

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

HETASORB 6%

Раствор за инфузија, 60 g/L+9 g/L
hydroxyethyl starch / sodium chloride

▼ Овој лек е под додатно следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Здравствените работници треба да го пријават секое сомневање на несакани реакции на овој лек. За начинот на пријавување на несакани реакции видете го делот 4.8

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

HETASORB® 6%, 60 g/L+9 g/L, раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1000 ml раствор содржат:

- Poly (O-2-hydroxyethyl) starch (моларна супституција 0.45-0.55) (просечна молекулска маса 200000 Da)	60.00 g
- Наттриум хлорид	9.00 g
Na ⁺	154 mmol
Cl ⁻	154 mmol
pH	5.0 – 7.0
Теоретска осмоларност	309 mOsm/l

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инфузија
Бистар, безбоен, воден раствор

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Терапија на хиповолемија поради акутно крварење во случај кога примената на раствор на кристалоиди не е доволна (Видете дел 4.2, 4.3 и 4.4)



4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Употребата на хидроксиетилскроб (HES) треба да биде ограничена на иницијалната фаза на надокнада на волуменот, максимално во тек на 24 часа.

Првите 10-20 ml од Hetasorb 6% растворот за инфузија треба да се инфундираат споро и со внимателно следење на болниот поради можниот ризик од појава на анафилактички реакции.

При употреба на Hetasorb 6% растворот за инфузија треба да се има во предвид ризикот од циркулаторно преоптоварување поради пребрзо давање на инфузијата или употреба на голема доза.

При дозирањето мора да се има во предвид дека интраваскуларното зголемување на плазматскиот волумен е поголемо од количината на дадениот рствор.

Максимален инфузионен проток

Зависно од моменталната состојба на кардиоваскуларниот систем, максималниот инфузионен проток изнесува 20 ml/kg/телесна маса/час.

Максимална дневна доза

Максималната дневна доза на Hetasorb 6% растворот за инфузија изнесува 30 ml/kg телесна маса/час. Обично се препорачува 500-1000 ml/ден раствор за инфузија

Треба да се применува најмалата ефективна доза. Во текот на лекувањето неопходен е континуиран хемодинамски мониторинг како би можело примената на инфузијата да се прекине веднаш по постигнувањето на хемодинамски ефект. Не смее да се надмине максималната препорачана дневна доза.

Деца и адолесценти

Податоците за употребата на раствор на хидроксиетилскроб кај деца се ограничени. Употребата на овие препарати не се препорачува кај педијатриската популација (Видете дел 4.3).

Напомена:

На почетокот на терапијата неопходно е постојано следење на серумкиот креатинин. Кај грнаични вредности на креатинин (106-177 $\mu\text{mol/l}$, компензирана ренална инсуфициенција), се советува претпазливост како и редовно следење на балансот на течности и бубрежната функција (ретенција на течности).

Начин на употреба

Раствор за интравенска употреба.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на активните супстанции или било која друга состојка на лекот;



- Сепса;
- Изгореници;
- Бубрежна инсуфициенција и бубрежна дијализа;
- Интракранијална или церебрална хеморагија;
- Критично болни пациенти (обично оние кои се лекуваат во единици на интензивна нега);
- Хиперхидрација;
- Едем на белите дробови;
- Дехидратација;
- Хипернатремија или тешка хиперхлоремија;
- Тешко оштетување на функцијата на црниот дроб;
- Конгестивна срцева инсуфициенција;
- Тешка коагулопатија;
- Пациенти после трансплантација;
- Хиперволемија;
- Хипокалиемија;
- Бременост (1. триместар); во понатамошниот тек од бременоста препаратот може да се употреби само во витални индикации);
- Кај недотаток на фибриноген, препаратот може да се употреби само во итни состојби, кога е пациентот витално загрозен, додека соодветна количина на крв не биде спремна за надокнада;

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТпазливост и ПРедупредување

Поради ризикот од појава на алергиски (анафилактоидни) реакции, потребно е континуирано да се следи пациентот и инфузијата да се дава со мала брзина (видете дел 4.8).

Операции и трауми

Не постојат доволно податоци за долготрајната безбедност на препаратите на хидроксиетилскроб кај пациентите кои се подложени на хируршки зафат и кај пациентите после траума. Очекуваната корист од лекувањето треба внимателно да се процени во однос на неизвесноста од долготрајната безбедност.

Индикацијата за надокнада на волумен со хидроксиетилскроб (HES) треба внимателно да се разгледа. Треба да се спроведува хемодинамски мониторинг поради контрола на дозата и волуменот (видете дел 4.2).

Треба да се избегнува предозирање или примена на инфузија со голема брзина поради оптеретување со волуменот. Дозата треба внимателно да се прилагоди, а посебно кај пациентите со белодробни или кардиоваскуларни заболувања. Неопходно е постојано следење на вредностите на електролити во серумот и балансот на течности како и состојбата на бубрежната функција.

Препаратите на хидроксиетилскроб се контраиндигирани кај пациенти со оштетена бубрежна функција или кај пациенти на дијализа (видете дел 4.3). Примената на хидроксиетилскроб треба да се прекине доколку се појави прв знак на оштетување на бубрежната функција. Пријавена е зголемена потреба за дијализа во период до 90 дена по примената на раствор на хидроксиетилскроб. Следењето на бубрежната функција е неопходно најмалку



во тек на 90 дена по примената на раствор на хидроксиетилскроб.

Посебна претпазливост е потребна кога се лекуваат пациенти со оштетена функција на црниот дроб или пациенти со нарушена коагулација на крвта.

Тешката хемодилуција како последица на големи дози на раствор на хидроксиетилскроб треба да се избегнува во лекувањето на пациенти со хиповолемија.

Во случај на повторена примена, потребно е внимателно да се следат параметрите на коагулација на крвта. Доколку се појават први знаци на коагулопатија треба да се прекине примената на инфузијата на раствор на HES.

Не се препорачува употреба на HES препарати кај пациенти кои треба да бидат подложени на операција на отворено срце (поставување на кардиопулмонален байпас), поради ризикот од изразито крварење.

Нарушената бубрежна може да ја влоши веќе постоечката инсуфициенција на црниот дроб (со портална хипертензија) и да доведе до механичка опструкција на жолчните канали.

Поради хемодилуцијата неопходно е постојано следење на вредностите на хематокритот и хемоглобинот.

Примената на хидроксиетилскроб може да доведе до зголемување на нивото на алфа амилаза во серумот, што е значајно при поставувањето на дијагнозата на панкреатитис. Зголемената активност на алфа амилазата е последица на настанувањето на ензим-супстрат на комплексот помеѓу амилазата и хидроксиетилскроб, што доведува до негова спора елиминација преку бубрезите. Поради тоа, одредувањето на амилазата нема дијагностичка вредност во процената на функцијата на панкреасот.

Примената на препаратот Hetasorb 6% може да биде причина за позитивен резултат при допинг контролата.

Деца: Податоците за употреба на раствор на хидроксиетилскроб кај деца се ограничени. Употребата на овие препарати не се препорачува кај педијатриската популација (видете дел 4.2).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Истовремената употреба на хепарин со перорални антикоагулантни лекови може да доведе до продолжено време на коагулација.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДООЕЊЕ

Нема достапни клинички податоци за употребата на Hetasorb 6% растворот за инфузија кај бремени жени.

Во студиите за испитување на репродуктивната токсичност кај животни не се регистрирани релевантни нарушувања на гравидитетот, ембрионалниот



развој, породувањето и постпарталниот развој. Не е забележано тератогено дејство на хидроксиетилскроб.

Netasorb 6% растворот за инфузија може да се користи во текот на бременоста само доколку потенцијалната корист за мајката е поголема од потенцијалниот ризик по плодот (видете дел 4.3).

До сега нема достапни податоци во однос на употребата на лекот кај жени кои дојат.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Не е применливо.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Класификацијата на несакните дејства на хидроксиетилскроб е извршена според следните критериуми: многу чести ($>1/10$), чести ($>1/100$ и $<1/10$), помалку чести ($>1/1000$ и $<1/100$), ретки ($>1/10000$ и $<1/1000$), многу ретки ($<1/10000$) и со непозната фреквенција на јавување (не може да се утврди од достапните податоци).

Како последица на разблажувањето, при употреба на хидроксиетилскроб *често* ($>1/100$ и $<1/10$) доаѓа до дозно зависно намалување на вредностите на хематокритот и плазматските протеини. Можно е привремено продолжување на времето на коагулација и крварење. Хидроксиетилскроб не влијае на функцијата на тромбоцитите и не доведува до клинички значајно крварење. Долготрајната употреба на хидроксиетилскроб во средни и големи дози *често* предизвикува јадеж чести ($>1/100$ и $<1/10$) кој тешко се лекува. Јадежот може да се јави неколку недели по последната инфузија и може да трае со месеци, што може да биде многу непријатно за пациентот.

Инфузијата на хидроксиетилскроб *често* ($>1/100$ и $<1/10$) доведува до зголемување на концентрацијата на алфа амилазата во серумот. Овие зголемени вредности се јавуваат поради формирање на ензим-супстрат комплекс амилаза-хидроксиетилскроб и успорена реналана елиминација на комплексот. Поради тоа, вредностите на амилазата немаат дијагностичка вредност кај панкреатитис. Вредностите на алфа амилазата се нормализираат 3-5 дена после примената на инфузијата.

Помалку *често* ($>1/1000$ и $<1/100$) се јавува болка во пределот на бубрезите (болка во грбот). Во тој случај, треба да се прекине инфузијата, да му се дадат на пациентот доволно течности и континуирано да се следат вредностите на креатинин во серум.

Препаратите кои содржат хидроксиетилскроб *ретко* ($>1/10000$ и $<1/1000$) доведуваат до анафилактоидни/анафилактички реакции од различен степне на тежна. Клиничката слика може да варира од благи субјективни тегоби, кожни промени, преку нарушена циркулација, шок и бронхоспазам до респираторен и срцев арест. Во случај на појава на алергиски реакции, треба веднаш да се прекине со давањето на инфузијата и да се воведат соодветни ургентни тераписки мерки (табела 1).

Терапијата на анафилактоидните реакции зависи од клиничката слика и се



спроведува према соодветни препораки за терапија на шок.

Поради можната појава на анафилактички реакции, потребен е строг надзор на пациентите кои ќе добијат Hetasorb 6% раствор за инфузија.

Во состојба на дехидратација со последователна олигурија, намалаување на гломеруларниот филтрат и тубуларна реапсорбција, примената на HES инфузија може да доведе до анурија. Поради тоа, прд примената на Hetasorb 6% растворот за инфузија треба да се дадат соодветни осмотски раствори на глюкоза или хипотонични раствори на електролити, за да се обезбеди адекватна рехидратација и диуреза. Во текот на инфузијата на хидроксиетилскроб треба да се следи диурезата.

Несакани дејства чија фреквенција на јавување не е позната (не може да се процени на основа на достапните податоци): оштетување на функцијата на црниот дроб и оштетување на функцијата на бубрезите.

Табела 1. Терапија на анафилactoидни/анафилактички реакции

Тежина	Манифестација	Клинички симптоми	Тераписки мерки и медикаментозна терапија			
Ia	Локално ограничена кожна реакција	Локален еритем	Да се прекине инфузијата и			
Ib	Блага системска реакција	Парестезии, главоболка, ненадејно црвенило на лицето и вратот (flush), уртикарија, едем едм на слузницата				
II	Кардио-вакуларни и или	Тахикардија, хипотензија	Примена на кислород	Инфузија на кристалоидни раствори	Катехоламини	-евент. H1/H2 антихистаминици -Адреналин, пр. адреналин инхал. или 0.5-1.0 ml адреналин 1:10.000 споро i.v. -евнт. кортико-стероиди i.v., -евент. H1/H2 антихистаминици
	Белодробни и или	Диспнеа, кашлица				
	Гастро-интестинални реакции	Мачнина, повраќање				
III	Алармантни алергиски реакции	Тешка хипотензија, шок	Ендотрахеална интубација	Инфузија на колоидни раствори (хуман албумин)	Дозирање и начин на употреба: видете десна колона	-Катехоламина, пр. 1 ml адреналин 1:10.000 споро i.v. се повторува по потреба до максимална доза од 10ml -Кај бронхоспазам: теосфин i.v. -евент. кортико-стероиди i.v. -евент. H1/H2 антихистаминици
		Тешка диспнеа, бронхоспазам				



IV	Реакции опасни по живот	Респираторен и срцев арест				Кар-дио-пул-мон-ална реани-мација	-Општи мерки на реанимација -Катехоламини: пр. 10 ml адреналин 1:10.000 i.v., по потреба да се повтори -Да се разгледа: -норадреналин, допамин, добутамин -Натриум-бикарбонат
----	-------------------------	----------------------------	--	--	--	-----------------------------------	---

Пријава на сомнеж од несакано дејство

После добиено одобрение за ставање на лекот во промет, важно е да се пријават сите сомненија за несаки дејства. Со тоа се обезбедува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот. Од здравствентие работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку на националниот систем на фармаковигиланца.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

При предозирање постои опасност од:

- Акутно преоптоварување со волумен
- Коагулациони нарушувања
- Хипернатремија и
- Хиперхлоремија.

Зголемеиот циркулаторен крвен волумен (хиперволемија) е најголемиот ризик кој може да се јави при акутно предозирање. Во таков случај треба веднаш да се прекине инфузијата и ако е потребно да се дадат диуретици.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотераветска група: средства за замена на крв и перфузии раствори.

АТС код: B05AA07

НЕТАСОРВ 6% е колоиден плазматски експандер кој содржи хидроксиетилскроб (HES) во изотоничен раствор на сол (0.9% натриум хлорид). Просечната молекулска маса на колидот е 200 000 Da, а степенот на супституција 0.45-0.55, што значи дека HES во просек содржи приближно 5 хидроксиетил група 10 глюкозни единици.

НЕТАСОРВ 6% е изо-онкотски раствор, што значи дека зголемувањето на волуменот на плазмата е приближно 100% во однос на волуменот на инфузијата.

Траењето на ефектот на волуменот на плазмата примарно зависи од нивото на молекуларна супституција, а помалку од просечната молекулска маса.



Интраваскуларната хидролиза на полимерите на хидроксиетилскроб континуирано ослободува помали молекули, кои се онкотски активни, пред да се елиминираат преку бубрезите.

Инфузијата на Hetasorb 6% кај пациентите ги подобрува реолошките карактеристики на крвта: го намалува хематокритот, вискозитетот на плазмата, ја намалува агрегацијата на тромбоцитите и ја спречува агрегацијата на еритроцитите и на тој начин ја подобрува микроциркулацијата.

После инфузија на Hetasorb 6% кај пациенти со хиповолемија, ефектот на зголемен волумен на крв главно се одржува во тек на 3 до 6 часа.

Не постои доволно искуство од примена на HETASORB 6% растворот за инфузија кај пациенти на дијализа.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Хидроксиетилскроб е мешавина од неколку различни супстанции со различен степен на суспституција и молекулска маса. Елиминацијата зависи од молекулската маса и степенот на суспституција. Молекулите кои се помали од бубрежниот праг (60000-70000 Da) се елиминираат со гломеруларна филтрација. Поголемите молекули се разградуваат со алфа-амилаза, а потоа се елиминираат преку бубрезите. Брзината на разградба се намалува со зголемување на степенот на суспституција. Почетното полувреме на елиминација од серумот е приближно 6 часа. Приближно 50% од дадената доза се излачува со урината во тек на 24 часа.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ

Како и сите други колоидни растори, HES привремено се депонира во клетките на ретикулоендотелниот систем (RES) без иреверзибилни или токсични ефекти на црниот дроб, белите дробови, слезенката и лимфните јазли. Не се регистрирани неговитератогени ефекти на HES.

Репродуктивна токсичност

Хидроксиетилскроб не манифестира тератогени дејства кај стаорци и зајаци. Ембриолетални ефекти се регистрирани кај зајаци кои примале доза од 50 ml/kg/ден. По администрација на иста доза во облик на болус инјекција на хидроксиетилскроб кај гравидни женки стаорци и стаорци во фаза на лактација, кај новороденчињата е регистриран губиток во телесна маса, застој во растот. Кај женките биле присутни знаци за циркулаторно преоптоварување. Директни студии за репродуктивна токсичност кај животни не се спроведени. Покажано е дека хидроксиетилскроб не ја поминува во значајна мера плацентарната бариера.



6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Вода за инјекции.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Во отсуство на студии на инкомпатибилност, овој препарат не смее да се меша со други лекови.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Пет (5) години од датумот на производство.
Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Производот не бара посебни услови на чување.
Да не се замрзнува!!!
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.4 ПАКУВАЊЕ

Шише од безбојно стакло Тип II, затворено со црвен затворац од бромобутил гума тип I и флип капаче. Флип капачето ја сочинуваат алуминиумска капа премачкана со безбоен лак и пластична безбојна капа.
Шишето содржи 500 ml раствор за инфузија.

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Да се користи веднаш после првото отварање, а неискористената количина од растворот да се уништи. Да се користи само бистар, безбоен раствор од неоштетено шише.

Целокупната неупотребена количина од лекот или отпаден материјал по неговата употреба треба да се одстрани во склад со важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Производител

НЕМОФАРМ А.Д., ул. „Београдски пут“ б.б., Вршац, Р.Србија

Место на производство

НЕМОМОНТ д.о.о., ул. „Илије Пламенца“ б.б., Подгорица, Р.Црна Гора

Носител на одобрението за ставање на лекот во промет
ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ
ул. „Јадранска Магистрала“ бр.31, Скопје, Р. Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА



ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јуни, 2016.

