

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Gegenanzeigen

Nicht bei Sepsis, Nierenfunktionsstörung oder bei kritisch kranken Patienten anwenden.

Siehe Abschnitt 4.3.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voluven (HES 130/0,4) 6 % - Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Infusionslösung enthalten:

Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke (Ph. Eur.) 60,00 g
- Molare Substitution: 0,38 - 0,45
- Mittleres Molekulargewicht: 130.000 Da
(hergestellt aus Wachsmaisstärke)

Natriumchlorid 9,00 g

Elektrolyte:

Na⁺ 154 mmol
Cl⁻ 154 mmol

Theoretische Osmolarität: 308 mosmol/l
pH-Wert: 4,0 – 5,5
Titrationsazidität: < 1,0 mmol NaOH/l

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare bis leicht opaleszente Lösung, farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung einer Hypovolämie bei akutem Blutverlust, wenn Kristalloide alleine als nicht ausreichend erachtet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Die Anwendung von HES sollte auf die initiale Phase der hämodynamischen Stabilisierung und auf maximal 24 h begrenzt werden.

Die ersten 10-20 ml sollten langsam und unter sorgfältiger Überwachung des Patienten infundiert werden, damit eine mögliche anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion so früh wie möglich erkannt werden kann.

Tagesdosis und Infusionsgeschwindigkeit richten sich nach dem Blutverlust, der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der hämodynamischen Parameter und nach der Hämodilution (Verdünnung).

Die maximale Tagesdosis für Voluven 6% beträgt 30 ml/kg.

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Die Behandlung sollte sich an den Ergebnissen kontinuierlicher hämodynamischer Überwachung orientieren, so dass die Infusion beendet werden kann, sobald die hämodynamischen Ziele erreicht sind. Die maximale empfohlene Tagesdosis darf nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von HES bei Kindern vor. Daher wird eine Anwendung von HES-Produkten in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Sepsis
- Verbrennungen
- Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie
- Intrakranielle oder zerebrale Blutung
- Kritisch kranke Patienten (in der Regel Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden müssen)
- Hyperhydratation
- Lungenödem
- Dehydratation
- Schwere Hybernatriämie oder schwere Hyperchlorämie
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Schwere Gerinnungsstörung
- Organtransplantierte Patienten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der Gefahr allergischer (anaphylaktischer/anaphylaktoider) Reaktionen sollte der Patient engmaschig überwacht und die Infusion mit niedriger Infusionsgeschwindigkeit eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Chirurgie und Trauma:

Es liegen keine ausreichenden Langzeitdaten zur sicheren Anwendung von HES bei chirurgischen und Trauma-Patienten vor. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die Unsicherheit in Bezug auf die langfristige Sicherheit abgewogen werden. Andere verfügbare Behandlungsmöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden.

Die Indikation zum Volumenersatz mit HES muss sorgfältig geprüft werden. Hämodynamisches Monitoring ist für die Volumen- und Dosis-Steuerung erforderlich. (Siehe auch Abschnitt 4.2).

Eine Volumenüberladung durch Überdosierung oder zu schnelle Infusion muss in jedem Fall vermieden werden. Die Dosierung muss sorgfältig eingestellt werden, insbesondere bei Patienten mit Lungen- und Herz-Kreislauf-Problemen.

Serumelektrolyte, Flüssigkeitshaushalt und Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden.

HES-Produkte sind bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Der Einsatz von HES sollte bei ersten Anzeichen einer

Nierenschädigung beendet werden. Ein erhöhter Bedarf einer Nierenersatztherapie wurde bis zu 90 Tage nach Anwendung von HES-Lösungen berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion der Patienten wird daher für mindestens 90 Tage empfohlen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen. Eine hochgradige Hämodilution durch hohe Dosen von HES-Lösungen muss auch bei der Behandlung von hypovolämischen Patienten vermieden werden. Im Fall wiederholter Verabreichung sollten die Blutgerinnungsparameter sorgfältig überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen einer Gerinnungsstörung sollte die Behandlung mit HES-Lösungen abgebrochen werden. Bei Patienten die sich einer Operation am offenen Herzen mit cardiopulmonalem Bypass unterziehen, wird die Verwendung von HES-Lösungen aufgrund des Risikos starker Blutungen nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von HES bei Kindern vor. Daher wird eine Anwendung von HES-Produkten in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Hinsichtlich einer Erhöhung der Konzentration der Serumamylase durch die Gabe von Hydroxyethylstärke (Interferenz mit der Diagnostik von Pankreatitis) bitte Abschnitt 4.8. "Nebenwirkungen" beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine Daten über die Wirkung von Voluven auf die Fertilität beim Menschen.

Aus tierexperimentellen Studien mit humantherapeutischen Dosen lassen sich keine zu erwartenden Fertilitätsstörungen ableiten, jedoch wurden bei maternaltoxischen Dosen Änderungen in der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Voluven während der Schwangerschaft vor. Für die Anwendung bei Schwangeren bei Kaiserschnitt unter Spinalanästhesie liegen begrenzte klinische Studiendaten für die Verabreichung einer Einzeldosis von Voluven vor. Bezüglich der Patientensicherheit wurde kein negativer Einfluss von Voluven festgestellt, und ebenso wurde kein negativer Einfluss auf das Neugeborene festgestellt (siehe hierzu auch Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Reproduktionstoxizität bei humantherapeutischen Dosen (siehe Abschnitt 5.3.).

Voluven sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Embryo bzw. Föten rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Hydroxyethylstärke in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Hydroxyethylstärke in die Milch wurde am Tier nicht untersucht. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Therapie mit Voluven fortgesetzt wird oder nicht, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Voluven für die Mutter berücksichtigt werden sollten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:

Selten (bei hoher Dosierung): Bei der Gabe von Hydroxyethylstärke kann es, abhängig von der Dosis, zu einer Gerinnungsstörungen kommen.

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Arzneimittel, die Hydroxyethylstärke enthalten, können zu anaphylaktischen/ anaphylaktoiden Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen, mäßigen grippeartigen Symptomen, Bradykardie, Tachykardie, Bronchospasmus, nicht-kardiales Lungenödem) führen. Bei Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen ist die Infusion sofort zu beenden und es sind die geeigneten Sofortmaßnahmen einzuleiten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig (dosisabhängig): Längerfristige hochdosierte Gabe von Hydroxyethylstärke kann Pruritus (Juckreiz) verursachen, welcher eine für HES bekannte Nebenwirkung darstellt.

Untersuchungen:

Häufig (dosisabhängig): Die Konzentration der Amylase im Serum kann unter der Gabe von Hydroxyethylstärke ansteigen und sich bei der Diagnose einer Pankreatitis störend auswirken. Die Ursache hierfür liegt in der Bildung eines Enzym-Substrat Komplexes von Amylase und Hydroxyethylstärke, der nur langsam eliminiert wird und daher ist ein Amylaseanstieg nicht zwangsläufig Ausdruck einer Pankreatitis.

Häufig (dosisabhängig): Bei hoher Dosierung kann es aufgrund des Verdünnungseffektes zu einer entsprechend niedrigeren Konzentration von Blutkomponenten, wie z.B. Gerinnungsfaktoren, anderen Plasmaproteinen und zu einem Abfall des Hämatokrits kommen.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Leberschädigung.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Nierenschädigung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Wie bei allen Volumenersatzmitteln kann es bei Überdosierung zu einer Kreislaufüberlastung (z.B. Lungenödem) kommen. In diesem Fall muss die Infusion sofort gestoppt werden und, wenn notwendig, ein Diuretikum verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plasmaersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen.
ATC-Code: B05A A07

Voluven ist ein kolloidales Volumenersatzmittel, dessen intravasale Volumen- und Hämodilutionswirkung vom Substitutionsgrad mit Hydroxyethylgruppen (0,4), dem mittleren Molekulargewicht (130.000 Dalton), der Konzentration (6 %) sowie von Dosis und Infusionsgeschwindigkeit abhängen. Die in Voluven enthaltene Hydroxyethylstärke (HES 130/0,4) wird aus Wachsmaisstärke hergestellt und hat ein Substitutionsmuster (C_2/C_6 -Verhältnis) von ca. 8-12.

Die Infusion von 500 ml Voluven über 30 Minuten bewirkt bei Probanden einen plateauartigen nichtexpansiven Volumenanstieg von ca. 100 % des infundierten Volumens, der für ungefähr 4 bis 6 Stunden anhält.

Bei isovolämischem Austausch von Blut mit Voluven wird das Blutvolumen mindestens 6 Stunden aufrechterhalten.

Anwendung bei Schwangeren mit Kaiserschnitt

Für die Verabreichung einer Einzeldosis von Voluven bei Schwangeren bei Kaiserschnitt unter Spinalanästhesie liegen begrenzte klinische Studiendaten vor. Das Auftreten von arterieller Hypotension war in der Voluven - Gruppe signifikant geringer im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe (36,6% vs. 55,3%). Insgesamt zeigte die Analyse der Wirksamkeitsparameter einen signifikanten Nutzen von Voluven bei der Prävention der arteriellen Hypotension sowie beim Auftreten von schwerer arterieller Hypotension im Vergleich zur Kristalloid-Kontrolle.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Hydroxyethylstärke ist komplex und abhängig vom Molekulargewicht sowie hauptsächlich vom molaren Substitutionsgrad. Nach intravenöser Verabreichung werden kleinere Moleküle, unterhalb der Nierenschwelle von 60.000 - 70.000 Dalton mit dem Urin ausgeschieden, während größere Moleküle durch die α -Amylase im Plasma gespalten werden, bevor die Abbauprodukte über die Nieren ausgeschieden werden.

Das mittlere in vivo Molekulargewicht von Voluven im Plasma beträgt nach der Infusion 70.000 - 80.000 Dalton und verbleibt während der gesamten Wirkdauer oberhalb der Nierenschwelle.

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5,9 Liter. 30 Minuten nach Infusionsende beträgt der Plasmaspiegel von Voluven noch 75 % der Maximalkonzentration. Dieser fällt nach 6 Stunden auf 14 % der Maximalkonzentration ab. Nach einer Einzeldosis von 500 ml Hydroxyethylstärke in Voluven ist im Plasma nach 24 Stunden annähernd der Nullwert erreicht.

Nach der Verabreichung von 500 ml Voluven beträgt die Plasma-Clearance 31,4 ml/min, mit einer Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von 14,3 mg/ml x Stunde, die eine nicht-lineare Pharmakokinetik zeigt. Die Halbwertszeiten im Plasma betragen $t_{1/2\alpha} = 1,4$ Stunden und $t_{1/2\beta} = 12,1$ Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 ml.

Bei der Gabe derselben Dosierung (500 ml) an Probanden mit stabiler, milder bis schwerer Niereninsuffizienz stieg die AUC im Vergleich von Probanden mit einer Kreatininclearance < 50 ml/min zu Probanden mit einer Kreatininclearance ≥ 50 ml/min moderat um den Faktor 1,7 an (95 % Konfidenzintervallgrenzen 1,44 bis 2,07). Die terminale Halbwertszeit und die Maximalkonzentration von Hydroxyethylstärke wurden durch den Grad der Niereninsuffizienz nicht beeinflusst. Die Wiederfindungsrate im Urin betrug 59 % bei einer $CL_{Cr} \geq 30$ ml/min gegenüber 51 % bei einer CL_{Cr} von 15 bis < 30 ml/min.

Auch nach einer 10tägigen Verabreichung von 500 ml/Tag einer 10%igen Lösung der in Voluven enthaltenen Hydroxyethylstärke an gesunde Probanden trat keine signifikante Plasmaakkumulation auf. Nach wiederholter Verabreichung von 0,7 g/kg Körpergewicht/Tag von Voluven über 18 Tage wurden im Tierversuch an Ratten 52 Tage nach der letzten Gabe eine Gewebespeicherung von 0,6 % der insgesamt verabreichten Substanzmenge beobachtet.

In einer weiteren pharmakokinetischen Studie wurde acht stabilen dialysepflichtigen Patienten mit

terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) eine Einzeldosis von 250 ml (15 g) HES 130/0,4 (6%) verabreicht. 3,6 g (24 %) der HES-Dosis wurden innerhalb einer 2stündigen Dialysebehandlung (bei 500 ml Dialysatfluß pro Minute und HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care Deutschland als Dialysator) eliminiert. Nach 24 Stunden betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration von HES 0,7 mg/ml. Nach 96 Stunden betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration von HES 0,25 mg/ml. Die Anwendung von HES 130/0,4 (6%) ist bei dialysepflichtigen Patienten kontraindiziert (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Subchronische Toxizität:

Die intravenöse Infusion von 9 g der in Voluven enthaltenen Hydroxyethylstärke/kg KG/Tag bei Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 3 Monaten zeigte keine toxischen Effekte.

Die unphysiologischen Bedingungen während der Behandlungsperiode führten zu einer erhöhten Belastung der Niere und Leber, Aufnahme und Metabolismus von Hydroxyethylstärke im retikuloendothelialen System, Leberparenchym und anderen Geweben.

Die niedrigste toxische Dosis liegt über 9 g der in Voluven enthaltenen Hydroxyethylstärke/kg KG/Tag und liegt somit mindestens um den Faktor 5 über der maximalen therapeutischen Dosis.

Reproduktionstoxizität:

Die in Voluven enthaltene Hydroxyethylstärke hatte bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. Embryoletale Wirkungen wurden bei Kaninchen bei 5 g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) pro kg Körpergewicht/Tag beobachtet. Die Behandlung während der Trächtigkeit und Laktation von Ratten, denen 5 g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) pro kg Körpergewicht/Tag als Bolusinjektion verabreicht wurden, führte bei den Nachkommen zu einer Verminderung des Körpergewichts und Entwicklungsverzögerungen. Die Muttertiere wiesen Anzeichen einer Volumenüberlastung auf. Diese Effekte traten bei einer Dosis auf welche die maximale humantherapeutische Dosis um das 2,8-fache überschreitet.

In einer Fertilitätsstudie mit Ratten wurde erst bei der höchsten, maternaltoxischen Dosis von 5 g HES 130/0,4 pro kg Körpergewicht, verabreicht als Bolus, eine leichte Abnahme der Gelbkörper und Implantationsstellen und somit der durchschnittlichen Anzahl der Föten beobachtet. Diese Dosis übersteigt die maximale humantherapeutische Dosis um das 2,8-fache.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Zumischen von anderen Arzneimitteln ist möglichst zu vermeiden. Sollte in Ausnahmefällen ein Mischen mit anderen Arzneimitteln unvermeidbar sein, ist auf Kompatibilität (keine Trübungen oder Ausfällungen) hygienisches Zuspritzen und gute Durchmischung zu achten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

a) Haltbarkeit des Arzneimittels in verschlossenem Originalbehältnis

Freeflex-Beutel	3 Jahre
KabiPac	3 Jahre

b) Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses

Voluven ist nach erstmaligem Öffnen zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffbeutel aus Polyolefin (freeflex) mit Umfolie:

1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 ml;

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

Polyethylenflaschen (KabiPac):

1, 10, 20, 30 x 250 ml;

1, 10, 20 x 500 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nach dem Öffnen des Behältnisses sofort zu verbrauchen.

Voluven nach Ablauf der Haltbarkeit nicht mehr verwenden! Nicht verbrauchter Inhalt ist zu verworfen.

Nur verwenden, wenn Lösung klar und partikelfrei ist und das Behältnis unbeschädigt.

Vor der Anwendung Umfolie vom Behältnis Polyolefin- (freeflex) sowie PVC Beutel entfernen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz.

8. Zulassungsnummer

1-23687

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.Juni 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. August 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.