

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Contra-indicaties

Niet gebruiken bij sepsis, verminderde nierfunctie of zeer ernstig zieke patiënten

Zie rubriek 4.3.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voluven, 6 % (60 mg/ml) oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1000 ml oplossing voor infusie bevat:

Poly(O-2-hydroxyethyl)zetmeel (Ph.Eur) 60,0 g

- molaire substitutie: 0,38-0,45

- gemiddeld molecuul gewicht: 130000 Da
(geproduceerd uit waxy-maïszetmeel)

Natriumchloride 9,00 g

Elektrolyten

Na+ 154 mmol

Cl- 154 mmol

Theoretische osmolariteit: 308 mosmol/l

pH : 4,0 – 5,5

Titreerbaar zuur: < 1,0 mmol NaOH/l

Voor hulpstoffen de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere tot licht troebele oplossing, kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van hypovolemie door acuut bloedverlies wanneer kristalloïden alleen niet voldoende worden geacht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik als infusie.

Het gebruik van HES moet beperkt worden tot de initiële fase van volumeresuscitatie met een maximaal tijdsinterval van 24 uur.

De eerste 10-20 ml dienen langzaam en onder zorgvuldige monitoring van de patiënt te worden geïnfundeerd zodat een mogelijke anafylactische/anafylactoïde reactie zo snel mogelijk kan worden opgespoord.

De dagelijkse dosis en de infusiesnelheid hangen af van het bloedverlies van de patiënt, van het handhaven of herstel van de hemodynamiek en van de hemodilutie (verduunningseffect).

De maximale dagelijkse dosis is 30 ml/kg voor Voluven 6%

De laagst mogelijke effectieve dosis moet worden gegeven. De behandeling moet begeleid worden door continue hemodynamische monitoring zodat de infusie gestaakt kan worden zodra de beoogde hemodynamische waarden zijn bereikt. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis mag niet worden overschreden.

Pediatrische patiënten:

De gegevens bij kinderen zijn beperkt en daarom wordt aanbevolen HES-producten niet te gebruiken bij deze populatie.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- sepsis
- brandwonden
- verminderde nierfunctie of niervervangende therapie
- intracraniale bloeding of hersenbloeding
- zeer ernstig zieke patiënten (dit zijn doorgaans mensen die zijn opgenomen op de intensive-careafdeling)
- hyperhydratie
- longoedeem
- dehydratie
- ernstige hypernatriëmie of ernstige hyperchloremie
- ernstig verminderde leverfunctie
- congestief hartfalen
- ernstige coagulopathie
- patiënten met een orgaantransplantatie

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege het risico op allergische (anafylactische/anafylactoïde) reacties dient de patiënt nauwlettend te worden gemonitord en dient de infusie op een lage snelheid te worden ingesteld (zie rubriek 4.8).

Chirurgische ingrepen en trauma: Er is een gebrek aan overtuigende langetermijnveiligheidsgegevens bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij patiënten met een trauma. De verwachte voordelen van de behandeling dienen zorgvuldig te worden afgewogen tegen de onzekerheid met betrekking tot de veiligheid op lange termijn. Andere beschikbare behandelingsopties dienen te worden overwogen.

De indicatie voor vervanging van het bloedvolume met HES dient zorgvuldig te worden overwogen en hemodynamische monitoring is noodzakelijk om het volume en de dosis te controleren (zie ook rubriek 4.2).

Volumeoverbelasting door overdosering of een te snelle infusie moet steeds worden vermeden. De dosering moet voorzichtig worden aangepast, vooral bij patiënten met longproblemen en hartcirculatiestoornissen. Serumelektrolyten, vochtbalans en nierfunctie dienen nauwlettend te worden gemonitord.

HES-producten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die niervervangende therapie krijgen (zie rubriek 4.3). Het gebruik van HES moet worden stopgezet bij het eerste teken van nierschade.

Een verhoogde behoefte aan niervervangende therapie is gemeld tot 90 dagen na toediening van HES. Het wordt aanbevolen om de nierfunctie van patiënten gedurende minstens 90 dagen te monitoren.

Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie of bij patiënten met bloedstollingsstoornissen.

Ernstige hemodilutie als gevolg van hoge doses HES-oplossingen moet tevens worden vermeden bij de behandeling van hypovolemische patiënten.

In geval van herhaalde toediening moeten de bloedstollingsparameters nauwlettend worden gemonitord. Het gebruik van HES moet worden stopgezet bij het eerste teken van coagulopathie.

Vanwege het risico op overmatige bloeding wordt het gebruik van HES-producten niet aanbevolen bij patiënten die een openhartoperatie met cardiopulmonaire bypass ondergaan.

Pediatrische patiënten:

De gegevens bij kinderen zijn beperkt en daarom wordt aanbevolen HES-producten niet te gebruiken bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot op heden zijn er geen interactiestudies uitgevoerd.

Raadpleeg sectie 4.8. "Bijwerkingen" in verband met de concentratie van serumamylase. Deze kan toenemen gedurende de toediening van hydroxyethylzetmeel en kan interfereren met de diagnose van pancreatitis.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Voluven 6% op de menselijke vruchtbaarheid. Bij humane therapeutische doses wijzen dieronderzoeken niet op schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid, maar veranderingen in vruchtbaarheid zijn waargenomen bij maternale toxische doses (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Voor Voluven zijn op dit moment geen klinische gegevens bekend over blootstelling tijdens zwangerschap.

Er zijn beperkt klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van een enkelvoudige dosis Voluven bij zwangere vrouwen die een keizersnede ondergaan met spinale anesthesie. Er kon geen negatieve invloed van Voluven op de patiëntveiligheid worden aangetoond; een negatieve invloed voor de pasgeborene kon eveneens niet aangetoond worden (zie sectie 5.1)

Dierexperimenten wijzen niet in de richting van directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit bij humane therapeutische dosissen (zie rubriek 5.3).

Voluven mag alleen in de zwangerschap gebruikt worden als de potentiële voordelen het mogelijke gevaar voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of hydroxyethylzetmeel bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.. De excretie van hydroxyethylzetmeel in melk is niet onderzocht bij dieren. De uitscheiding van hydroxyethylzetmeel in melk is niet in dieren onderzocht. Een beslissing over het voortzetten/stopzetten van de borstvoeding of over het voortzetten/stopzetten van de behandeling met Voluven moet genomen worden, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Voluven voor de vrouw.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen worden onverdeeld in: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ to $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ to

<1/100), zelden ($\geq 1/10.000$ to $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed en lymfestelsel aandoeningen

Zelden (bij hoge dosis): bij de toediening van hydroxyethylzetmeel kunnen stollingsstoornissen optreden afhankelijk van de dosering.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: Geneesmiddelen die hydroxyethylzetmeel bevatten kunnen leiden tot anafylactische/anafylactoïde reacties (overgevoeligheid, milde griepachtige symptomen, bradycardie, tachycardie, bronchospasmen, niet-cardiaal pulmonair oedeem). In het geval een overgevoelighedsreactie optreedt, dient de infusie onmiddellijk gestopt te worden en moeten de juiste medisch noodzakelijke behandelingen gestart worden.

Huid en onderhuidaandoeningen:

Vaak (dosisafhankelijk): langdurige toediening van hoge doseringen hydroxyethylzetmeel kan puritus (jeuk) veroorzaken. Dit is een bekende bijwerking van hydroxyethylzetmelen.

Onderzoeken:

Vaak (dosisafhankelijk): De concentratie van serum amylase kan stijgen tijdens de toediening van hydroxyethylzetmeel en kan interfereren met de diagnose van pancreatitis. Het verhoogd amylase is het gevolg van de vorming van een enzym-substraat complex van amylase en hydroxyethylzetmeel dat langzaam uitgescheiden wordt en mag niet beschouwd worden als een aanwijzing voor de diagnose van pancreatitis. *Vaak (dosisafhankelijk)*: Bij hoge doseringen kunnen de verdunnende effecten resulteren in een overeenkomstige verdunning van bloedbestanddelen zoals stollingsfactoren en andere plasma-eiwitten en een verlaging van de hematocrietwaarde.

Lever en galaandoeningen

frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Leverschade

Nier- en urinewegaandoeningen

frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Nierschade

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Zoals met alle plasmavervangers, kan een overdosering leiden tot overbelasting van het circulatoire systeem (bijvoorbeeld pulmonair oedeem). In dit geval moet het infuus meteen gestopt worden en moet, indien nodig, een diureticum worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Plasmavervangers en plasma proteïne fracties

ATC code : B05A A07

Voluven is een synthetische colloïde voor volume vervanging waarvan het effect op de intravasculaire volume-expansie en op de hemodilutie afhangt van de molaire substitutie door hydroxyethylgroepen (0,4), het gemiddelde molecuulgewicht (130.000 Da), de concentratie (6 %) evenals de dosis en de infusiesnelheid. Het hydroxyethyl zetmeel (HES 130/0.4) gebruikt in Voluven is geproduceerd uit waxy-maïszetmeel en heeft een substitutie patroon (C_2/C_6 -ratio) van ongeveer 8-12.

Infusie van 500 ml Voluven in 30 minuten bij vrijwilligers leidt tot een plateau-achtige niet expansieve volumetoename van ongeveer 100% van het geïnfundeerde volume die ongeveer 4 tot 6 uur aanhoudt. Isovolemische uitwisseling van bloed met Voluven handhaaft het bloedvolume gedurende minstens 6 uur.

Behandeling van zwangere vrouwen die een keizersnede ondergaan

Er zijn beperkt klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van een enkelvoudige dosis Voluven bij zwangere vrouwen die een keizersnede ondergaan met spinale anesthesie. Het voorkomen van hypotensie was significant lager met Voluven in vergelijking met cristalloïde controle (36.6% vs 55.3%). In het algemeen toonde effectiviteitsonderzoek significante voordelen aan voor Voluven in de preventie van hypotensie en in het optreden van ernstige hypotensie in vergelijking met cristalloïde controle.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van hydroxyethylzetmeel is complex en hangt af van het molecuulgewicht en vooral van de molaire substitutiegraad. Na intraveneuze toediening worden moleculen die kleiner zijn dan de drempel voor renale uitscheiding (60.000-70.000 Da) snel met de urine uitgescheiden. Grotere moleculen worden door plasma alpha-amylase gemetaboliseerd voordat de afbraakproducten renaal geklaard worden.

Het gemiddelde in vivo molecuulgewicht van Voluven in het plasma is 70.000-80.000 Da meteen na infusie. Dit blijft boven de drempel voor renale uitscheiding gedurende de hele therapeutische periode.

Het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 5,9 liter. Na 30 minuten infusie bedraagt de plasmaconcentratie van Voluven nog 75% van de maximale concentratie. Na 6 uur is de plasmaconcentratie gedaald tot 14%. Na een éénmalige dosis van 500 ml hydroxyethylzetmeel keert de plasmaconcentratie na 24 uur bijna tot de uitgangswaarde terug.

De plasmaklaring bedraagt 31,4 ml/min als 500 ml Voluven wordt toegediend met een AUC van 14,3 mg/ml h, hetgeen duidt op een niet-lineaire farmacokinetiek. De plasmahalfwaardetijd bedraagt voor een éénmalige toediening van 500 ml: $t_{1/2\alpha} = 1,4$ uur en $t_{1/2\beta} = 12,1$ uur.

Dezelfde dosis (500 ml) toegediend aan patiënten met een milde tot ernstige, stabiele nierinsufficiëntie, laat een toename van de AUC met een factor 1,7 zien (95% betrouwbaarheidsinterval 1,44 en 2,07) bij patiënten met een CLCr van minder dan 50 ml/min vergeleken met patiënten met een CLCr van > 50 ml/min. De terminale halfwaardetijd en de piekconcentratie van hydroxyethylzetmeel worden niet beïnvloed door een nierinsufficiëntie. Bij een CLCr van ≥ 30 ml/min bedraagt de hoeveelheid geneesmiddel die in de urine wordt teruggevonden 59%. Bij een CLCr van 15 tot en met 30 ml/min bedraagt dit percentage 51%.

Er treedt geen significante accumulatie op in het plasma, zelfs niet na dagelijkse toediening van 500 ml 10% oplossing van hydroxyethylzetmeel (130/0,4) gedurende 10 dagen bij vrijwilligers. In een experimenteel model bij ratten waarbij herhaalde doses van 0,7 gram Voluven per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 18 dagen gegeven werden was er 52 dagen na de laatste toediening sprake van een weefselaccumulatie van 0,6% van de totale toegediende dosis.

In een verdere farmacokinetische studie, kregen 8 stabiele patiënten met eindstadium nierziekte (ESRD) die hemodialyse nodig hadden, een enkele dosis van 250ml (15g) HES 130/0.4 (6%)

3.6g (24%) van de HES dosis was geëlimineerd tijdens een 2 uur durende hemodialyse sessie (500 ml dialysaat per minuut, filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Duitsland). Na 24 uur was de gemiddelde HES concentratie 0.7 mg/ml. Na 96 uur was de gemiddelde plasmaconcentratie aan HES 0.25 mg/ml. HES 130/0.4 (6%) is gecontra-indiceerd bij patiënten die een dialyse behandeling ondergaan (zie rubriek 4.3)

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Subchronische toxiciteit

De intraveneuze toediening van 9 g per kg lichaamsgewicht per dag van het hydroxyethylzetmeel zoals Voluven die bevat aan ratten en honden gedurende 3 maanden liet geen verschijnselen van toxiciteit zien, behalve toxiciteit veroorzaakt door een verhoogde belasting van lever en nier, opname en metabolisme van hydroxyethylzetmeel in het reticulo endotheliale systeem, het leverparenchym en andere weefsels. Deze toxiciteit hangt samen met de niet-fysiologische omstandigheden van de dieren tijdens de testperiode.

De laagste toxische dosis is hoger dan 9 g per kg lichaamsgewicht per dag van het hydroxyethylzetmeel zoals Voluven die bevat. Dit is minstens 5 maal groter dan de maximale therapeutische dosis bij de mens.

Reproductie toxiciteit

Voluven 6% heeft geen teratogene eigenschappen bij ratten en konijnen.

Embryo letale effecten zijn gezien bij konijnen bij een dosering van 5 g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) per kg lichaamsgewicht per dag. Bij ratten leidt een bolusinjectie van 5 g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) per kg lichaamsgewicht per dag tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode tot een verminderd lichaamsgewicht van de nakomelingen en tot een vertraagde ontwikkeling. Embryofoetotoxiciteit bij ratten en konijnen werd echter alleen waargenomen bij toxische dosisniveaus welke 2,8 keer groter waren dan de maximale humane therapeutische dosering. Teken van vloeistof overbelasting zijn waargenomen bij de moeders.

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten is alleen bij de hoogste dosis, een maternale toxiciteit van 5 g HES 130/0,4 per kg lichaamsgewicht, gegeven als bolus, een lichte afname van het aantal corpora lutea en implantatiesites en bijgevolg ook voor het gemiddeld aantal foetussen waargenomen. Deze dosis is 2,8 maal hoger dan de maximale humane therapeutische dosis

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Het mengen met andere geneesmiddelen dient vermeden te worden. Als een mengsel met andere geneesmiddelen in uitzonderlijke gevallen nodig is, moet er gelet worden op de compatibiliteit (troebelvorming of neerslag), hygiëne bij injectie en een goede menging.

6.3. Houdbaarheid

a/ Houdbaarheid van het product in de handelsverpakking

Glazen fles:	5 jaar
Freeflex infusiezak:	3 jaar
KabiPac	3 jaar
PVC infusiezak:	2 jaar

b/ Houdbaarheid van het product na eerste opening van de verpakking

Het product moet meteen na opening gebruikt worden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen type II flessen met een halobutyl rubberstop en een aluminium dop.
1, 10 x 250 ml; 1, 10 x 500 ml

Polyolefine infusiezak (Freeflex)	
Met omzak	1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 ml 1, 5, 10, 15, 20 x 500 ml

Polyethyleen fles (KabiPac)	1, 10, 20, 30 x 250 ml 1, 10 20 x 500 ml
-----------------------------	---

PVC infusiezak	1, 5, 25 x 250 ml 1, 5, 15 x 500 ml
----------------	--

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

Voor éénmalig gebruik.

Direct gebruiken na opening van de fles of infusiezak.

Gebruik Voluven niet na de vervaldatum. Gooi niet gebruikte oplossingen weg.

Gebruik alleen heldere, partikelvrije oplossingen en niet beschadigde verpakkingen.

Verwijder de omzak van de polyolefine infusiezak (freeflex) en de PVC-infusiezak voor gebruik

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland B.V.

Amersfoortseweg 10E

3712 BC Huis ter Heide

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 25169

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2000

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 26 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 30 november 2018