

▼ 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

VITAFUSAL® 6 %

6 % HES 130/0,42 in Ringer-Acetat, Infusionslösung zur intravenösen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml enthalten:

Wirkstoffe:

Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke (HES) 60,0 g
 Molare Substitution: 0,42
 Mittleres Molekulargewicht: 130 000 Da

Natriumchlorid 6,0 g
 Kaliumchlorid 0,40 g
 Calciumchlorid-Dihydrat 0,134 g
 Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0,2 g
 Natriumacetat-Trihydrat 3,7 g

Elektrolytkonzentration:

Natrium 130 mmol/l
 Kalium 5,5 mmol/l
 Calcium 1 mmol/l
 Magnesium 1 mmol/l
 Chlorid 112,5 mmol/l
 Acetat 27 mmol/l

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung zur intravenösen Infusion
 Klare, farblose wässrige Lösung
 pH: 5,0–7,5
 Theoretische Osmolarität: 277 mOsmol/l

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

Dosierung

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 anaphylaktoide Reaktion so früh wie möglich erkannt werden kann.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit hängt von der klinischen Situation ab. Patienten mit Hypovolämie aufgrund von akutem Blutverlust können bis zu 20 ml pro kg Körpergewicht und Stunde verabreicht werden (entspricht 0,33 ml/kg KG/min oder 1,2 g Hydroxyethylstärke pro kg Körpergewicht und Stunde).

In lebensbedrohlichen Situationen können 500 ml durch Druckinfusion zugeführt werden. Siehe auch „Art der Anwendung“.

Maximale Tagesdosis:

Die maximale Tagesdosis für Vitafusal 6 % beträgt 30 ml pro kg Körpergewicht (entspricht 1,8 g Hydroxyethylstärke, 3,9 mmol Natrium und 0,165 mmol Kalium pro kg Körpergewicht). Das entspricht 2 100 ml Vitafusal 6 % bei einem 70 kg schweren Patienten.

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.

Art der Anwendung

Infusionslösung zur intravenösen Anwendung.

In lebensbedrohlichen Situationen 500 ml als Schnellinfusion (unter Druck). Bei Druckinfusion ist eine vollständige vorherige Entlüftung des Infusionsbeutels und des Infusionssets zu gewährleisten.

Die Infusionsgeschwindigkeit ist üblicherweise geringer bei ausgewählten perioperativen Indikationen.

4.3 Gegenanzeigen

Vitafusal 6 % darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen anderen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile
- Sepsis
- Verbrennungen
- Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie
- intrakranieller oder zerebraler Blutung
- kritisch kranken Patienten (in der Regel Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden müssen)
- Hyperhydratation
- Lungenödem
- Dehydratation
- Hyperkaliämie
- schwerer Hybernatriämie oder schwerer Hyperchlorämie
- schweren Leberfunktionsstörungen
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- schwerer Gerinnungsstörung
- organtransplantierten Patienten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der Gefahr allergischer (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 Ungewissheit 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. Eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme ist abzusichern.

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.

Vorsicht bei Patienten mit Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Hypertonie, Eklampsie).

Um die korrekte Blutgruppenbestimmung abzusichern, sollte vor der Anwendung größerer Mengen von Vitafusal 6 % eine Blutprobe genommen werden.

Die Anwendung des Arzneimittels Vitafusal 6 % kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

Die gemeinsame Anwendung von Vitafusal 6% mit Heparin und anderen Antikoagulantien kann zu einem Anstieg der Gerinnungszeit führen.

Vitafusal 6% sollte aufgrund des mikrobiellen Kontaminations- und Inkompatibilitätsrisikos nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Sollte im Einzelfall der Zusatz eines weiteren Arzneimittels angezeigt sein, ist auf generelle Kompatibilität zu achten. Beim Mischen von Vitafusal 6%, besonders mit phosphat- oder carbonathaltigen Lösungen, können Ausfällungen auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Behandlung von schwangeren Frauen mit Vitafusal 6% vor. Vitafusal 6% wurde nicht in reproduktionstoxikologischen Tierstudien getestet, jedoch zeigten sich in tierexperimentellen Studien nach wiederholter Verabreichung ähnlicher Produkte vaginale Blutungen, embryotoxische und teratogene Effekte (siehe 5.3.).

HES-bezogene anaphylaktische Reaktionen bei schwangeren Frauen könnten schädliche Wirkungen auf den Föten haben.

Vitafusal 6% sollte bei schwangeren Frauen nur eingesetzt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen die potentiellen Risiken für den Föten überwiegt. Dieses ist besonders zu beachten, wenn eine Verabreichung von Vitafusal 6% in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft geplant ist.

Da nicht bekannt ist, ob Metaboliten der modifizierten Stärke aus Vitafusal 6% in die Muttermilch übertreten, ist bei Verabreichung an stillende Frauen Vorsicht geboten. Eine zeitweilige Unterbrechung des Stillens sollte erwogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: **Sehr häufig** ($\geq 1/10$), **häufig** ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), **gelegentlich** ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), **selten** ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), **sehr selten** ($< 1/10.000$), **nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen stehen in direktem Zusammenhang mit den therapeutischen Wirkungen der Stärkelösungen und der angewandten Dosierung, z. B. Hämodilution als Ergebnis der Erweiterung des intravaskulären Raumes ohne gleichzeitige Gabe von Blutkomponenten.

Auch die Verdünnung von Gerinnungsfaktoren ist möglich.

Sehr seltene Überempfindlichkeitsreaktionen sind nicht dosisabhängig.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Abgesenkter Hämatokrit und verminderte Plasmaproteinkonzentration als Ergebnis der Hämodilution.

Häufig (dosisabhängig): Höhere Dosierungen von Hydroxyethylstärke verursachen eine Verdünnung der Gerinnungsfaktoren und können damit die Gerinnung beeinflussen. Die Blutungszeit und die aPTT können zunehmen und die Konzentration des FVIII/vWF-Komplexes kann nach der Gabe hoher Dosierungen reduziert sein. Siehe auch 4.4. "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen unterschiedlicher Intensität.

Nach der Gabe von Hydroxyethylstärke können anaphylaktische Reaktionen unterschiedlicher Intensität auftreten. Alle Patienten, die Stärkeinfusionen bekommen, sollten deshalb genau beobachtet werden, um mögliche anaphylaktische Reaktionen sofort zu erkennen. Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion ist die Infusion sofort abzubrechen und es sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Es existieren keine spezifischen Tests, mit denen Patienten identifiziert werden können, bei denen eine anaphylaktische Reaktion wahrscheinlich ist. Auch das Ergebnis und die Schwere einer solchen Reaktion können für den Patienten nicht vorausgesagt werden.

Die prophylaktische Anwendung von Corticosteroiden hat sich als nicht effektiv erwiesen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Leberschädigung

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit nicht bekannt: Nierenschädigung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Die wiederholte Infusion von HES über mehrere Tage, besonders wenn hohe kumulative Mengen erreicht werden, kann zu schwer therapierbarem Juckreiz führen. Dieser Juckreiz kann mehrere Wochen nach dem Ende der Stärkeinfusionen auftreten und für Monate anhalten. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung wurde für Vitafusal 6% nicht speziell untersucht.

Untersuchungen

Sehr häufig: Die Infusion von Hydroxyethylstärke führt zu erhöhter Konzentration von α -Amylase im Serum. Dieser Effekt ist das Ergebnis einer Komplexbildung der Amylase mit Hydroxyethylstärke mit verzögerter renaler und extrarenaler Elimination. Dieser Effekt darf nicht als Nachweis einer gestörten Pankreasfunktion fehlinterpretiert werden.

Die Erhöhung der α -Amylase-Konzentration im Serum ist 3–5 Tage nach der Infusion nicht mehr nachweisbar.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Hypervolämie ist das größte Risiko in Verbindung mit einer akuten Überdosierung. In diesem Falle ist die Infusion sofort abbrechen, die Gabe von Diuretika ist in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plasmaersatzmittel und Plasmaprotein-Fractionen, ATC Code: B05A A07

Vitafusal 6% ist ein kolloidales Plasmaersatzmittel und enthält 6% Hydroxyethylstärke in Ringer-Acetat-Lösung (theoretische Osmolarität 277 mOsm/l). Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 130 000 Dalton, die molare Substitution beträgt 0,42.

Vitafusal 6% ist isoonkotisch, d. h. die intravasale Volumenzunahme entspricht dem infundierten Volumen.

Vitafusal 6% enthält als Elektrolytkomponente Ringer-Acetat-Lösung mit isotonischer Kationenzusammensetzung und mit Acetat als metabolisierbarem Anion. Acetat wird oxidiert und wirkt in der Bilanz alkalisierend. Aufgrund des Anteils an metabolisierbaren Anionen besteht eine zusätzliche Partialindikation bei Tendenzen zur acidotischen Stoffwechsellaage. Die spezielle Zusammensetzung von Vitafusal 6% kombiniert die vorteilhaften Eigenschaften der Ringer-Acetat-Lösung (balancierte Säure-Basen-Komponente) mit der effektiven Volumenwirksamkeit des Kolloides HES 130/0,42.

Die Dauer des Volumeneffektes hängt in erster Linie von der molaren Substitution und in geringerem Ausmaß vom mittleren Molekulargewicht ab. Durch die intravaskuläre Hydrolyse der HES-Polymere erfolgt eine kontinuierliche Freisetzung kleinerer ebenfalls onkotisch aktiver Moleküle bevor sie über die Niere ausgeschieden werden.

Die Hämodilution mit Vitafusal 6% kann den Hämatokrit und die Plasmaviskosität herabsetzen.

Mit der isovolämischen Hämodilution hält der volumenexpandierende Effekt für mindestens 6 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Hydroxyethylstärke ist eine Mischung von verschiedenen Substanzen mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und Molekulargewicht. Die Elimination hängt vom Molekulargewicht und dem Substitutionsgrad ab. Moleküle unterhalb der Nierenschwelle werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Größere Moleküle werden durch

α -Amylase gespalten und danach renal eliminiert. Die Abbaugeschwindigkeit sinkt mit zunehmendem Substitutionsgrad. Etwa 50 % der zugeführten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden. Nach einer einmaligen Infusion von 1000 ml Vitafusal 6 % beträgt die Plasma-Clearance 19 ml/min und der Wert für die AUC beträgt 58 mg \times h/ml. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 12 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vitafusal 6 % wurde nicht in toxikologischen Studien am Tier untersucht. In publizierten toxikologischen Studien am Tier zeigten sich bei wiederholter hypervolämischer Anwendung ähnlicher HES-Produkte Blutungen und eine ausgeprägte Histiocytose (Akku-mulation von Schaumzellen/Makrophagen) in vielen Organen, einhergehend mit erhöhten Gewichten von Leber, Niere und Milz. Ferner wurde über Fettablagerungen und Organvakuolisierungen berichtet, einhergehend mit erhöhten Plasmaspiegeln der ASAT und ALAT. Es wird angenommen, dass einige der beschriebenen Effekte auf Hämodilution, Kreislaufüberladung und eine Aufnahme und Akkumulation von Stärke in Phagozyten zurückzuführen sind.

Ähnliche HES-Produkte wurden in Standardtests als nicht-genotoxisch beschrieben.

In reproduktionstoxikologischen Studien am Tier zeigten sich nach wiederholter Verabreichung von HES-Produkten vaginale Blutungen, embryo- und fetotoxische sowie teratogene Effekte. Diese Effekte könnten in Zusammenhang stehen mit einer Hämodilution, welche zu einer fetalen Hypoxie führt, und mit einer Hypervolämie. Die Blutungen könnten teilweise auch mit direkten Effekten von HES auf die Blutgerinnung in Zusammenhang stehen. Eine Hämodilution durch Volumenüberladung sollte bei der Behandlung von hypovolämischen Patienten immer vermieden werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 36 %

6.2 Inkompatibilitäten

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln, besonders mit phosphat- oder carbonathaltigen Lösungen, können Inkompatibilitäten auftreten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Glasflasche: 4 Jahre
 Beutel: 3 Jahre
 Polypropylenflasche: 3 Jahre
 Polyethylenflasche: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vitafusal 6 % ist in folgenden Packmitteln und Packungsgrößen verfügbar:

Type II Glasflasche mit Butylkautschukstopfen
 10 \times 500 ml

Infusionsbeutel aus Polypropylen mit Butylkautschukstopfen und Umbeutel aus Polypropylen
 10 \times 500 ml

Polypropylenflasche mit Butylkautschukstopfen
 10 \times 500 ml

Polyethylenflaschen
 10 \times 500 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise zur Handhabung, besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach Anbruch sofort verbrauchen.
 Beutel unbelüftet anwenden!
 Nicht verwendete Restmengen sind zu verwerfen.
 Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
 Die Polyethylen-Durchstechflasche enthält aus technischen Gründen ein Restluftvolumen. Druckinfusionen mit der Plastikinfusionsflasche dürfen daher nur unter kontrollierten Bedingungen erfolgen, da sonst die Gefahr einer Luftembolie besteht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Serumwerk Bernburg AG
 Hallesche Landstraße 105 b
 06406 Bernburg
 Mitvertreiber:
 Sanitätsamt der Bundeswehr, Dachauer
 Straße 128, 80637 München

8. ZULASSUNGSNUMMER

66030.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.08.2006

10. STAND DER INFORMATION

12/2013

11. VERKAUFSBEGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt