yli 9 g/kg/vrk Voluven 100 mg/ml -valmisteen sisältämää hydroksietyylitärkkelystä, joka on vähintään 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle käytetty suurin terapeutinen annos.

Lisääntymistoksisuus

Voluven 100 mg/ml -valmiste ei ole teratogeeninen rotille eikä kaniineille. Kaniinien alkioilla letaaleja vaikutuksia havaittiin, kun hydroksietyylitärkkelyksen 130/0,4 (50 ml Voluven 100 mg/ml -infuusionestettä) annos oli 5 g/kg/vrk. Rotilla bolusinjektio 5 g/kg/vrk hydroksietyylitärkkelystä 130/0,4 (50 ml Voluven 100 mg/ml -infuusionestettä) tiineys- ja imetysaikana pienensi poikasten ruumiinpainoa ja hidasti niiden kehitystä. Alkio- ja sikiötoksisuutta havaittiin rotilla ja kaniineilla kuitenkin vain emolle toksisilla annoksilla, jotka olivat 2,8-kertaisia ihmisen suurimpaan terapeuttiseen annokseen nähden. Emoilla todettiin merkkejä liikanesteytyksestä.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ainoastaan suurimmalla, emolle toksisella, boluksena annetulla annoksella (5 g/kg hydroksietyylitärkkelystä 130/0,4) havaittiin keltarauhasten ja implantaatiokohtien lukumäärän vähentyneen hieman ja siten myös sikiöiden keskimääräisen lukumäärän vähentyneen. Tämä annos on 2,8-kertainen ihmisen suurimpaan terapeuttiseen annokseen nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sekoittamista muiden lääkevalmisteiden kanssa on vältettävä. Jos sekoittaminen (poikkeustapauksissa) muiden lääkevalmisteiden kanssa on tarpeen, on huolehdittava yhteensopivuudesta (samentuminen, saostuminen), hygieenisestä injektioinnista ja hyvästä sekoittamisesta.

6.3 Kestoaika

a) Avaamaton pakkaus

freeflex-pussi: 3 vuotta

Polyetyleenipullo (Kabipac, valmistettu LDPE:stä): 3 vuotta

b) Avattu pakkaus

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyolefiinipussi (**freeflex**) suojapäälyksellä: 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

Polyetyleenipullo (Kabipac, valmistettu LDPE:stä): 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Käytettävä välittömästi pullon tai pussin avaamisen jälkeen.

Älä käytä Voluven 100 mg/ml -valmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Käyttämätön liuos on hävitettävä

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käytä vain kirkasta liuosta, joka ei sisällä hiukkasia sekä vahingoittumattomia pakkauksia.

*Poista suojapäälyys polyolefiinipussista (**freeflex**) ennen käyttöä.*

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB,
S-751 74 Uppsala, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24831

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.5.2010 / 3.8.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.7.2018