

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tetraspan 6%
infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 000 ml roztoku obsahuje:

Hydroxyethylamylum (HES) (Molární substituce: (Průměrná molekulární hmotnost:	60,0 g 0,42) 130 000 Da)
---	--------------------------------

Natrii chloridum	6,25 g
Kalii chloridum	0,30 g
Calcii chloridum dihydricum	0,37 g
Magnesii chloridum hexahydricum	0,20 g
Natrii acetat trihydricus	3,27 g
Acidum L-malicum	0,67 g

Koncentrace elektrolytů:

Natrium	140 mmol/l
Kalium	4,0 mmol/l
Calcium	2,5 mmol/l
Magnesium	1,0 mmol/l
Chlorid	118 mmol/l
Octan	24 mmol/l
L-malát	5,0 mmol/l

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.
Čirý, bezbarvý, vodní roztok.

pH:	5,6–6,4
Teoretická osmolarita:	296 mOsmol/l
Acidita (titrace na pH 7,4):	<2,0 mmol/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypovolemie vzniklé v důsledku krevní ztráty, kdy krystaloidy samotné jsou považovány za nedostačující. (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití hydroxyethylškrobu je třeba omezit na úvodní fázi objemové resuscitace s maximálním časovým intervalem 24 hodin.

Denní objem a rychlost infuze závisí na množství ztracené krve a na tom, kolik tekutiny je požadováno pro obnovu hemodynamických parametrů.

Prvních 10 – 20 ml je třeba podat pomalou infuzí a pacienta pečlivě sledovat tak, aby případná anafylaktická/anafylaktoidní reakce byla rozpoznána co možná nejdříve.

Omezení objemu se stanovuje podle zjištěného stupně hemodiluce, viz bod 4.4 a 4.8.

Dospělí

Maximální denní objem:

Maximální denní dávka je 30 ml/kg tělesné hmotnosti (odpovídá 1,8 g hydroxyethylškrobu na kg těl. hmotnosti). To odpovídá 2 100 ml přípravku Tetraspan 6 % pro pacienta o hmotnosti 70 kg.

Maximální rychlost infuze:

Maximální rychlost infuze závisí na klinickém stavu. Pacientovi s akutním šokem může být podáno až 20 ml/kg tělesné hmotnosti/hodinu (což odpovídá 0,33 ml/kg těl. hmotnosti/min nebo 1,2 g hydroxyethylškrobu/kg těl. hmotnosti/hodinu).

V život ohrožujících situacích může být podáno rychle přetlakovou infuzí 500 ml. Viz také bod 4.2, „Způsob podání“.

Je třeba podat nejnižší možnou účinnou dávku. Léčba by se měla odvíjet od kontinuálního monitorování hemodynamických funkcí, aby mohla být infuze ukončena, jakmile je dosaženo příslušných hemodynamických cílových hodnot. Maximální doporučená denní dávka nesmí být překročena.

Starší pacienti

Viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Údaje u dětí jsou omezené, a proto se použití přípravků s hydroxyethylškrobem u této populace nedoporučuje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

V případě rychlé přetlakové infuze při použití plastového vaku s obsahem vzduchu musí být před začátkem infuze z plastového vaku a infuzního setu odstraněn všechen vzduch, aby se vyloučilo riziko vzduchové embolie, které by se jinak s infuzí pojilo.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli jinou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- sepse
- popáleniny
- porucha funkce ledvin nebo náhrada funkce ledvin
- intrakraniální krvácení nebo krvácení do mozku
- kriticky nemocní pacienti (obvykle přijatí na jednotku intenzivní péče)
- hyperhydratace
- plicní edém
- dehydratace
- hyperkalemie
- závažná hypernatremie nebo závažná hyperchloremie
- závažná porucha jaterních funkcí
- městnavé srdeční selhání
- závažná koagulopatie
- pacienti s transplantacemi orgánů

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k riziku alergických (anafylaktických/anafylaktoidních) reakcí je pacienta třeba pečlivě sledovat a podání infuze zahájit pomalou rychlostí (viz bod 4.8).

