

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOLUHES (HES 130/0,4) %6 IV infüzyon için çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

İntravenöz infüzyon için 1000 ml solüsyon içeriği;

Poli(O-2-hidroksietil) nişasta ..... 60,00 g

(Mısır bazlı nişasta, molar substitüsyon 0,38-0,45)

(Ortalama moleküler ağırlık: 130,000)

Sodyum klorür ..... 9,00 g

Na<sup>+</sup> 154 mmol

Cl<sup>-</sup> 154 mmol

Teorik osmolarite.....308 mosm/l

pH.....4,0-5,5

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

İnfüzyonluk çözelti

Berrak veya hafif opak, renksiz veya hafif sarı renkli çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipovoleminin tedavi ve profilaksisinde, akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) tekniğinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç olarak 10-20 ml solüsyon yavaşça infüze edilir, herhangi bir anafilaktik reaksiyon gelişme riskine karşın hasta yakın gözlem altında tutulmalıdır.

Günlük doz ve infüzyon hızı hastanın kan kaybına, hemodinamik parametrelerin düzelmesine ve hemodilüsyona göre belirlenir.

Maksimum günlük doz 50 ml/kg vücut ağırlığı/gün'dür (bu miktar vücut ağırlığı kg başına 3,0 g hidroksietil nişastaya ve 7,7 mol sodyuma eşdeğerdir). 70 kg vücut ağırlığına sahip bir hasta için bu değer 3500 ml VOLUHES'dir.

Tedavinin süresi hipovolemi süre ve derecesine, hemodinamik ve hemodilüsyon parametrelerinin durumuna göre belirlenir. VOLUHES hastanın gereksinimine göre birkaç gün boyunca tekrarlanan dozlarda uygulanabilir.

**Uygulama şekli:**

Sürekli intravenöz infüzyon.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Pediyatrik popülasyon:**

VOLUHES'in çocuklarda kullanımıyla ilgili kısıtlı ölçüde veri bulunmaktadır. Yenidoğan ve bebekleri (<2 yaş) kapsayan 41 çocuğa ortalama 16±9 ml/kg dozunda HES 130/0,4 (%6) hemodinamik durumun stabilizasyonu için güvenli bir şekilde uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir (bkz. Uyarılar/Önlemler)

Çocuklarda uygulanan doz, altta yatan hastalık, hemodinamik durum ve hidrasyon dikkate alınarak hastanın kolloid gereksinimine göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Sepsis
- Ağır karaciğer hastalığı
- Aşırı sıvı yüklenmesi (hiperhidratasyon), özellikle pulmoner ödem ve konjestif kalp yetmezliği durumlarında
- Nişasta alerjisi
- Oligüri veya anüri ile birlikte böbrek yetmezliği
- İntrakraniyal kanama
- Ağır hipernatremi veya ağır hiperkloremi
- Diyaliz tedavisi alan hastalar

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Genel olarak doz aşımının neden olduğu aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Hiperhidratasyon riski artmış olan ciddi böbrek disfonksiyonu veya kalp yetmezliği bulunan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalı ve doz ayarlaması yapılmalıdır.

Ağır dehidratasyon durumlarında ilk olarak bir kristaloid çözeltisi verilmelidir.

***Kritik hastalarda kristaloidler öncelikli olarak kullanılmalıdır ve VOLUHES sadece kristaloidlerin hastaları stabilize etmekte yetersiz kaldığında ve öngörülen yararın riskten üstün gelmesi durumunda kullanılmalıdır.***

***Kritik hastalarda doz azaltılması, hastanın gerçek ihtiyaçları ve hastalığın ciddiyeti göz önünde bulundurularak dikkate alınmalı, mümkün olan minimum etkili doz verilmelidir.***

Pulmoner ödem veya ciddi kanama bozuklukları olanlarda (örneğin ağır von Willebrand hastalığı) özel dikkat gösterilmelidir.

Yeterli miktarda sıvı desteklenmesi ve düzenli olarak böbrek fonksiyonlarının ve sıvı dengesinin izlenmesi önemlidir.

Serum elektrolitleri izlenmelidir.

HES 130/0,4 (%6)'ün çocuklarda kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır. İki yaşın altındaki çocuklarda kalp cerrahisi dışındaki uygulamalarda, perioperatif olarak verilen HES 130/0,4 (%6)'in tolerabilitesi %5 albümin ile karşılaştırılabilir düzeydedir. VOLUHES, ancak dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesinden sonra prematüre bebeklere ve yenidoğanlara uygulanabilir.

Bu tıbbi ürün her 1000 ml'sinde 154 mmolL sodyum içermektedir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde bulunan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Anafilaktoid reaksiyonların ortaya çıkması ile ilgili Yan etkiler/Advers Etkiler bölümüne bakınız.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Bilinen herhangi bir ilaç etkileşmesi yoktur.

Hidroksietil nişasta uygulaması sırasında artabilecek ve pankreatitin teşhis edilmesini engelleyebilecek serum amilaz konsantrasyonları hakkındaki bilgiler için, lütfen bölüm 4.8'e bakınız.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon:**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

HES 130/0,4 (%6)' in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

##### **Gebelik dönemi**

HES 130/0,4 (%6)'in hamilelikte kullanımı ile ilgili klinik veriler mevcut değildir.

Spinal anestezi ile sezaryen doğuma giren gebe kadınlarda HES 130/0,4 (%6)'in tekli dozunun kullanımı hakkında sınırlı sayıda klinik çalışma verileri mevcuttur. Hasta güvenliği üzerinde HES 130/0,4 (%6)'in olumsuz bir etkisinin olduğu belirlenmemiştir; yeni doğan üzerinde de negatif bir etki görülmemiştir (bkz bölüm 5.1).

Hayvan çalışmaları, hamilelikte, embriyo/fetal gelişimde, doğum veya doğum sonrası gelişimde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir (bkz bölüm 5.3). Teratojenite bulguları görülmemiştir. VOLUHES, fetus üzerinde oluşabilecek olası riskler ve yararları göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Hidroksietil nişasta'nın insan sütüne salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Hidroksietil nişasta'nın süte geçmesi, hayvanlarda çalışılmamıştır. Emzirmeye devam edip etmeme ya da VOLUHES tedavisine devam edip etmeme kararı; çocuğun emzirilmesinin faydaları ve anne için VOLUHES tedavisinin faydaları dikkate alınarak verilecektir.

HES 130/0,4 (%6)'in emziren kadınlarda kullanımı ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

### **Laktasyon dönemi**

Hidroksietil nişastanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Yeterli veri mevcut değildir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz bir etki bilinmemektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Nadir vakalarda hidroksietil nişasta içeren ürünler anafilaktoid reaksiyonlara (hipersensitivite, hafif grip benzeri semptomlar, bradikardi, taşikardi, bronkospazm, kalp ile ilgili olmayan pulmoner ödem) yol açabilir. İntolerans reaksiyonu meydana gelen durumlarda infüzyon hemen kesilmeli ve uygun acil tıbbi tedaviye başlanmalıdır.

Pirürit (kaşıntı), uzun süreli yüksek doz verildiği durumlarda hidroksietil nişastanın bilinen bir yan etkisidir.

Serum amilaz konsantrasyonu hidroksietil nişastanın verilmesi sırasında yükselebilir ve pankreatit tanısı güçleşebilir.

Yüksek dozlarda dilüsyon etkisi nedeniyle koagülasyon faktörleri ve plazma proteinlerinin düzeylerini değiştirebilir; hematokrit azalmasına yol açabilir.

Hidroksietil nişastanın verilmesiyle doza bağlı olarak kan koagülasyon bozuklukları oluşabilir.

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $<1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $<1/1000$ ), çok seyrek ( $<1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Koagülasyon hastalıkları

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Anafilaktoid reaksiyonlar

#### **Deri ve derialtı doku hastalıkları:**

Yaygın: Kaşıntı

#### **Araştırmalar:**

Yaygın: Serum amilaz seviyesinde yükselme, hematokritte azalma, plazma proteinlerinde azalma

## Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Tüm hacim tamamlayıcılarda olduğu gibi doz aşımı dolaşım sisteminin aşırı yüklenmesine (örn. pulmoner ödem) yol açabilir. Bu gibi durumlarda infüzyon hemen durdurulmalı ve gerekirse bir diüretik verilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:**

### **5.1. Farmakodinamik Özellikleri:**

Farmakoterapötik grubu: Kan yerine kullanılanlar ve plazma protein fraksiyonu

ATC kodu: B05AA07

VOLUHES hacim tamamlayıcı olarak kullanılan yapay bir kolloiddir. İntravasküler hacim genişletici ve hemodilüsyon etkisi: hidroksetil grubunun molar substitüsyonuna (0.4), ortalama molekül ağırlığına (130.000 Da) ve konsantrasyon (%6) ile dozaj ve infüzyon hızına bağlıdır.

VOLUHES'de bulunan hidroksetil nişasta (HES 130/0,4), mısır nişastasından üretilmiştir ve yaklaşık 9:1 substitüsyon modeline (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> oranı) sahiptir.

Gönüllülerde yapılan bir çalışma, 30 dakika 500 ml HES 130/0,4 (%6) infüzyonunun yaklaşık 4-6 saat süreyle plato tarzında bir hacim artışı sağladığını göstermiştir.

VOLUHES ile yapılan izovolemik hacim tamamlaması en az 6 saat süreyle kan hacminin idame edilmesini sağlar.

### **Sezaryen Doğum yapacak Gebe Kadınların Tedavisi**

Spinal anestezi ile sezaryen doğum yapacak olan gebe kadınlarda tek HES 130/0,4 (%6) dozunun kullanımı konusunda sınırlı sayıda klinik çalışma verisi mevcuttur. Hipotansiyonun meydana gelmesi, kristaloid ile kıyaslandığında HES 130/0,4 (%6) için belirgin olarak daha düşüktür (%36,6 vs. %55,3). Genel olarak etkinlik değerlendirmesi; hipotansiyonun ve şiddetli hipotansiyonun meydana gelmesinin önlenmesinde, kristaloid kontrolü ile kıyaslandığında HES 130/0,4 (%6)'ın belirgin olarak faydalarının olduğunu göstermektedir.

### **5.2. Farmakokinetik Özellikleri:**

#### **Genel özellikler**

Hidroksetil nişastanın farmakokinetiği karmaşıktır ve molekül ağırlığı ile molar substitüsyon derecesine bağlıdır.

Emilim:

Veri yoktur.

Dağılım:

İnfüzyonun hemen sonrasında VOLUHES'in plazmadaki in vivo molekül ağırlığı 70 000-80 000 Dalton'dur ve tedavi süresi boyunca böbrek eşiğinin üzerinde kalır.

Dağılım hacmi yaklaşık 5,9 litredir. İnfüzyona başladıktan sonra 30 dakika içinde VOLUHES'in plazma düzeyi hâlâ maksimum konsantrasyonun %75'idir. Altı saat sonra plazma düzeyi %14'e düşer. 500 ml tek doz hidroksietil nişasta uygulamasının ardından, plazma düzeyleri 24 saat sonra hemen hemen başlangıç düzeylerine döner.

%10 HES 130/0,4 içeren solüsyonlar gönüllülere 10 gün boyunca günde 500 ml uygulandığında bile önemli bir plazma birikimi görülmemiştir. Bir deneysel modelde sıçanlara 18 gün boyunca tekrarlanan dozlarda 0,7 kg v.a./gün HES 130/0,4 (%6) uygulanmıştır ve son uygulamadan 52 gün sonra doku depolanması uygulanan toplam dozun %0,6'sı olarak belirlenmiştir.

Biyotransformasyon:

İntravenöz olarak uygulandığında böbrek eşiğinin (60.000-70.000 Da) üstündeki moleküller böbrek aracılığıyla atılmadan önce, plazma  $\alpha$ -amilaz tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon:

İntravenöz olarak uygulandığında böbrek eşiğinin (60.000-70.000 Da) altındaki küçük moleküller idrarla hemen atılırken, daha büyük moleküller, önce plazma alfa amilaz enzimiyle metabolize edilir ve daha sonra parçalanma ürünleri idrarla atılır.

500 ml HES 130/0,4 (%6) uygulandığında plazma klirensi 31,4 ml/dak., EAA değeri lineer olmayan bir farmakokinetik özellik sergiler ve 14,3 mg/ml saattir. Tek doz 500 ml uygulandığında plazma yarılanma ömürleri  $t_{1/2\alpha}=1,4$  saat ve  $t_{1/2\beta}=12,1$  saattir.

Hafif ile şiddetli arasındaki stabil böbrek yetersizliği bulunan hastalara aynı dozda (500 ml) uygulandığı zaman, kreatinin klirensi  $>50$  ml/dak. olanlarla karşılaştırıldığında,  $<50$  ml/dak. olan hastalarda EAA değeri 1,7 kat artar (%95 güven aralığı 1,44 ve 2,07). Terminal yarılanma ömrü ve doruk HES konsantrasyonları böbrek yetersizliğinden etkilenmez. Kreatinin klirensi  $\geq 30$  ml/dak. olduğunda ilacın %59'u idrarda saptanırken, 15-30 ml/dak. olduğunda %51'i saptanır.

Doğrusal/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Başka bir farmakokinetik çalışmada; böbrek hastalığının son döneminde (ESRD) olan sekiz stabil hasta, tek doz 250 ml (15 g) HES 130/0,4 (%6) almışlardır. HES dozunun 3,6 g'ı (%24), 2 saatlik hemodiyaliz seansı esnasında elimine edilmiştir (dakikada 500 ml diyalizat,

Filtre HD Highflux FX 50). 24 saat sonra ortalama HES plazma konsantrasyonu 0,7 mg/ml'dir. 96 saat sonra HES'in ortalama plazma konsantrasyonu, 0,25 mg/ml'dir. HES 130/0,4 (%6); diyaliz tedavisi alan hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Subkronik toksisite:

Sıçanlarda ve köpeklerde, HES 130/0,4 (%6)/kg v.a./gün'de bulunan hidroksietil nişastanın 9 g'ının intravenöz infüzyonu böbreklerin ve karaciğerin artan çalışması, retikülo-endotelyal sistemde hidroksietil nişastanın geri alımı ve metabolizması, hepatik parenkima ve test süresince hayvanların fizyolojik olmayan durumu ile ilgili diğer dokular dışında toksisite belirtisi ile sonuçlanmamıştır.

En düşük toksik dozu, maksimum insan terapötik doz seviyelerinden en az 3 kat fazla olan VOLUHES'de bulunan hidroksietil nişasta yaklaşık 9 g/kg v.a./gün'dür.

#### Üreme toksisitesi:

HES 130/0,4 (%6)'de bulunan hidroksietil nişastanın tipinin sıçanlarda veya tavşanlarda hiçbir teratojenik özelliği bulunmamaktadır. Embriyoletal etkiler, 50 ml/kg v.a./gün'de tavşanlarda gözlenmiştir. Sıçanlarda, hamilelik ve laktasyonda bu dozun bolus enjeksiyonu, bebeğin vücut ağırlığını azaltmıştır ve gelişme geriliklerine yol açmıştır. Sıvı aşırı yüklemelerinin belirtileri, annelerde görülmüştür. Hayvanların direkt maruz kaldığı fertilité çalışmaları yürütülmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit  
Hidroklorik asit  
Enjeksiyonluk su

### 6.2 Geçimsizlikler

Diğer ilaçlarla karıştırılarak vermekten kaçınılmalıdır. Diğer ilaçlarla karıştırılıp verilmesi gereken durumlarda geçimliliği (bulutlanma, çökme), hijyenik enjeksiyon ve iyi bir karışım olmasına dikkat edilmelidir.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız, dondurmayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, dört tarafı ısı ile kapatılmış, iki çıkışlı PP torba, 500 ml (setli ve setsiz).

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Tek kullanımlıktır.

Poşet açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

VOLUHES son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır. Kullanımdan artan solüsyon atılmalıdır.

Solüsyon bulanık ise veya ambalaj hasar görmüşse kullanmayınız.

Kullanım öncesi PP torbadan dış kaplamayı çıkarınız.

Çocukların erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

Kullanılmamış olan ürün ya da artık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ:**

POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ş.

Kale Mah. Sanayi Cad. No:82

Misinli-Çorlu/TEKİRDAĞ

Tel: (282) 675 14 04

Faks: (282) 675 14 05

e-posta: info@polifarma.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI:**

2014/463

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 28/05/2014

Ruhsat yenileme tarihi: ---

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**