

▼ 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 10 % Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Infusionslösung enthalten:
Poly[O-(2-hydroxyethyl)]stärke 100 g
Molare Substitution: 0,38 – 0,45
Mittleres Molekulargewicht: 130.000 Da
Natriumchlorid 9 g

Elektrolyte:

Na⁺ 154 mmol/l
Cl⁻ 154 mmol/l

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare bis leicht opaleszente Lösung, farblos bis leicht gelb.

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 Verwendung als intravenöse 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. Wenn eine anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Infusion sofort beendet und geeignete Sofortmaßnahmen eingeleitet werden.

Tagesdosis und Infusionsgeschwindigkeit richten sich nach dem Blutverlust des Patienten, der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der Hämodynamik und nach der Hämodilution (Verdünnungseffekt). Die maximale Tagesdosis für Voluven 10 % beträgt 18 ml/kg.

Hinsichtlich der Dosierung muss berücksichtigt werden, dass der intravaskuläre Volumeneffekt größer als das infundierte Volumen ist.

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 anderen 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 Hyponatriämie 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 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.

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

Untersuchungen zur Ermittlung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Voluven 10 % in der Schwangerschaft vor. Jedoch zeigten Tierversuche mit Voluven 10 % keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Trächtigkeit, die embryofetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt. Voluven 10 % sollte in der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Hydroxyethylstärke in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Tierstudien zum Übergang von Hydroxyethylstärke in die Milch vor. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Therapie mit Voluven 10 % fortgesetzt wird oder nicht, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Voluven 10 %-Therapie für die Mutter berücksichtigt werden sollten.

Voluven® 10% Infusionslösung

Fresenius Kabi

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

Voluven 10% hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Angaben zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf folgenden Definitionen: 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 ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten (bei hoher Dosierung): Bei der Gabe von Hydroxyethylstärke kann es, abhängig von der Dosis, zu Gerinnungsstörungen kommen, die über einen ausschließlichen Verdünnungseffekt hinausgehen.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Arzneimittel, die Hydroxyethylstärke enthalten, können zu anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen, leichten grippeartigen Symptomen, Bradykardie, Tachykardie, Bronchospasmus, nicht-kardiales Lungenödem) führen. Deshalb sollten alle Patienten, die Stärkeinfusionen erhalten, bezüglich solcher Reaktionen engmaschig überwacht werden, um bei Auftreten einer solchen Reaktion gegebenenfalls sofort die Infusion zu beenden und geeignete Sofortmaßnahmen einzuleiten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig (dosisabhängig): Längerfristige hochdosierte Gabe von Hydroxyethylstärke verursacht Pruritus (Juckreiz), eine für Hydroxyethylstärken bekannte Nebenwirkung.

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

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 beendet und, wenn erforderlich, ein Diuretikum verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutersatzmittel und Plasmaproteinfractionen, ATC-Code: B05AA07.

Voluven 10% ist ein künstliches kolloidales Volumenersatzmittel, dessen Wirksamkeit bei der intravasalen Volumenexpansion und Hämodilution vom Substitutionsgrad mit Hydroxyethylgruppen (0,4), dem mittleren Molekulargewicht (130.000 Dalton), der Konzentration (10%) sowie von der Dosis und Infusionsgeschwindigkeit abhängen. Die in Voluven 10% enthaltene Hydroxyethylstärke (130/0,4) wird aus Wachsmaisstärke hergestellt und hat ein Substitutionsmuster (C_2/C_6 -Verhältnis) von ca. 9:1.

Voluven 10% ist hyperonkotisch, d. h. der Anstieg des intravaskulären Plasmavolumens ist größer als das Volumen der infundierten Lösung. Die Infusion von 500 ml Voluven 10% über 30 Minuten bewirkt bei Probanden einen relativen Anstieg des Blutvolumens von 20% und einen Plasmavolumenanstieg von 32%. Der hypervolämische Volumeneffekt hält für ca. 5–6 Stunden an. Bei isovolämischem Austausch von Blut mit Voluven 6% wird das Blutvolumen mindestens 6 Stunden aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Hydroxyethylstärke ist komplex und abhängig vom Molekulargewicht sowie hauptsächlich vom molaren Substitutionsgrad und dem Substitutionsmuster (C_2/C_6 -Verhältnis). Nach intravenöser Verabreichung werden kleinere Moleküle unterhalb der Nierenschwelle von 60.000–70.000 Dalton unmittelbar mit dem Urin ausgeschieden, während größere Moleküle durch α -Amylase im Plasma gespalten werden, bevor die Abbauprodukte über die Nieren ausgeschieden werden.

