

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**Contraindicații**

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

Vezi pct. 4.3.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Volulyte 6% soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1000 ml soluție perfuzabilă conțin:

Poli (O-2-hidroxietil) amidon (F.E.)	60,00 g
- Substituție molară: 0,38 – 0,45	
- Masă moleculară medie: 130000 Da (fabricat din amidon din porumb cerat)	
Acetat de sodiu trihidrat	4,63 g
Clorură de sodiu	6,02 g
Clorură de potasiu	0,30 g
Clorură de magneziu hexahidrat	0,30 g
Electroliți:	
Na ⁺	137,0 mmol/l
K ⁺	4,0 mmol/l
Mg ⁺⁺	1,5 mmol/l
Cl ⁻	110,0 mmol/l
CH ₃ COO ⁻	34,0 mmol/l
Osmolaritate teoretică:	286,5 mosm/l
Aciditate titrabilă:	< 2,5 mmol NaOH/l
pH:	5,7 – 6,5

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

Se administrează în perfuzie intravenoasă.

Utilizarea HES trebuie să se limiteze la faza inițială a resuscitării volemice, 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 Volulyte.

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.

Pentru instrucțiuni de administrare, vezi pct. 6.6.

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
- Hiperkaliemie severă
- 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/anafilactoides), 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, de asemenea, 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 care urmează 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 în decurs de 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 cu hipovolemie.

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.

Se va acorda o atenție deosebită pacienților cu tulburări electrolitice, cum sunt hiperkaliemia, hipernatremia, hipermagneziemia și hipercloremia.

În alcaloza metabolică și situațiile clinice în care trebuie evitată alcalinizarea, sunt de preferat soluții saline cum este un medicament similar care conține HES 130/0,4 în soluție de clorură de sodiu 0,9%, în locul soluțiilor alcalinizante cum este Volulyte.

Copii și adolescenți:

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent, nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente sau suplimente nutriționale.

Se va acorda atenție în cazul administrării concomitente cu medicamente care pot produce retenție de potasiu sau de sodiu.

Vezi pct. 4.8 referitor la concentrația plasmatică a amilazei, care poate crește în timpul administrării hidroxietil amidonului și poate interfera cu diagnosticul de pancreatită.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele Volulyte asupra fertilității la om. Studiile efectuate la animale cu dozele terapeutice utilizate la om, nu au indicat efecte nocive asupra fertilității, totuși, modificări ale fertilității au fost observate la doze toxice pentru mame (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea la Volulyte în timpul sarcinii.

Studiile efectuate la animale cu un medicament similar conținând HES 130/0,4 în soluție de clorură de sodiu 0,9% nu au evidențiat efecte nocive în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere la dozele terapeutice utilizate la om (vezi pct. 5.3).

Volulyte trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă hidroxietil amidonul este excretat în lapte la om. Excreția hidroxietil amidonului în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe terapia cu Volulyte trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei cu Volulyte pentru mamă.

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

Volulyte nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate astfel: *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 de hidroxietil amidon pot să apară tulburări de coagulare a sângelui, dependente de doză.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: medicamentele care conțin hidroxietil amidon pot produce reacții anafilactice/anafilactoidice (hipersensibilitate, simptome de tip gripal ușoare, bradicardie, tahicardie, bronhospasm, edem pulmonar non-cardiogen). În eventualitatea apariției unei reacții de intoleranță, se va întrerupe imediat perfuzia și se va iniția un tratament medical de urgență adecvat.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente (dependente de doză): administrarea de lungă durată a unor doze mari de hidroxietil amidon poate determina prurit (mâncărime), care este o reacție adversă cunoscută la hidroxietil amidon. Este posibil ca pruritul să nu apară decât după mai multe săptămâni de la ultima perfuzie și poate să persiste timp de mai multe luni.

Investigații diagnostice

Frecvente (dependente de doză): amilazemia poate crește în timpul administrării de hidroxietil amidon și poate interfera cu diagnosticul de pancreatită. Creșterea amilazemiei este determinată de formarea unui complex enzimă-substrat, compus din amilază și hidroxietil amidon, care se elimină lent, și nu trebuie luată în considerare pentru diagnosticul de pancreatită.

Frecvente (dependente de doză): la doze mari, efectul de diluție poate produce o scădere corespunzătoare a concentrației componentelor sângelui, cum sunt factorii de coagulare și alte proteine plasmatică și o scădere a hematocritului.

Tulburări hepatobiliare

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

Tulburări ale aparatului renal și urinar

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 de volum, 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 plasmă și fracțiuni proteice plasmatiche, combinații, codul ATC: B05AA07

Volulyte este un coloid artificial pentru substituție volemică, ale cărui efecte de expansiune a volumului intravascular și hemodiluție depind de substituția molară cu grupări hidroxietil (0,4), de masa moleculară medie (130000 Da), de concentrație (6%), precum și de doze și de viteza de perfuzare. Hidroxietil amidonul (130/0,4) conținut în Volulyte este fabricat din amidon de porumb cerat și are un grad de substituție molară (raportul C_2/C_6) de aproximativ 8:12.

La voluntari, perfuzarea a 500 ml dintr-un medicament similar conținând HES 130/0,4 (6%) în soluție de clorură de sodiu 0,9% în 30 minute determină o creștere non-expansivă a volumului plasmatic, de tip platou, de aproximativ 100% din volumul perfuzat, creștere care durează timp de aproximativ 4 până la 6 ore.

Înlocuirea izovolemica a sângelui cu HES 130/0,4 în soluție de clorură de sodiu 0,9% menține volumul sanguin timp de cel puțin 6 ore.

Volulyte conține electroliții sodiu (Na^+), potasiu (K^+), magneziu (Mg^{++}), clorură (Cl^-) și acetat (CH_3COO^-) într-o compoziție izotonă. Acetatul este un anion metabolizabil, care este oxidat în diferite organe și care are un efect alcalinizant.

Volulyte conține o cantitate mică de clorură și de aceea împiedică apariția acidozei metabolice hiperclorice, în special atunci când sunt necesare doze mari de soluție perfuzabilă sau la pacienții cu risc de a dezvolta acidoză metabolică.

În chirurgia cardiacă, cloremia a fost semnificativ mai redusă și valoarea excesului de baze a fost mai puțin negativă pentru Volulyte, comparativ cu HES 130/0,4 (6%) în soluție de clorură de sodiu 0,9%.

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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica hidroxietyl amidonului este complexă și depinde de masa moleculară și, în special, de gradul substituției molare și de modelul de substituție (raportul C_2/C_6). În cazul administrării intravenoase, moleculele cu greutate moleculară mai mică decât pragul renal (60000–70000 Da) sunt excretate rapid în urină, în timp ce moleculele cu greutate moleculară mai mare sunt metabolizate prin intermediul α -amilazei plasmatică, înainte ca substanțele rezultate ca urmare a catabolizării să fie excretate renal.

Masa moleculară medie *in vivo* a HES 130/0,4 din plasmă este de 70000–80000 Da imediat după perfuzare și rămâne deasupra pragului renal de-a lungul întregii perioade de administrare.

Volumul de distribuție este de aproximativ 5,9 litri. În primele 30 minute de perfuzare, concentrația plasmatică a HES 130/0,4 (6%) este încă de 75% din concentrația plasmatică maximă. După 6 ore, concentrația plasmatică scade la 14%. După administrarea unei doze unice de 500 ml hidroxietyl amidon, concentrația plasmatică revine aproape la valoarea inițială după 24 de ore.

După administrarea unei doze unice de 500 ml HES 130/0,4 (6%), clearance-ul plasmatic este 31,4 ml/min, iar ASC (aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp) este de 14,3 mg/ml și oră, indicând o farmacocinetică neliniară. După administrarea unei doze unice de 500 ml HES 130/0,4 (6%), 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 [500 ml] 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 prin eliminare și concentrația plasmatică maximă a hidroxietyl 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 de 15 până la 30 ml/minut.

La voluntari, 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 hidroxietyl amidon 130/0,4. Într-un model experimental la șobolani, la care s-au administrat doze repetate de HES 130/0,4 (6%) de 0,7 g/kg corp 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, la opt pacienți stabiliizați cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care au necesitat hemodializă, s-a administrat 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 ședințe 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 de hidroxietyl amidon conținut în Volulyte 9 g/kg corp și zi, timp de 3 luni, nu a evidențiat semne de toxicitate, cu excepția unei toxicități determinate de suprasarcină la nivelul rinichiului și ficatului, captarea și metabolizarea hidroxietyl 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 de hidroxietyl amidon conținut în Volulyte este mai mare de 9 g/kg corp 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 Volulyte nu are proprietăți teratogene la șobolan și iepure. La iepure, au fost observate efecte letale asupra embrionului la o doză de HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) de 5 g/kg corp și zi. La șobolan, injectarea în bolus de HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) 5 g/kg corp și zi în timpul sarcinii și al alăptării, a determinat scăderea greutateii puilor și a indus întârzierea dezvoltării. Cu toate acestea, efectele toxice asupra embrionului și fătului au fost observate la șobolani și iepuri numai la doze toxice pentru mame, care sunt de 2,8 ori mai mari decât dozele terapeutice maxime administrate la om. La mame, au fost observate semne de supraîncărcare volemică.

Într-un studiu privind fertilitatea la șobolani, efectuat numai la cea mai mare doză toxică pentru mame, de 5 g/kg corp de HES 130/0,4, administrată în bolus, a fost observată o ușoară scădere a numărului de corpi luteali și locuri de implantare și, prin urmare, o scădere consecutivă a numărului mediu de feteși. Această doză este de 2,8 ori mai mare decât doza terapeutică maximă la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Data fiind lipsa unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

a) Perioada de valabilitate a medicamentului în ambalajul comercial

Pungă **freeflex**: 3 ani

KabiPac: 3 ani

b) Perioada de valabilitate după deschiderea ambalajului primar

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă din poliolefină (**freeflex**) cu folie protectoare:

1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 35 x 250 ml, 40 x 250 ml

1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml

Flacon din polietilenă (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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Medicamentul este destinat unei singure administrări.

A se utiliza imediat după deschiderea flaconului sau pungii.

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

A se utiliza numai soluțiile limpezi, fără particule, din ambalaje nedeteriorate.

A se îndepărta folia protectoare a pungilor din poliolefină (**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 ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15623/2024/01-15

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: aprilie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024