Indikaci náhrady objemu pomocí hydroxyethylškrobu je třeba pečlivě zvážit, přičemž je nutné hemodynamické monitorování jako kontrola objemu a dávek. (viz též bod 4.2)

Vždy je nutné se vyvarovat objemového přetížení z důvodu předávkování nebo příliš rychlé infuze. Dávka musí být pečlivě přizpůsobena, obzvláště u pacientů s plicními a kardiovaskulárními obtížemi. Měly by být pečlivě monitorovány elektrolyty v séru, rovnováha tělních tekutin a renální funkce. Elektrolyty a tekutiny je nutné doplňovat podle individuálních potřeb.

Přípravky s hydroxyethylškrobem jsou kontraindikovány u pacientů s poruchou funkce ledvin či náhradou funkce ledvin (viz bod 4.3). Podání hydroxyethylškrobu se musí ukončit při prvních příznacích postižení ledvin. Zvýšená potřeba náhrady funkce ledvin byla hlášena až 90 dní po podání hydroxyethylškrobu. U pacientů se doporučuje sledovat funkce ledvin po dobu nejméně 90 dnů.

Opatrnosti je třeba obzvláště při léčbě pacientů s postižením funkce jater nebo u pacientů s poruchami srážlivosti krve.

Rovněž je nutné se vyvarovat závažné hemodiluce v důsledku vysokých dávek roztoků s hydroxyethylškrobem při léčbě hypovolemických pacientů.

V případě opakovaného podání je třeba pečlivě sledovat parametry srážlivosti krve. Podávání hydroxyethylškrobu ukončete při prvních příznacích koagulopatie.

U pacientů podstupujících otevřenou operaci srdce společně s kardiopulmonálním bypassesem se použití přípravků s hydroxyethylškrobem z důvodu rizika nadměrného krvácení nedoporučuje.

Je třeba zajistit dostatečný příjem tekutin.

Starší pacienti

Starší pacienty, u kterých je větší pravděpodobnost srdeční insuficience a poruchy funkce ledvin, je třeba v průběhu léčby pečlivě sledovat a dávkování opatrně upravovat, aby se zabránilo srdečně-oběhovým a renálním komplikacím vzhledem k hypovolemii.

Operace a úrazy: U pacientů podstupujících chirurgické zákroky a pacientů po úrazech chybí spolehlivé údaje z dlouhodobého sledování bezpečnosti. Je třeba pečlivě zvážit očekávaný přínos léčby oproti nejistotě související s dlouhodobou bezpečností. Je třeba zvážit jiné léčebné postupy.

Pediatrická populace:

Údaje u dětí jsou omezené, a proto se použití přípravků s hydroxyethylškrobem u této populace nedoporučuje. (viz bod 4.2)

Vliv na laboratorní testy

Po podání roztoků s hydroxyethylškrobem se mohou objevit přechodně zvýšené hladiny alfa-amylázy. To by nemělo být považováno za známku poranění pankreatu (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aminoglykosidy

Nežádoucí účinky aminoglykosidů na ledviny mohou být v kombinaci s infuzemi hydroxyethylškrobu zvýšeny.

Léčivé přípravky, které způsobují zadržování draslíku nebo sodíku

Zvážit by se mělo současné podávání léčivých přípravků, které mohou vyvolat zadržování draslíku nebo sodíku.

Digitalisové glykosidy

Zvýšené hladiny vápníku mohou zvýšit riziko toxických účinků digitalisových glykosidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání hydroxyethylškrobu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity podobných produktů na zvířatech vykázaly poševní krvácení, embryotoxicitu a teratogenitu po opakované léčbě pokusných zvířat (viz bod 5.3).

V případě anafylaktických/anafylaktoidních reakcí souvisejících s hydroxyethylškrobem u těhotných žen, kterým byl podán, může dojít ke škodlivým účinkům na plod.

Přípravek Tetraspan 6% má být během těhotenství použit pouze v případě, že možný přínos převažuje nad možnými riziky pro plod. Na to je třeba pamatovat zejména, pokud je léčba přípravkem Tetraspan 6% zvažována v prvním trimestru.

Je třeba zvlášť pečlivě dbát na to, aby se předešlo předávkování, které by vedlo k hypervolemii s následnou patologickou hemodilucí a fetální hypoxií (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se hydroxyethylškrob vylučuje do mateřského mléka; při podávání kojícím ženám je třeba postupovat opatrně. Lze zvážit dočasné přerušování kojení.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

Nejčastější pozorované nežádoucí účinky jsou přímo spojeny s léčebným účinkem roztoků škrobů a podaným objemem, tj. diluce krve v důsledku naplnění intravaskulárního prostoru bez současného podání krevních složek. Rovněž se může objevit diluce koagulačních faktorů. Byly hlášeny vážné anafylaktické/anafylaktoidní reakce, které mohou vyžadovat okamžité jednání (viz též část „Anafylaktické/anafylaktoidní reakce“ níže).

	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Frekvence není známa (z dostupnýc h údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížený hematokrit, snížená koncentrace plazmatických proteinů	Diluce koagulačních faktorů, prodloužení doby krvácivosti a aPTT, snížená hladina komplexu FVIII/vWF (1) (viz bod 4.4)			
Poruchy jater a žlučových cest					Postižení jater
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické/ anafylaktoidní reakce různého stupně (viz „Anafylaktick é/anafylaktoid ní reakce“ níže)	
Poruchy ledvin a močových cest					Postižení ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Svědění s neuspokojivo u odezvou na libovolnou léčbu (2)		
Vyšetření	Zvýšení hladin sérové α- amylázy (3)				

(1) Účinky se projevují po podání relativně velkých objemů hydroxyethylškrobu a mohou ovlivnit srážlivost krve. Viz bod 4.4.

- (2) Toto svědění se může objevit několik týdnů po ukončení infuzí škrobu a může přetrvávat měsíce. Pravděpodobnost tohoto nežádoucího účinku nebyla u přípravku Tetraspan 6% dostatečně studována.
- (3) Tento účinek je výsledkem tvorby amylázového komplexu hydroxyethylškrobu s opožděnou renální a extrarenální eliminací. Nemělo by to být mylně považováno za důkaz poruchy pankreatu.

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Po podání hydroxyethylškrobu se mohou objevit anafylaktické/anafylaktoidní reakce různých stupňů nezávislé na podané dávce. Proto všichni pacienti, kteří dostávají infuze škrobu, by měli být pozorně sledováni kvůli možnosti jejich vzniku. V případě anafylaktické/anafylaktoidní reakce by měla být infuze okamžitě zastavena a poskytnuta obvyklá akutní péče.

Není možné pomocí testů predikovat, u kterých pacientů se může anafylaktická/anafylaktoidní reakce objevit ani není možné předpovědět průběh a závažnost takové reakce. Profylaxe kortikosteroidy neprokázala, že má preventivní účinek.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování přípravkem Tetraspan 6 % by vedlo k nechtěné hypervolemii a oběhovému přetížení s výrazným poklesem hematokritu a plazmatických proteinů. Ve spojitosti s tím může následně dojít k poškození srdeční a plicní funkce (plicní edém).

Léčba

V takovém případě musí být infuze okamžitě přerušena a musí být uváženo o podání diuretik. Pokud dojde k předávkování, je nutné pacientovi poskytnout symptomatickou léčbu a sledovat elektrolyty.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: krevní náhrady a náhrady plazmy

ATC kód: B05A-A07

Mechanismus účinku, farmakodynamické účinky

Přípravek Tetraspan 6% je koloidní náhražka objemu plazmy obsahující hydroxyethylškrob ve vyváženém roztoku elektrolytů. Průměrná molekulární hmotnost je 130 000 Da a jeho molární substituce je 0,42.

Tetraspan 6% je izoonkotický, tj. zvýšení intravaskulárního plazmatického objemu odpovídá infundovanému objemu.

Při izovolemickém podání přetrvává expanzivní účinek na objem minimálně 4-9 hodin. Trvání účinku na objem je založeno v první řadě na molární substituci a v menším rozsahu na průměrné molekulární hmotnosti. Intravaskulární hydrolyza polymerů hydroxyethylškrobu vede k nepřetržitému uvolňování menších molekul, které jsou před tím, než jsou následovně vyloučeny ledvinami, také onkoticky aktivní.

Tetraspan 6% může snížit hematokrit a viskozitu plazmy.

Přípravek Tetraspan 6% má také příznivý účinek na mikrocirkulaci tím, že mění tokové parametry krve.

Složení kationtů v krystaloidní složce přípravku Tetraspan 6% je přizpůsobeno fyziologické koncentraci elektrolytů v plazmě. Složení aniontů je kombinace chloridů, octanů a malátů, jejichž účelem je minimalizace rizika hypochlorémie a acidózy. Přidávky acetátových a malátových aniontů namísto laktátových vedou ke snížení rizika laktátové acidózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné

Vlastnosti elektrolytů obsažených v přípravku Tetraspan 6% odpovídají normálním fyziologickým vlastnostem.

