

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**Contraindicații**

Nu trebuie utilizat în caz de sepsis, insuficiență renală sau pacienți în stare critică.

Vezi pct. 4.3.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Volunen 60 g/1000 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1000 ml soluție perfuzabilă conțin:

| | |
|--|---------|
| Poli(O-2-hidroxietyl)amidon = HES 130/0,4 (F.E.) (Substituție molară 0,38 – 0,45) (Masă moleculară medie 130000 Da) (fabricat din amidon din porumb cerat) | 60,00 g |
| Clorură de sodiu | 9,00 g |

Electroliți:

Na⁺ 154 mmol/l

Cl⁻ 154 mmol/l

Osmolaritate teoretică: 308 mosm/l

pH: 4,0 – 5,5

Aciditate titrabilă: <1,0 mmol NaOH/l

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede până la slab opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipovolemiei determinate de pierderea acută de sânge, atunci când se consideră că soluțiile cristalinoide administrate în monoterapie nu sunt suficiente (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Volunen 60 g/1000 ml se administrează în perfuzie intravenoasă.

Utilizarea HES trebuie să se limiteze la faza inițială a resuscitării volemică, cu o durată de maximum 24 de ore.

Primii 10-20 ml trebuie perfuzați lent și ținând pacientul sub supraveghere atentă, astfel încât orice reacție anafilactică/anafilactoidă să poată fi detectată cât mai repede posibil.

Doza zilnică și viteza de perfuzare trebuie adaptate în funcție de volumul de sânge pierdut, de menținerea sau refacerea hemodinamicii și de hemodiluție (efect de diluție).

Doza zilnică maximă este de 30 ml/kg pentru Voluven 60 g/1000 ml.

Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă posibilă. Tratamentul trebuie efectuat sub monitorizare hemodinamică continuă, astfel încât perfuzia să fie oprită imediat ce au fost atinse valorile adecvate ale parametrilor hemodinamici. Doza zilnică maximă recomandată nu trebuie depășită.

Copii și adolescenți:

Datele privind administrarea la copii sunt limitate, prin urmare, nu este recomandată utilizarea de medicamente care conțin HES la acest grup de pacienți.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Sepsis
- Arsuri
- Insuficiență renală sau terapie de substituție renală
- Hemoragie intracraniană sau cerebrală
- Pacienți aflați în stare critică (în mod obișnuit, internați în unități de terapie intensivă)
- Hiperhidratare
- Edem pulmonar
- Deshidratare
- Hipernatremie severă sau hipercloremie severă
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Coagulopatie severă
- Pacienți cu transplant de organ

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza riscului de reacții alergice (anafilactice/anafilactoidice), pacientul trebuie monitorizat strict și viteza de perfuzare inițială trebuie să fie mică (vezi pct. 4.8).

Intervenții chirurgicale și traumatisme:

Nu există date solide privind siguranța pe termen lung la pacienții cărora urmează să li se efectueze proceduri chirurgicale și la pacienții cu traumatisme. Beneficiul presupus al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în raport cu incertitudinea în ceea ce privește siguranța pe termen lung. Alte opțiuni de tratament disponibile trebuie luate în considerare.

Indicația de repleție volemică cu HES trebuie luată în considerare cu atenție, iar monitorizarea hemodinamică este necesară pentru controlul volumului și al dozei (vezi și pct. 4.2).

Trebuie, întotdeauna, evitată supraîncărcarea volemică prin supradozaj sau perfuzare prea rapidă. Doza trebuie ajustată cu atenție, în special la pacienții cu probleme pulmonare și cardio-circulatorii. Trebuie monitorizate cu atenție valorile serice ale electroliților, echilibrul hidric și funcția renală.

Medicamentele care conțin HES sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență renală sau terapie de substituție renală (vezi pct. 4.3). Utilizarea HES trebuie întreruptă la primul semn de afectare renală. S-a raportat o necesitate crescută pentru terapia de substituție renală până la 90 de zile după administrarea HES. Se recomandă monitorizarea funcției renale timp de cel puțin 90 de zile.

Trebuie acordată o atenție specială, atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență hepatică sau pacienți cu coagulopatii.

Hemodiluția severă determinată de dozele mari de soluții care conțin HES trebuie, de asemenea, evitată în cadrul tratamentului pacienților hipovolemici.

În cazul administrărilor repetate, parametrii de coagulare a sângelui trebuie monitorizați cu atenție.

Utilizarea medicamentelor care conțin HES trebuie întreruptă la primul semn de coagulopatie.

Utilizarea HES nu este recomandată la pacienții cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale pe cord deschis asociate cu bypass cardiopulmonar, din cauza riscului de sângerare excesivă.

Copii și adolescenți:

Datele sunt limitate la copii și adolescenți, prin urmare, nu este recomandată utilizarea medicamentelor care conțin HES la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile.

Concentrația plasmatică a amidonului poate crește în timpul administrării hidroxietil amidonului și poate interfera cu diagnosticul de pancreatită (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea Voluven 60 g/1000 ml la gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Nu au fost evidențiate efecte teratogene.

Voluven 60 g/1000 ml trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial matern justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă hidroxietil amidonul este excretat în lapte. La animal, excreția hidroxietil amidonului în lapte nu a fost studiată. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Voluven 60 g/1000 ml trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei cu Voluven 60 g/1000 ml pentru mamă.

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea Voluven 60 g/1000 ml în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate, în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Rare (la doze mari): la administrarea hidroxietil amidonului pot să apară tulburări de coagulare, în funcție de doză.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: medicamentele care conțin hidroxietil amidon pot determina reacții anafilactice/anafilactoid (hipersensibilitate, simptome ușoare asemănătoare gripei, bradicardie, tahicardie, bronhospasm, edem pulmonar non-cardiogen). În cazul apariției unei reacții de intoleranță, perfuzia trebuie oprită imediat și se va iniția tratamentul medical adecvat de urgență.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente (în funcție de doză): administrarea prelungită a hidroxietil amidonului în doze mari poate produce prurit, care este o reacție adversă cunoscută la medicamente care conțin hidroxietil amidon.

Investigații diagnostice

Frecvente (în funcție de doză): în timpul administrării hidroxietil amidonului amilazemia poate crește și poate interfera cu diagnosticul de pancreatită. Hiperamilazemia se datorează formării unui complex enzimă-substrat care implică amilaza și hidroxietil amidonul, determinând încetinirea eliminării, ceea ce nu trebuie interpretat ca diagnostic de pancreatită.

Frecvente (în funcție de doză): la doze mari, efectele de diluție pot determina diluarea corespunzătoare a componentelor sângelui, cum sunt factorii de coagulare și alte proteine plasmatice și scăderea hematocritului.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): afectare hepatică.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): afectare renală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Similar altor substituenți volemici, supradozajul poate produce supraîncărcarea sistemului circulator (de exemplu, edem pulmonar). În acest caz, perfuzia trebuie oprită imediat și, dacă este necesar, trebuie administrat un diuretic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substituenți de sânge și fracțiuni proteice plasmatice, combinații, codul ATC: B05AA07

Volunen 60 g/1000 ml este un coloid artificial pentru substituție volemică, ale cărui efecte de creștere a volumului intravascular și hemodiluție depind de substituția molară cu grupări hidroxietil (0,4), de masa moleculară medie (130000 Da) și de concentrație (60 g/1000 ml). De asemenea, efectele de creștere a volumului intravascular și hemodiluție depind de doza și viteza de perfuzare.

Hidroxietil amidonul (HES 130/0,4) conținut de Volunen 60 g/1000 ml este fabricat din amidon din porumb cerat și are un grad de substituție molară (raport C_2/C_6) de aproximativ 8-12.

La voluntari sănătoși, perfuzarea a 500 ml Voluven 60 g/1000 ml , în interval de 30 minute, determină o creștere non-expansivă a volumului plasmatic, de tip platou, de aproximativ 100% din volumul perfuzat, creștere care se menține timp de aproximativ 4-6 ore.

Înlocuirea izovolemica a sângelui cu Voluven 60 g/1000 ml menține volumul sanguin timp de cel puțin 6 ore.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica hidroxietil amidonului este complexă și depinde de greutatea moleculară și, în special, de gradul substituției molare.

După administrarea intravenoasă a hidroxietil amidonului, moleculele mai mici decât pragul renal de filtrare glomerulară (60000–70000 Da) sunt rapid excretate în urină, în timp ce moleculele mai mari sunt metabolizate prin intermediul α -amilazei plasmatice, înainte ca produșii de degradare să fie excretați renal.

Imediat după perfuzare, *in vivo*, în plasmă, greutatea moleculară medie a Voluven 60 g/1000 ml este de 70000-80000 Da și rămâne deasupra "pragului" renal de-a lungul perioadei de administrare.

Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 5,9 litri. În primele 30 minute de perfuzare, concentrația plasmatică a Voluven 60 g/1000 ml este de 75% din concentrația plasmatică maximă.

După 6 ore, concentrația plasmatică scade la 14%. După administrarea unei doze unice de 500 ml hidroxietil amidon, concentrația plasmatică revine la valoarea inițială după 24 de ore.

După administrarea unei doze unice de 500 ml Voluven 60 g/1000 ml , clearance-ul plasmatic este 31,4 ml/min, iar ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) este 14,3 mg/ml și oră, indicând o farmacocinetică neliniară.

După administrarea unei doze unice de 500 ml Voluven 60 g/1000 ml , timpul de înjumătățire plasmatică este $t_{1/2\alpha}=1,4$ ore, respectiv $t_{1/2\beta}=12,1$ ore.

La pacienții cu insuficiență renală stabilă ușoară până la severă, cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut, administrarea aceleiași doze a determinat o creștere moderată a ASC de 1,7 ori (95%, interval de încredere 1,44-2,07), comparativ cu subiecții care aveau clearance-ul creatininei > 50 ml/minut.

Timpul de înjumătățire plasmatică și concentrația plasmatică maximă a hidroxietil amidonului nu se modifică în insuficiența renală. La pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/minut, 59% din doza administrată se regăsește în urină, comparativ cu 51% la pacienții cu clearance-ul creatininei 15-30 ml/minut.

Nu s-a observat acumulare plasmatică semnificativă, nici chiar după administrarea zilnică, timp de 10 zile, a câte 500 ml dintr-o soluție 10% care conține hidroxietil amidon 130/0,4.

Pe un model experimental la șobolani, la care s-au administrat doze repetate de 0,7 g Voluven 60 g/1000 ml /kg și zi, timp de 18 zile, la 52 de zile după ultima administrare, acumularea la nivel tisular a reprezentat 0,6% din doza totală administrată.

Într-un studiu farmacocinetic ulterior, opt pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care au necesitat hemodializă, au primit o doză unică de 250 ml (15 g) HES 130/0,4 (6%).

Din doza de HES, 3,6 g (24%) au fost eliminate în timpul unei sesiuni de hemodializă cu durată de 2 ore (500 ml dializat pe minut, Filtru HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Germania). După 24 de ore, concentrația plasmatică medie a HES a fost 0,7 mg/ml. După 96 de ore, concentrația plasmatică medie a HES a fost 0,25 mg/ml. HES 130/0,4 (6%) este contraindicat la pacienții dializați (vezi pct. 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate subcronică

La șobolani și câini, administrarea intravenoasă a unei doze de 9 g hidroxietil amidon/kg și zi, conținut în Voluven 60 g/1000 ml, timp de 3 luni, nu a evidențiat semne de toxicitate, cu excepția unei toxicități datorate suprasarcinii la nivelul rinichiului și ficatului, captării și metabolizării hidroxietil amidonului la nivelul sistemului reticulo-endotelial, parenchimului hepatic și a altor țesuturi. Aceste modificări au fost asociate cu status-ul non-fiziologic al animalelor, în timpul perioadei de testare.

Doza toxică minimă este mai mare de 9 g hidroxietil amidon conținut în Voluven 60 g/1000 ml /kg și zi, fiind de cel puțin 5 ori mai mare decât doza terapeutică maximă la om.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Tipul de hidroxietil amidon conținut în Voluven 60 g/1000 ml nu are efecte teratogene la șobolan și iepure. Efecte letale asupra embrionului au fost observate la iepure, la o doză de 50 ml/kg și zi. La șobolan, injectarea acestei doze în bolus, în timpul sarcinii și alăptării, a dus la scăderea greutatei corporale a urmașilor și la întârzierea dezvoltării. La mame au fost observate semne de supraîncărcare volemică. Nu au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra fertilității la animalele de experiență, direct expuse.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu

Acid clorhidric

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

A se evita amestecul cu alte medicamente.

Dacă, în cazuri excepționale, este necesar amestecul cu alte medicamente, se va acorda o atenție deosebită compatibilității (tulburarea sau precipitarea soluției perfuzabile), injectării în condiții aseptice și bunei omogenizări a amestecului.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului în ambalajul comercial:

Pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex**: 3 ani

Flacoane din PE KabiPac: 3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar:

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschiderea ambalajului primar.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 250 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 20 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 250 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 30 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 250 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 35 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 250 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 40 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 250 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 10 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 500 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 15 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 500 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 20 pungi din poliolefine cu folie protectoare **freeflex** a câte 500 ml soluție perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din polietilenă KabiPac a câte 250 ml soluție perfuzabilă, prevăzute cu sistem de închidere DuoCap

Cutie cu 20 flacoane din polietilenă KabiPac a câte 250 ml soluție perfuzabilă, prevăzute cu sistem de închidere DuoCap

Cutie cu 30 flacoane din polietilenă KabiPac a câte 250 ml soluție perfuzabilă, prevăzute cu sistem de închidere DuoCap

Cutie cu 10 flacoane din polietilenă KabiPac a câte 500 ml soluție perfuzabilă, prevăzute cu sistem de închidere DuoCap

Cutie cu 20 flacoane din polietilenă KabiPac a câte 500 ml soluție perfuzabilă, prevăzute cu sistem de închidere DuoCap

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul este destinat unei singure administrări.

A se utiliza imediat după deschiderea ambalajului primar.

A nu se folosi după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Soluția rămasă nefolosită se aruncă.

A se folosi numai soluțiile limpezi, din ambalaje nedeteriorate.

A se îndepărta folia protectoare a pungilor din poliolefine (*freeflex*) înainte de utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania

Telefon: +49 6172 686 0

Telefax: +49 6172 686 8119

E-mail: kundenberatung@fresenius-kabi.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

864/2008/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: iunie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023