

31. maj 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Voluen, infusionsvæske, opløsning

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

0. D.SP.NR.
20514

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Voluen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1000 ml indeholder:

Poly(O-2-hydroxyethyl)stivelse (Ph.Eur) 60 g

Molær substitution 0,38-0,45

Middelmolekylvægt: 130.000

(fremstillet af voksagtig majsstivelse)

Natriumklorid 9 g

Na⁺ 154 mmol

CL⁻ 154 mmol

Teoretisk osmolaritet 308 mOsmol/l

pH 4,0 - 5,5

Titrebarsurhed < 1,0 mmol NaOH/l

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Klar til svagt opaliserende opløsning, farveløs til svagt gullig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af hypovolæmi ved akut blodtab, når krystalloider alene ikke vurderes at være tilstrækkelige (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

4.2 Doser og indgivelsesmåde

Til intravenøs avendelse som infusion.

Brug af hydroxyethylstivelse (HES) skal begrænses til den initiale fase af volumenerstatningen med et maksimalt tidsinterval på 24 timer.

De første 10-20 ml skal infunderes langsomt og under nøje overvågning af patienten, så en anafylaktisk/anafylaktoid reaktion kan opdages så tidligt som muligt.

Den daglige dosis og infusionshastigheden afhænger af patientens blodtab, af vedligeholdelsen eller gendannelsen af de hæmodynamiske forhold og af blodfortyndingseffekten.

Den maksimale daglige dosis er 30 ml/kg for Voluven 60 mg/ml.

Den lavest mulige effektive dosis skal anvendes. Behandlingen skal være styret af kontinuerlig hæmodynamisk monitorering, så infusionen stoppes, så snart passende hæmodynamiske mål er nået. Den maksimale anbefalede daglige dosis må ikke overskrides.

Pædiatrisk population:

Der foreligger begrænsede data for børn og derfor anbefales brugen af HES-præparater ikke til denne population.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- sepsis
- forbrændinger
- nedsat nyrefunktion eller nyreerstatningsterapi
- intrakraniell blødning eller hjerneblødning
- kritisk sygdom (typisk krævende indlæggelse på intensivafdeling)
- hyperhydrering
- lungeødem
- dehydrering
- svær hypernatriæmi eller svær hyperkloræmi
- alvorligt nedsat leverfunktion
- kongestiv hjerteinsufficiens
- svær koagulopati
- organtransplantation

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af risikoen for allergiske (anafylaktiske/anafylaktoide) reaktioner skal patienten monitoreres tæt, og infusionen indgives med lav hastighed (se pkt. 4.8).

Kirurgi og traume:

Der mangler solide langsigtede sikkerhedsdata for patienter, der har gennemgået kirurgiske indgreb, og for patienter med traumer. De forventede fordele ved behandlingen skal afvejes nøje i forhold til den uvished, der er omkring sikkerheden på lang sigt. Andre tilgængelige behandlingsmuligheder skal overvejes.

Indikationen for volumenerstatning med HES skal overvejes nøje, og hæmodynamisk monitorering er påkrævet for at kontrollere volumen og dosis (se også pkt. 4.2).

Volumenoverbelastning på grund af overdosering eller for hurtig infusion skal altid undgås. Doseringen skal justeres omhyggeligt, særligt hos patienter med lunge- og hjertekredsløbsproblemer. Serumelektrolytter, væskebalance og nyrefunktion skal monitoreres nøje.

HES-præparater er kontraindiceret til patienter med nedsat nyrefunktion eller i nyreerstatningsterapi (se pkt. 4.3). HES skal seponeres ved det først tegn på nyreskade.

Et øget behov for nyreerstatningsterapi er blevet rapporteret op til 90 dage efter HES-administration. Det anbefales at monitorere patienternes nyrefunktion i mindst 90 dage.

Særlig forsigtighed skal udvises ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion eller koagulationsforstyrrelser.

Alvorlig hæmodilution som følge af høje doser af HES-infusionsvæske skal også undgås ved behandling af hypovolæmiske patienter.

I tilfælde af gentagen administration skal blodkoagulationsparametre monitoreres omhyggeligt. HES skal seponeres ved første tegn på koagulopati.

HES-præparater frarådes til patienter, som gennemgår åben hjertekirurgi i forbindelse med kardiopulmonal *bypass*, på grund af risiko for øget blødning.

Pædiatrisk population:

Der foreligger begrænsede data for børn og derfor anbefales brugen af HES-præparater ikke til denne population (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Se pkt. 4.8 vedrørende koncentrationen af serumamylase, som kan stige under indgift af hydroxyethylstivelse og dermed muligvis interferere med diagnosen af pankreatitis.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data på Voluven's effekt på human fertilitet. Ved humane terapeutiske doser indikerer dyrestudier ikke nogen skadelig virkning med hensyn til fertilitet. Der er dog observeret ændringer i fertiliteten ved maternelle toksiske doser (se afsnit 5.3).

Graviditet

Der er ingen tilgængelige kliniske data for Voluven anvendt til gravide.

Der er begrænset kliniske data tilgængelige vedr. brug af enkelt dosis af Voluven til gravide kvinder, som får kejsersnit med spinal anæstesi. Ingen negativ indflydelse af Voluven på patientens sikkerhed blev observeret; en negativ indflydelse på den nyfødte blev heller ikke observeret (se pkt. 5.1).

Dyrestudier indikerede ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduktionstoksicitet ved humane terapeutiske doser (se pkt. 5.3).

Voluven skal kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel retfærdiggøre den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er uvidst, hvorvidt hydroxyethylstivelse udskilles i human modermælk. Udskillelsen af hydroxyethylstivelse i mælk er ikke undersøgt i dyr. En beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte/ophøre eller behandlingen skal fortsætte/ophøre skal tages under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved Voluven til moderen.

Fertilitet

Der er ingen data tilgængelige vedrørende effekten af Voluven på human fertilitet. Der er ikke udført fertilitetsstudier på dyr.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er inddelt i: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Lidelser i blod og lymfe:

Sjælden (i høje doser): Ved administration af hydroxyethylstivelse kan der forekomme dosisafhængige blodkoagulationsforstyrrelser.

Immunsystemet:

Sjælden: Lægemidler, der indeholder hydroxyethylstivelse kan føre til anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner (overfølsomhed, milde influenzalignende symptomer, bradykardi, takykardi, bronkospasmer, ikke-kardial betinget pulmonært ødem). Hvis en intolerance reaktion forekommer, skal infusionen straks afbrydes og passende akut medicinsk behandling skal igangsættes.

Hud og subkutane væv:

Almindelig (dosisafhængig): Langvarig administration af høje doser hydroxyethylstivelse kan forårsage pruritus (kløe), som er en kendt bivirkning af hydroxyethylstivelser.

Undersøgelser:

Almindelig (dosisafhængig): Koncentrationen af serumamylase kan stige i løbet af indgivelsen af hydroxyethylstivelse og kan interferere med diagnosen af pancreatitis. Det forhøjede niveau af amylase skyldes dannelsen af et enzym-substrat kompleks af amylase og hydroxyethylstivelse pga. langsom elimination og må ikke betragtes som en diagnose på pancreatitis.

Almindelig (dosisafhængig): Ved høje doser kan fortyndingseffekten resultere i en tilsvarende fortynding af blodkomponenter så som koagulationsfaktorer og andre plasmaproteiner og i et fald i hæmotokritværdi.

Lever og galdeveje:

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Leverskade

Nyrer og urinveje:

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Nyreskade

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Som ved alle volumensubstitutter kan overdosering føre til cirkulatorisk overbelastning (f.eks. lungeødem). I sådanne tilfælde bør infusionen øjeblikkeligt afbrydes og hvis nødvendigt indgives diuretika.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

B 05 AA 07

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Voluven er et kunstigt kolloid til plasmasubstitution. Effekten på den intravaskulære volumenekspansion og blodfortyndingen afhænger af den molære substitution med hydroxyethylgrupper (0,4), middelmolekylvægten (130.000 Da), koncentrationen (6%) samt dosis og infusionshastighed. Hydroxyethylstivelse (130/0,4) indeholdt i Voluven er fremstillet af voksagtig majsstivelse og har et substitutionsmønster (C_2/C_6 forhold) på ca. 8-12.

Infusion af 500 ml Voluven over 30 minutter til frivillige forsøgspersoner resulterer i en plateauligende non-ekspansiv volumenforøgelse på ca. 100% af det infunderede volumen og varer i ca. 4-6 timer.

Isovolæmisk udskiftning af blod med Voluven vedligeholder blodvolumenet i mindst 6 timer.

Behandling af gravide kvinder under kejsersnit

Der er begrænset kliniske data tilgængelig vedrørende brug af en enkelt dosis af Voluven til gravide kvinder, som får kejsersnit med spinal anæstesi. Forekomsten af hypotension var signifikant lavere for Voluven sammenlignet med en krystalloid kontrol (36,6% vs. 55,3%). Den samlede effekt evaluering viste signifikante fordele ved Voluven til forebyggelse af hypotension og i forekomsten af alvorlig hypotension sammenlignet med en krystalloid kontrol.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for hydroxyethyl cellulose er kompleks og afhænger af molekylvægten og hovedsagelig af den molekylære substitutionsgrad. Efter intravenøs indgift udskilles molekyler mindre end den renale tærskel (60.000-70.000 Da) umiddelbart i urinen, mens større molekyler metaboliseres af plasma α -amylase før nedbrydningsprodukterne udskilles renalt.

In vivo middelmolekylvægten af Voluven er umiddelbart efter infusion 70.000-80.000 Da i plasma og forbliver over den renale tærskel gennem den terapeutiske periode.

Fordelingsvolumen er ca. 5,9 l. Inden for 30 minutter efter infusion er plasmaniveauet af Voluven stadig 75% af den maksimale koncentration. Efter 6 timer er det faldet til 14%. Efter en enkeltindgift af 500 ml Voluven ses oftest et plasmaniveau svarende til basisniveau efter 24 timer.

Efter indgift af 500 ml Voluven var plasma clearance 31,4 ml/min med en AUC på 14,3 mg/ml h, hvilket viser non lineær farmakokinetik. Plasma halveringstiden var $t_{1/2\alpha} = 1,4$ time og $t_{1/2\beta} = 12,1$ time, når 500 ml blev indgivet som enkelt dosis.

Ved indgift af samme dosis (500 ml) til patienter med stabil mild til svær nedsat nyrefunktion øges AUC moderat med faktor 1,7 (95% konfidensinterval 1,44-2,07) hos patienter med $Cl_{Cr} < 50$ ml/min. sammenlignet med $Cl_{Cr} > 50$ ml/min. Den endelige halveringstid og den maksimale Voluven koncentration blev ikke påvirket af nedsat nyrefunktion. Ved $Cl_{Cr} \geq 30$ ml/min. kunne 59% af lægemiddelstoffet genfindes i urinen mod 51% ved Cl_{Cr} 15-30 ml/min.

Der forekommer ingen tydelig akkumulation selv efter daglig indgift af 500 ml 10% HES 130/04 opløsning til frivillige over en periode på 10 dage. I en eksperimentel model med rotter med gentagne doser af Voluven på 0,7 g/kg kropsvægt pr. dag i 18 dage var ophobningen i vævet 52 dage efter sidste dosis 0,6% af den totale indgivne dosis.

I et yderligere farmakokinetisk studie fik 8 stabile patienter med slutstadiet af hæmodialyse krævende nyresygdom (ESRD) en enkelt dosis af 250 ml (15 g) af HES 130/0.4 (6%). 3,6 g (24%) af HES dosen var elimineret i løbet af en 2-timers hæmodialyse session (500 ml dialysat pr. minut, Filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Tyskland). Efter 24 timer var den gennemsnitlige HES plasmakoncentration 0,7 mg/ml. Efter 96 timer var den gennemsnitlige plasmakoncentration af HES 0,25 mg/ml. HES 130/0.4 (6%) er kontraindiceret til patienter, som får dialyse behandling (se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Subkronisk toksicitet:

Intravenøs infusion af 9 g hydroxyethylstivelse, som indgår i Voluven, pr. kg kropsvægt/dag til rotter og hunde over 3 måneder viste ingen tegn på toksicitet, bortset fra den toksiske påvirkning fra den øgede belastning af lever og nyrer, optagelse og metabolisme af hydroxyethylstivelse i det retikuloendotheliale system, hepatisk parenkym og andet væv som følge af dyrenes ufysiologiske tilstand under testperioden. Laveste toksiske dosis er ca. 9 g hydroxyethylstivelse, som indgår i Voluven, pr. kg kropsvægt/dag. Denne dosis er mindst 4,5 gange højere end det maksimale humane terapeutiske dosisniveau.

Reproduktionstoksicitet:

Den type hydroxyethylstivelse, som indgår i Voluven har ingen teratogen virkning på rotter og kaniner. Embryoletale virkninger blev observeret i kaniner ved 5 g HES 130/0.4 (50 ml Voluven 10%) pr. kg legemsvægt/dag. En bolusinjektion på 5 g HES 130/0.4 (50 ml Voluven 10%) pr. kg legemsvægt/dag til drægtige og diegivende rotter nedsatte vægten af afkommet og forårsagede udviklingsmæssige forsinkelser. Der forekom tegn på overhydrering hos hunnerne. Disse virkninger forekom ved 2,8 gange større doser end den maksimale humane terapeutiske dosis.

I et fertilitetsstudie i rotter blev der kun ved den højeste, maternelle toksiske dosis på 5 g HES 130/0.4 pr. kg legemsvægt givet som en bolus observeret et let fald i antallet af corpora lutea og implantationssteder og dermed også i det gennemsnitlige antal fostre. Denne dosis er 2,8 gange højere end den maksimale humane terapeutiske dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid.
Saltsyre.
Vand til injektion.

6.2 Uforlideligheder

Blanding med andre lægemidler bør undgås. Er det undtagelsesvis nødvendigt at blande med andre lægemidler bør dette foregå med behørig hensyn til uforlideligheder (som uklarhed eller udfældning), hygiejne- og opblandingsforhold.

6.3 Opbevaringstid

a) Opbevaringstid i salgspakning:

Glas: 5 år
Freeflex: 3 år
Kabipac: 3 år
PVC: 2 år

b) Opbevaringstid efter åbning af beholderen:

Præparatet bør anvendes umiddelbart efter åbning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke fryses.

6.5 Emballage

Klar type II glasflaske med halobutyl gummilukke og aluminium hætte:
1x 250 ml, 5x 250 ml, 10 x 250 ml; 1x 500 ml, 5x 500 ml, 10 x 500 ml

Polyolefine beholder (Freeflex)

med folie 1x 250 ml, 5x 250 ml, 10x 250 ml,
20x 250 ml, 30x 250 ml, 35x 250 ml,
40x 250 ml

1x 500 ml, 5x 500 ml, 10x 500 ml,
15x 500 ml, 20x 500 ml

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

PVC beholder 1x 250 ml, 5x 250 ml, 25 x 250 ml,

1x 500 ml, 5x 500 ml, 15 x 500 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Kun til engangsbrug

Beregnet til brug umiddelbart efter åbning.

Anvend ikke Voluven efter udløbsdatoen.

Ikke anvendt opløsning bør kasseres.

Anvend kun klare, partikelfrie opløsninger og ubeskadigede beholdere.

Overposen fjernes fra polyolefine beholderen (freeflex) henholdsvis PVC beholderen før brug.

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi AB

75 174 Uppsala

Sverige

Repræsentant

Fresenius Kabi

Islands Brygge 57

2300 København S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

31342

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

31. maj 2000

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

31. maj 2018