

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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voluven 60 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml infuusionestettä sisältää:

Poly(O-2-hydroksietyyli)tärkkelys (Ph.Eur.) - molaarinen substituutio 0,38 – 0,45 - keskimääräinen molekyylipaino: 130 000 Da (valmistettu vahamaisesta maissitärkkelyksestä)	60,00 g
Natriumkloridi	9,00 g
Elektrolyytit:	
Na ⁺	154 mmol
Cl ⁻	154 mmol
Teoreettinen osmolariteetti	308 mosm/l
pH	4,0 – 5,5
Titrattava happamuus	< 1,0 mmol NaOH/l

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 neste-elvytyksen alkuvaiheessa.

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

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

Voluven 60 mg/ml infuusionesteen maksimivuorokausiannos on 30 ml/kg.

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.

Pediatriset 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 (anafylaktisten/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. Volyyymi- 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.

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.

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.

Katso kohdasta 4.8 seerumin amylaasipitoisuus, joka voi suurentua hydroksietyylitärkkelyksen annon aikana ja haitata haimatulehduksen diagnoosia.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Voluvan 60 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

Kliinisiä tietoja raskausaikaisesta altistumisesta Voluvan-infuusionesteelle ei ole saatavilla.

Voluvan 60 mg/ml -infuusionesteen antamisesta raskaana oleville naisille spinaalipuudutuksessa tehtävän keisarileikkauksen yhteydessä on vähän kliinistä tietoa. Voluvan 60 mg/ml -infuusionesteen käytössä ei todettu haitallista vaikutusta potilasturvallisuuteen eikä myöskään vastasyntyneelle havaittu aiheutuneen haitallista vaikutusta (ks. kohta 5.1).

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

Valmistetta saa käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö hydroksietyylitärkkelys ihmisen rintamaitoon. Hydroksietyylitärkkelyksen erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Päätös imetyksen jatkamisesta tai keskeyttämisestä tai Voluvan 60 mg/ml -hoidon jatkamisesta tai keskeyttämisestä on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Voluvan-hoidon hyödyt äidille.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8. Haittavaikutukset

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

Veri ja imukudos

Harvinaiset (suurilla annoksilla): Hydroksietyylitärkkelyksen annon yhteydessä voi ilmetä verenhiutelmahäiriöitä annostuksesta riippuen.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: Lääkevalmisteet, jotka sisältävät hydroksietyylitärkkelystä, saattavat aiheuttaa anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita (yliherkkyys, lievät flunssan kaltaiset oireet, bradykardia, takykardia, bronkospasmi, ei-sydänperäinen keuhkoödeema). Jos potilaalla ilmenee intoleranssireaktio, infuusio on keskeytettävä heti ja asianmukaiset hätähoitotoimenpiteet aloitettava.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset (annoksesta riippuvat): Pitkään jatkuva suuriannoksinen hydroksietyylitärkkelyshoito voi aiheuttaa kutinaa, jonka tiedetään olevan hydroksietyylitärkkelysten haittavaikutus.

Tutkimukset:

Yleiset (annoksesta riippuvat): Seerumin amylaasipitoisuus voi suurentua hydroksietyylitärkkelyksen annon aikana ja häiritä haimatulehduksen diagnosointia. Suurentunut amylaasipitoisuus johtuu amylaasin ja hydroksietyylitärkkelyksen muodostamasta entsyymi-substraatti-kompleksista, joka eliminoituu hitaasti, eikä sitä saa pitää haimatulehduksen diagnostisena merkinä.

Yleiset (annoksesta riippuvat): Suuriannoksisessa hoidossa valmisteiden laimentava vaikutus voi laimentaa vastaavasti verikomponentteja (kuten hyötymistekijöitä ja muita plasman proteiineja) ja pienentää hematokriittiarvoa.