Absorpce

Protože přípravek Tetraspan 6% je podáván intravenózně, jeho biologická dostupnost je 100 %.

Distribuce

Hydroxyethylškrob je směs několika rozdílných molekul s rozdílnou molekulární hmotností a stupněm substituce. Hydroxyethylškrob je stejně jako všechny koloidy dočasně ukládán zejména v buňkách mononukleárního fagocytového systému (MPS), ovšem nezpůsobuje nezvratné toxické účinky na játra, plíce, slezinu a lymfatické uzliny. Menší množství léčivé látky uložené v pokožce lze histologicky zjistit po dobu několika měsíců po podání. Předpokládá se, že tento úkaz ukládání je příčinou svědění, které bylo pozorováno po dlouhodobém podávání vysokých dávek hydroxyethylškrobu.

Hydroxyethylškrob neprostupuje hematoencefalickou bariérou. V pupeční šňůře nebyly zjištěny žádné relevantní koncentrace hydroxyethylškrobu, čímž se vylučuje možnost přenosu hydroxyethylškrobu z matky na plod.

Biotransformace/eliminace

Eliminace je závislá na stupni substituce a do menší míry na molekulární hmotnosti. Molekuly, které jsou co do velikosti pod tzv. renálním prahem, jsou vylučovány glomerulární filtrací. Větší molekuly jsou dříve, než jsou vyloučeny ledvinami, rozkládány alfa-amylázou. Rychlost rozkladu molekul se snižuje se zvýšením stupně substituce molekul.

Po jedné infuzi 1 000 ml přípravku Tetraspan 6% je plazmatická clearance 19 ml/min a AUC 58 mg x hod x ml⁻¹. Terminální poločas v séru je kolem 4-5 hodin.

Farmakokinetika u pediatrických pacientů

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje z léčby dětí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S přípravkem Tetraspan 6% nebyly provedeny na zvířatech žádné klinické studie.

Publikované toxikologické studie na zvířatech s opakovanou hypervolemickou léčbou podobnými hydroxyethylškrobovými produkty vykazaly krvácení a rozsáhlou histiocytózu (nahromadění pěnovitých histiocytů/makrofágů) v několika orgánech se zvýšením hmotnosti jater, ledvin a sleziny. Byla hlášena infiltrace tuku a vakuolizace orgánů a také zvýšení koncentrace AST a ALT v plazmě. Některé popisované účinky byly přičítány hemodiluci, zvýšenému oběhovému zatížení a příjmu a akumulaci škrobu ve fagocytických buňkách.

U obdobných hydroxyethylškrobových přípravků ve standardních testech nebyla zaznamenána genotoxicita.

Ve studiích reprodukční toxicity s hydroxyethylškrobovými přípravky bylo zaznamenáno u testovaných zvířat vaginální krvácení a známky embryo/fetotoxicity a teratogenicity spojené s opakovaným podáním testovaným zvířatům. Tyto účinky mohou být způsobeny hemodilucí a vedou k fetální hypoxii a hypervolemii. Krvácení může z části být také přímým následkem účinků hydroxyethylškrobu na koagulaci krve.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být míchán s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením

Plastové vaky (Ecobag): 2 roky
Polyethylenové plastové lahve (Ecoflac plus): 3 roky

Po prvním otevření

Přípravek se podává bezprostředně po připojení vaku k infuznímu setu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Tetraspan 6 % je dostupný v následujících typech a velikostech balení:

- Polyethylenové plastové lahve (Ecoflac plus)
10 x 500 ml
- Plastové vaky (Ecobag), vyrobené z třívrstvého laminátu (vnitřní vrstva polypropylen) s butylovým pryžovým uzávěrem a polypropylenovým vnějším vakem.
20 x 250 ml
20 x 500 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Podávání je nutné zahájit okamžitě po připojení balení k soupravě pro podání.

Pouze pro jednorázové použití.

Spotřebujte, jakmile dojde k otevření primárního balení. Všechny nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

Použijte pouze čirý, bezbarvý roztok v nepoškozeném obalu.

Nepřipojujte znovu částečně spotřebovaná balení.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Německo

Poštovní adresa:

34209 Melsungen, Německo

Telefon: +49 5661 71 0

Telefax: +49 5661 71 4567

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

76/459/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.11.2006/ 10.2.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.2.2014