Das mittlere *in vivo* Molekulargewicht von Voluven 10% im Plasma beträgt 1,5 Stunden nach der Infusion ca. 65.000 Dalton und verbleibt während der gesamten Wirkdauer oberhalb der Nierenschwelle.

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5,9 Liter. 30 Minuten nach Infusionsende lie-

gen die Plasmaspiegel von Voluven 10% noch bei 81% der Maximalkonzentration. Dieser fällt nach 6 Stunden auf 16% der Maximalkonzentration ab. Nach einer Einzaldosis von 500 ml Hydroxyethylstärke ist im Plasma nach 24 Stunden annähernd der Ausgangswert erreicht.

Nach der Verabreichung von 500 ml Voluven 10% beträgt die Plasma-Clearance 26,0 ml/Minute, mit einer Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von 28,8 mg/ml \times Stunde, die eine nicht-lineare Pharmakokinetik zeigt. Die Halbwertszeiten im Plasma betragen $t_{1/2\alpha} = 1,54$ Stunden und $t_{1/2\beta} = 12,8$ Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 ml.

Bei Gabe derselben Dosierung (500 ml) einer 6%igen Lösung an Probanden mit stabiler milder bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 50 ml/min) stieg die AUC im Vergleich zu Probanden mit einer Kreatininclearance (CL_{Cr}) > 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 des Wirkstoffes HES 130/0,4 im Urin betrug 59% bei einer $CL_{Cr} \geq 30$ ml/min gegenüber 51% bei einer CL_{Cr} von 15 bis < 30 ml/min. Nach einer 10-tägigen Verabreichung von 500 ml einer Voluven 10%-Lösung, die HES 130/0,4 enthält, an gesunden Probanden trat keine signifikante Plasmaakkumulation auf. Nach wiederholter Verabreichung von 0,7 g/kg KG HES 130/0,4 pro Tag über 18 Tage wurde im Tierversuch an Ratten 52 Tage nach der letzten Gabe eine Gewebespeicherung von 0,6% der insgesamt verabreichten Substanzmenge beobachtet. Es liegen keine Daten für die Anwendung von Voluven 10% bei Dialysepatienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Subchronische Toxizität:

Bei der intravenösen Infusion von 90 ml/kg KG/Tag Voluven 10% bei Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 3 Monaten zeigten sich keine Anzeichen einer Toxizität, die über die toxischen Effekte aufgrund der unphysiologisch erhöhten Belastung der Niere und Leber, der Aufnahme und dem Metabolismus von Hydroxyethylstärke im retikuloendothelialen System, Leberparenchym und anderen Geweben während der Behandlungsperiode hinausgehen.

Die niedrigste toxische Dosis von der in Voluven 10% enthaltenen Hydroxyethylstärke liegt über 9 g/kg KG/Tag und liegt somit mindestens um den Faktor 5 über der maximalen therapeutischen Dosis.

Reproduktionstoxizität:

Voluven 10% hatte bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. Embryonale Wirkungen wurden bei Kaninchen bei 50 ml/kg KG/Tag beobachtet. Die Behandlung während Trächtigkeit und Laktation von Ratten, denen dieses Volumen als Bolusinjektion verabreicht wurde, führte bei den Nachkommen zu einer Verminderung des Körpergewichts und Entwicklungsverzögerungen. Die Toxizität für Embryo und Fötus bei Ratten und Kaninchen wurde

jedoch nur bei maternaltoxischen Dosen festgestellt. Die Muttertiere wiesen Anzeichen einer Volumenüberlastung auf. Studien zur Fertilität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Salzsäure 25 % (zur pH-Wert Einstellung)
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 Zuspitzen und gute Durchmischung zu achten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

a) Haltbarkeit des Arzneimittels im verschlossenen Originalbehältnis:

freeflex-Beutel: 3 Jahre
Polyethylenflasche (KabiPac, aus LDPE): 3 Jahre

b) Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyolefinbeutel (**freeflex**) mit Umfolie:
1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

Polyethylenflasche (KabiPac, aus LDPE):
1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml

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 10 % nach Ablauf der Haltbarkeit nicht mehr verwenden. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

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

Nur klare, partikelfreie Lösungen und unbeschädigte Behältnisse verwenden.

Vor der Anwendung den Umbeutel vom Polyolefin (**freeflex**) entfernen.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg
Tel: + 49 6172 686 8200
Fax: + 49 6172 686 8239
Email: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

72143.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.05.2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt