

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11514/04.10.05	
681/13.09.05	<i>[Signature]</i>

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Voluven®  
Волувен

### 2. Количествен и качествен състав

1000 ml разтвор за инфузия съдържа:

• Poly(O-2-hydroxyethyl)starch (моларна субституция 0.38 - 0.45) (средна молекулна маса: 130.000)	60.00 g
• Sodium chloride	9.00 g
Na <sup>+</sup> 154 mmol/l	
Cl <sup>-</sup> 154 mmol/l	
теорет. осмоларитет	308 mosm/l
pH	4.0 - 5.5
титрационна киселинност	< 1.0 mmol NaOH/l

### 3. Лекарствена форма

Разтвор за инфузия.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

- Лечение и профилактика на хиповолемия;
- Спешна нормоволемична хемодилуция.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Разтворът е предназначен за интравенозна инфузия.

Началната доза от 10 - 20 ml Voluven се прилага бавно като състоянието на пациента внимателно се проследява (поради възможни анафилактични реакции).

Дневната доза и скоростта на инфузия се определят съобразно количеството загубена кръв, поддържането или възстановяването на хемодинамиката, хемодилуцията (ефект на разреждане).



Максимална дневна доза: 50 ml/kg т.м. дневно.

В зависимост от нуждите на пациента Voluven може да се прилага многократно в продължение на няколко дни. Продължителността на лечението зависи от продължителността и степента на хиповолемията, от хемодинамиката и хемодилуцията.

Клиничният опит с продължително приложение на максималната дневна доза е ограничен.

#### Лечение при деца

Налице са ограничени клинични проучвания относно приложението на Voluven при деца. При 41 деца (новородени и деца под 2 годишна възраст) се прилага успешно и се понася добре средна доза от  $16 \pm 9$  ml/ kg за стабилизиране на хемодинамиката (виж точка 4.4).

Дозировката при деца трябва да се съобразява съгласно индивидуалната колоидна нужда на пациента, като се взимат предвид основното заболяване, хемодинамиката и хидратационният статус.

### **4.3. Противопоказания**

- Хиперхидратация вкл. белодробен оток;
- Бъбречна недостатъчност с олигурия или анурия;
- Пациенти на хемодиализа;
- Мозъчен кръвоизлив;
- Тежка хипернатриемия или тежка хиперхлоремия;
- Алергия към хидроксietил скорбяла.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Принципно не трябва да се допуска хиперхидратация поради предозирание. Повишеният риск от хиперхидратация трябва да се има предвид най-вече при пациенти със сърдечна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност; при тези пациенти е необходимо индивидуализиране на дозите.

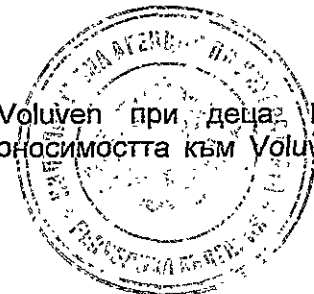
При тежка дехидратация първо се прилага кристалоиден разтвор.

Повишено внимание е необходимо при пациенти с тежки чернодробни заболявания или сериозно нарушена коагулация – напр. болестта на von Willebrand.

Огромно значение има осигуряването на достатъчно количество течност, както и периодичният контрол върху бъбречната функция и водно-електролитния баланс.

Необходим е мониторинг на серумните електролити.

Съществува ограничен опит относно употребата на Voluven при деца. При неоперативна хирургия на деца под 2 годишна възраст, поносимостта към Voluven,



приложен периперативно се сравнява с тази на 5 % албумин. Voluven може да се дава на недоносени и новородени само след внимателна преценка на съотношението риск/ полза.

По отношение честотата на анафилактоидни реакции виж 4.8. "Нежелани лекарствени реакции".

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Няма данни за нежелани взаимодействия с други лекарствени или хранителни продукти до момента. Виж 4.8. "Нежелани лекарствени реакции" по отношение концентрацията на серумната амилаза, която може да се повиши при приложение на хидроксиетил скорбяла и да повлияе диагностицирането на панкреатит.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

До този момент няма клинични данни за приложението на Волувен при бременни. Проучванията върху животни не показват директен или индиректен отрицателен ефект върху бременността, развитието на ембриона/ фетуса, раждането или следродилния период (виж 5.3.). Не е наблюдаван тератогенен ефект.

Волувен може да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза от приложението му оправдава потенциалния риск за развитието на плода.

До момента липсват клинични данни относно употребата на Волувен в периода на лактация.

#### **4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Не се прилага.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

В единични случаи лекарствените продукти, които съдържат хидроксиетил скорбяла, могат да предизвикат анафилактоидни реакции (свръхчувствителност, умерено изразени грипо-подобни симптоми, брадикардия, тахикардия, бронхоспазъм, некардиогенен белодробен оток). Ако възникне реакция на непоносимост, инфузията трябва да бъде преустановена незабавно и да бъдат предприети стандартните мерки за оказване на спешна помощ.

Концентрацията на серумната амилаза може да се повиши при приложение на хидроксиетил скорбяла и да повлияе диагностицирането на панкреатит.

След продължително приложение на високи дози хидроксиетил скорбяла често като нежелан ефект се наблюдава пруритус (сърбеж).



Ефектът на разреждане (хемодилуция) при приложение на високи дози може да доведе до съответно разреждане на кръвните компоненти вкл. коагулационните фактори и други плазмени протеини и следователно – до спадане на хематокрита.

В зависимост от дозата, при приложение на хидроксиетил скорбяла могат да се наблюдават нарушения в кръвосъсирването.

#### **4.9. Предозиране**

Както и при всички други продукти за обемна заместителна терапия, предозирането може да доведе до претоварване на кръвоносната система (напр. белодробен оток). В такъв случай е показано незабавно прекратяване на инфузията и ако е необходимо, приложение на диуретици.

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

**АТС код: B05A A**

Фармакотерапевтична група: Плазмозаместители и плазмени протеинни фракции

Волуven е изкуствен колоид за обемно заместителна терапия. Ефектът му по отношение увеличението на интраваскуларния обем и разреждането на кръвта зависи от моларната субституция на хидроксиетилловите групи (0.4), средното молекулно тегло (130.000 Da), концентрацията (6%), както и от дозата и скоростта на инфузия.

В резултат на инфузия на 500 ml Волуven за 30 мин. при здрави доброволци се постига неекспанзивен плато-ефект от приблизително 100% спрямо влятото количество, който се поддържа 4 - 6 часа.

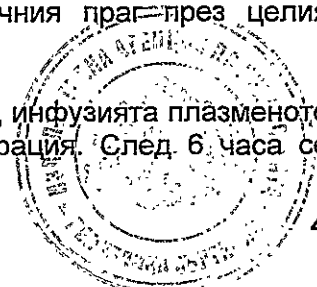
Изволевичната замяна на кръв с Волуven поддържа кръвния обем за най-малко 6 часа.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на хидроксиетил скорбялата е комплексна и зависи от молекулярното тегло и главно от степента на моларна субституция. След интравенозно приложение молекулите, които са по-малки от бъбречния праг (60.000 – 70.000 Da) бързо се екскретират с урината, докато по-големите се метаболизират от плазмената  $\alpha$ -амилаза, след което продуктите от деградацията се екскретират.

Средното *in vivo* молекулярно тегло на Волуven в плазмата е 70.000 – 80.000 Da непосредствено след инфузията и се запазва над бъбречния праг през целия терапевтичен период.

Обемът на разпространение е около 5.9 л. Около 30 мин. след инфузията плазменото ниво на Волуven все още е 75% от максималната концентрация. След 6 часа се



понижава до 14%. След единична инфузия от 500 ml хидроксиетил скорбяла плазмените нива се връщат приблизително в изходно положение след 24 часа.

След инфузия на 500 ml Волувен плазменият клирънс е 31.4 ml/ min, с AUC – 14.3 mg/ml на час, което показва нелинейна фармакокинетика. Плазменият полуживот е  $t_{1/2\alpha} = 1.4$  ч. и  $t_{1/2\beta} = 12.1$  ч. след еднократно приложение на 500 ml.

Приложението на същата доза (500 ml) при пациенти в стабилно състояние с леко до тежко бъбречно увреждане, води до умерено нарастване на AUC с фактор 1.7 (95% доверителни граници 1.44 и 2.07) при тези с креатининов клирънс  $ClCr < 50$  ml/min спрямо  $ClCr > 50$  ml/min. Крайният полуживот и максималните концентрации на хидроксиетил скорбялата не са повлияни от бъбречното увреждане. При  $ClCr \geq 30$  ml/min 59% от лекарствения продукт могат да бъдат открити в урината, а при  $ClCr 15$  до 30 ml/min – 51%.

Не се наблюдава значителна акумулация в плазмата дори след ежедневно приложение на 500 ml 10% разтвор, съдържащ HES 130/0.4 в период от 10 дни при доброволци. В експериментален модел с плъхове, при които Волувен е прилаган ежедневно в доза 0.7 g/kg т.м. 18 дни, 52 дни след последната апликация в тъканите е открито 0.6% от цялото инфузирано количество.

Няма данни относно приложението на Волувен в диализата.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

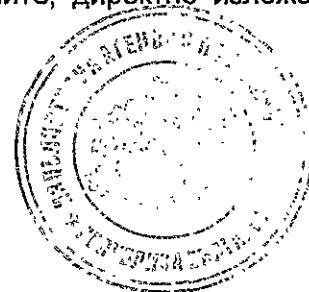
#### Субхронична токсичност

В резултат на интравенозна инфузия на 9 g хидроксиетил скорбяла, съдържаща се във Волувен/ kg т.м. дневно при плъхове и кучета за период от 3 месеца, не се забелязват признаци на токсичност. Изключение правят токсичността, породена от претоварване на бъбреците и черния дроб, поемане и метаболизиране на хидроксиетил скорбяла в ретикуло-ендотелната система, чернодробния паренхим и други тъкани, свързани с нефизиологичното състояние на опитните животни по време на експеримента.

Най-ниската токсична доза е над 9 g хидроксиетил скорбяла, съдържаща се във Волувен/ kg т.м. дневно, което е най-малко 3 пъти повече от максималната терапевтична доза при човек.

#### Репродуктивна токсичност

Хидроксиетил скорбялата, включена във Волувен, не показва тератогенен ефект при плъхове или зайци. Ембриолетален ефект се наблюдава при зайци при доза 50 ml/ kg т.м. дневно. При плъхове еднократно инжектиране на същата доза в периода на бременност и лактация води до редуцирано телесно тегло на потомството и забавено развитие. При майките се наблюдават признаци на хиперхидратация. Не са провеждани проучвания върху плодовитостта на животните, директно изложени на въздействието на продукта.



## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Sodium hydroxide	0.0 – 0.1232 g Ph.Eur. 3
Hydrochloric acid 25%	0.0 – 0.4472 g Ph.Eur. 3 + RP - 531/2
Water for injections	910 – 1006 g Ph.Eur. 3

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не се препоръчва смесване с други лекарствени продукти. Ако, при изключителни обстоятелства, се налага смесване с други лекарствени продукти, да се подходи с огромно внимание към съвместимостта им (помътняване или преципитация), стерилността и доброто смесване.

### 6.3. Срок на годност

а) лекарствен продукт в оригинална опаковка:

Стъклени бутилки – 5 години (60 месеца).

Полиолефинов сак (Freeflex bag), пластмасови бутилки от PE (Bottlepack) - 3 години (36 месеца).

PVC сак - 2 години (24 месеца).

б) след смесване или разтваряне съгласно инструкциите:

Не се прилага.

в) след първоначално отваряне на контейнера:

Да се използва незабавно след отваряне на контейнера.

### 6.4. Специални условия за съхранение

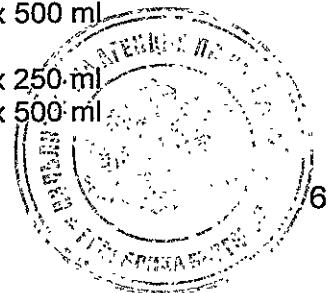
Да не се замразява.

### 6.5. Данни за опаковката

Стъклени бутилки  
Полиолефинов сак (Freeflex bag)  
Със защитен филм

10 x 250 ml, 10 x 500 ml

10 x 250 ml, 20 x 250 ml  
10 x 500 ml, 15 x 500 ml



Без защитен филм	40 x 250 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml
Пластмасови бутилки от PE (Bottlepack) PVC сак	10 x 250 ml, 10 x 500 ml 25 x 250 ml, 15 x 500 ml

#### **6.6. Препоръки при употреба**

Да се използва непосредствено след отваряне на контейнера.

Да не се използва след изтичане срока на годност. Останалото неизползвано количество се унищожава.

Да се използва само при условие, че разтворът е бистър и целостта на контейнера е запазена.

Отстранете обвивката от полиолефиновия (freeflex) и PVC сака преди употреба.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

#### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroner-Strasse 1  
D-61346 Bad Homburg v.d.H.,  
Germany

#### **8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

20020810 / 11.10.2002 г.

#### **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)**

#### **10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Юни 2005