Maksa ja sappi

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

Munuaiset ja virtsatiet

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

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

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Muiden plasmankorvikkeiden tavoin myös tämän valmisteiden yliannostus voi johtaa verenkiertojärjestelmän liikakuormittumiseen (esim. keuhkoödemaan). Tällöin infuusio on

lopetettava heti, ja potilaalle on annettava tarvittaessa diureettia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: plasmankorvikkeet ja plasman proteiinifraktiot
ATC-koodi: B05A A07

Voluven on synteettinen kolloidinen plasmankorvike. Sen suonensisäistä tilavuutta laajentava ja verta laimentava vaikutus riippuu molaarisesta substituutiosta hydroksietyyliryhmillä (0,4), keskimääräisestä molekyylipainosta (130 000 Da), pitoisuudesta (6 %), annostuksesta ja infuusionopeudesta. Voluven 60 mg/ml -valmisteen sisältämä hydroksietyylitärkkelys (HES 130/0,4) on valmistettu vahamaisesta maissitärkkelyksestä ja sen C2/C6-substituutiosuhde on noin 8-12.

Kun valmistetta infusoidaan 500 ml 30 minuutissa, tilavuus suurenee infusoitua määrään verrattuna plateau-tyyppisesti ja ei-ekspansiivisesti noin 100 % 4 – 6 tunnin ajaksi.

Veren isovoleeminen vaihto Voluven–infusionesteeseen säilyttää veritilavuuden vähintään 6 tunnin ajan.

Raskaana olevien naisten hoito keisarileikkauksen yhteydessä

Voluvenin kerta-annoksen käytöstä raskaana oleville naisille spinaalipuudutuksessa tehtävän keisarileikkauksen yhteydessä on vähän kliinistä tietoa. Hypotension esiintyvyys oli merkittävästi vähäisempää Voluven 60 mg/ml -hoitoa saaneilla (36,6 %) verrattuna suolaliuoskontrolliin (55,3 %). Kokonaistehon arviointi osoitti Voluven 60 mg/ml -hoidolla olevan merkittäviä edullisia vaikutuksia hypotension ehkäisyyn ja vaikean hypotension yleisyyteen verrattuna kontrolliin.

5.2. Farmakokinetiikka

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

Voluvenin keskimääräinen *in vivo* molekyylipaino plasmassa on 70 000 – 80 000 Da heti infuusion päätyttyä ja pysyy munuaiskynnyksen yläpuolella koko hoitoajan.

Jakaantumistilavuus on noin 5,9 litraa. Kun infuusiosta on kulunut 30 minuuttia, Voluvenin pitoisuus plasmassa on yhä 75 % enimmäispitoisuudesta. Kuuden tunnin kuluttua pitoisuus plasmassa on pienentynyt 14 %:iin. Kun hydroksietyylitärkkelystä annetaan 500 ml kerta-annoksena, pitoisuus plasmassa palaa lähes lähtötasolle 24 tunnin kuluttua.

Kun Voluvenia annettiin 500 ml, plasmapuhdistuma oli 31,4 ml/min ja AUC-arvo oli 14,3 mg/ml/h, mikä on osoitus epälineaarista farmakokinetiikasta. Kun Voluvenia annettiin kerta-annoksena 500 ml, puoliintumisajat plasmassa olivat $t_{1/2\alpha} = 1,4$ h ja $t_{1/2\beta} = 12,1$ h.

Kun Voluvenia 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), kun verrattiin potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min potilaisiin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut loppuvaiheen puoliintumisaikaan eikä HES-pitoisuuteen. Kun kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 30 ml/min, 59 % lääkkeestä oli havaittavissa virtsasta, 51 % kreatiniinipuhdistuman ollessa 15 - 30 ml.

Merkitsevää kertymistä plasmassa ei tapahtunut edes silloin, kun 10-prosenttista liuosta, joka sisälsi HES 130/0,4, annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille 500 ml päivittäin 10 vuorokauden ajan. Eräissä kokeellisissa mallissa, jossa rotilla annettiin Voluvenia 0,7 g/kg/vrk 18 vuorokauden ajan, 52 vuorokauden kuluttua viimeisestä antokerrasta Voluvenia oli kertynyt kudoksiin 0,6 % koko annetusta annoksesta.

Lisäksi tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa kahdeksan stabiilia loppuvaiheen munuaissairautta sairastavaa hemodialyysihoitoa tarvitsevaa potilasta sai 250 ml:n (15 g:n) kerta-annoksen hydroksietyylitärkkelystä 130/0,4 (6 %).

Kahden tunnin hemodialyysihoitokerran (500 ml dialyysiliuosta minuutissa, suodatin HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Saksa) aikana hydroksietyylitärkkelysannoksesta eliminoitui 3,6 g (24 %). 24 tunnin kuluttua keskimääräinen hydroksietyylitärkkelyspitoisuus plasmassa oli 0,7 mg/ml. 96 tunnin kuluttua keskimääräinen hydroksietyylitärkkelyspitoisuus plasmassa oli 0,25 mg/ml. Hydroksietyylitärkkelys 130/0,4 (6 %) on vasta-aiheista dialyysihoitoa saaville potilaille (ks. kohta 4.3).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Subkrooninen toksisuus:

Voluvenin sisältämä hydroksietyylitärkkelys 9 g/painokilo/vrk laskimonsisäisesti annosteltuna rotilla ja koirilla 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 metabolia retikuloendoteliaalijärjestelmässä ja maksaparenkyymin ja muiden kudosten lisääntynyt kuormitus.

Pienin toksinen annos on yli 9 g/kg/vrk valmisteen sisältämää hydroksietyylitärkkelystä; se on vähintään 5 kertaa enemmän kuin ihmiselle käytetty suurin hoitoannos.

Lisääntymistoksisuus:

Valmisteen sisältämä hydroksietyylitärkkelystyyppi ei ole ollut tutkimuksissa teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Kaniinien alkioille 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 laski poikasten ruumiinpainoa ja hidasti niiden kehitystä. Naarailla todettiin merkkejä liianesteytyksestä. Tällaisia vaikutuksia ilmeni annoksilla, jotka olivat 2,8-kertaisia ihmisen suurimpaan terapeuttiseen annokseen nähden.

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

Vetykloridihappo

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Valmisteen sekoittamista muiden lääkkeiden kanssa on vältettävä. Jos valmisteeseen on poikkeustapauksissa sekoitettava jotain toista lääkettä, on kiinnitettävä erityistä huomiota lisättävän aineen yhteensopivuuteen (samentuminen tai sakkautuminen), lisäyksen aseptisuuteen ja perusteelliseen sekoittamiseen.

6.3. Kesto aika

a) Kesto aika myyntipakkauksessa

Lasipullo: 5 vuotta.
freeflex-pussi: 3 vuotta.
KabiPac: 3 vuotta.
PVC-pussi: 2 vuotta.

b) Kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen
Valmiste on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

6.4. Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5. Pakkaustyytit ja pakkauskoot

Väritön, tyytin II lasipullo, jossa on halobutylikumisuljin ja alumiinisuojaus:
1, 5, 10 x 250 ml ja 1, 5, 10 x 500 ml

Polyolefiinipussi (freeflex)
suojustapäälyksen kanssa 1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 ml
1, 5, 10, 15, 20 x 500 ml

Polyetyleenipullo (KabiPac)
1 x 250 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml
1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

PVC-pussi 1, 5, 25 x 250 ml, 1, 5, 15 x 500 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käytettävä heti pakkauksen avaamisen jälkeen.

Käytettävä ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Mahdollisesti käyttämättä jäänyt infuusioneste on hävitettävä.

Poista suojustapääly polyolefiinipusseista (freeflex) ja PVC-pusseista ennen käyttöönottoa.

Vain kirkasta infuusionestettä, jossa ei ole partikkeleita, ja ehjiä pakkauksia saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15390

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.6.2000 / 19.10.2005 / 27.10.2016 / 26.8.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.7.2018