

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕТРАСПАН 6 %

(TETRASPAN 6 %)

Склад:

діючі речовини: полі(О-2-гідроксіетил) крохмаль (ГЕК); натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; кислота L-малонова;

1000 мл розчину містять полі(О-2-гідроксіетил) крохмаль (ГЕК) (молярне заміщення: 0,42, середня молекулярна маса: 130 000 Да) 60,0 г; натрію хлориду 6,25 г; калію хлориду 0,3 г; кальцію хлориду дигідрату 0,37 г; магнію хлориду гексагідрату 0,2 г, натрію ацетату тригідрату 3,27 г; кислоти L-малонової 0,67 г;

концентрація електролітів:

натрій	140 ммоль/л
калій	4,0 ммоль/л
кальцій	2,5 ммоль/л
магній	1,0 ммоль/л
хлориди	118 ммоль/л
ацетати	24 ммоль/л
малати	5,0 ммоль/л

pH	5,6–6,4
теоретична осмолярність	296 мОсмоль/л
кислотний титр	< 2,0 ммоль/л

допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: світлий опалесцентний розчин практично без частинок.

Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Препарати гідроксіетильованого крохмалю.

Код АТХ В05А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тетраспан - це колоїдний замісник об'єму плазми, що містить гідроксіетилкрохмаль (ГЕК) у збалансованому розчині електролітів. Середня молекулярна маса ГЕК становить 130 000 Дальтон, а молярне заміщення - 0,42.

Тетраспан 6 % - це ізоонкотичний розчин, тобто збільшення внутрішньосудинного об'єму плазми еквівалентне введеному об'єму розчину.

Під час ізоволемічної інфузії ефект збільшення об'єму триває не менше 4-9 год. **Тривалість волемічного ефекту в першу чергу залежить від молярного заміщення, а меншою мірою - від середньої молекулярної маси. Внутрішньосудинний гідроліз полімерів гідроксіетилкрохмалю призводить до постійного вивільнення молекул меншого розміру, що і є онкотично активними до виведення нирками.**

Тетраспан 6 % може знижувати гематокрит та в'язкість плазми.

Тетраспан 6 % також має сприятливий вплив на мікроциркуляцію завдяки зміні характеристик крові.

Катіонна схема в кристалоїдному компоненті Тетраспану адаптована до фізіологічної концентрації електролітів у плазмі. Аніонна схема - це комбінація хлориду, ацетату і малату, метою створення якої є мінімізація ризику гіперхлоремії і ацидозу. Додавання ацетату і малату замість аніонів лактату дає змогу зменшити ризик лактоацидозу.

Фармакокінетика.

Характеристики електролітів, що містяться в Тетраспані, відповідають нормальним фізіологічним характеристикам.

Поглинання

Оскільки Тетраспан 6 % вводиться внутрішньовенно, його біодоступність становить 100 %.

Розподіл

Гідроксіетилкрохмаль являє собою суміш декількох різних молекул з різною молярною масою та ступенем заміщення. Як і всі колоїди, гідроксіетилкрохмаль також тимчасово зберігається в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ), але при цьому не має необоротного токсичного впливу на печінку, легені, селезінку та лімфатичні вузли. В межах гістологічного дослідження можна встановити невелику кількість збереженої активної речовини в шкірі ще впродовж кількох місяців після інфузії. Вважається, що такі явища збереження речовини є причиною свербіж.

Гідроксіетилкрохмаль не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Значущої концентрації гідроксіетилкрохмалю в пуповині виявлено не було, проте не можна виключати можливу передачу гідроксіетилкрохмалю від матері до плода.

Біотрансформація/виведення

Виведення залежить від ступеня заміщення та меншою мірою від молекулярної маси. Молекули, розмір яких менший за так званий нирковий поріг виведення, виводяться шляхом гломерулярної фільтрації. Молекули більшого розміру розпадаються під дією альфа-амілази, а потім виводяться нирками. Швидкість розпаду молекул знижується зі збільшенням ступеня заміщення молекул.

Після одноразової інфузії 1000 мл Тетраспану 6% плазмовий кліренс становить 19 мл/хв та AUC 58 мг × год × мл⁻¹. Кінцевий період напіввиведення з сироватки становить близько 4- 5 год.

Фармакокінетика у дітей

Фармакокінетичні дані лікування дітей недоступні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гіповолемії, спричиненої гострою втратою крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих або будь-яких допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад».

Сепсис.

Опіки.

Ниркова недостатність або ниркова замісна терапія.

Внутрішньочерепні або мозкові крововиливи.

Критичний стан пацієнта (як правило, такі пацієнти перебувають у реанімаційному відділенні).

Гіпергідратація.

Набряк легенів.

Дегідратація.

Гіперкаліємія.

Тяжка гіпернатріємія або тяжка гіперхлоремія.

Тяжкі порушення функції печінки.

Застійна серцева недостатність.

Тяжка коагулопатія.

Протипоказано пацієнтам з трансплантованими органами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміноглікозиди.

Одночасне застосування розчинів гідроксіетилкрохмалю з аміноглюкозидами може посилювати їх небажану побічну дію на нирки.

Лікарські засоби, що спричиняють затримку калію або натрію

Оскільки цей препарат вже містить електроліти, слід враховувати цей факт у разі одночасного застосування лікарських засобів, що можуть призвести до затримки калію або натрію.

Глікозиди наперстянки

Підвищений рівень кальцію збільшує ризик токсичної дії глікозидів наперстянки.

Особливості застосування.

У зв'язку з ризиком виникнення алергічних (анафілактичних/анафілактоїдних) реакцій необхідно здійснювати ретельне спостереження за пацієнтом, а інфузії слід вводити з низькою швидкістю (див. розділ «**Побічні реакції**»).

Слід ретельно зважувати доцільність призначення відновлення об'єму за рахунок гідроксіетилкрохмалю та проводити гемодинамічний моніторинг з метою контролю об'єму та дози (див. також розділ «**Спосіб застосування та дози**»).

Розчини гідроксіетилкрохмалю слід застосовувати у разі, коли застосування тільки кристалоїдів недостатньо.

Слід завжди уникати об'ємного перевантаження внаслідок передозування або надто швидкого вливання. Слід ретельно підбирати дозу, особливо для пацієнтів із захворюваннями легенів, серця і кровообігу.

Необхідно здійснювати ретельний нагляд за сироватковими електролітами, рідинним балансом та функцією нирок. Слід проводити заміну електролітів та рідини відповідно до індивідуальних потреб.

Застосування препаратів гідроксіетилкрохмалю протипоказано пацієнтам з нирковою недостатністю та пацієнтам, яким проводять ниркову замісну терапію (див.

розділ «Протипоказання»). **Необхідно припинити введення гідроксіетилкрохмалю при перших ознаках ураження нирок. Повідомлялось про підвищену потребу у замісній нирковій терапії впродовж 90 днів після застосування гідроксіетилкрохмалю. Рекомендовано проводити моніторинг ниркової функції не менше 90 днів.**

Слід застосовувати препарат з особливою обережністю при лікуванні пацієнтів з порушенням функції печінки або розладами згортання крові.

Також **необхідно уникати тяжкої гемодилуції, спричиненої великими дозами розчинів** гідроксіетилкрохмалю, під час лікування пацієнтів з гіповолемією.

У разі повторного застосування слід ретельно стежити за параметрами коагуляції крові. Потрібно **припинити** застосування гідроксіетилкрохмалю при перших ознаках коагулопатії.

Для пацієнтів, яким проводять відкриту операцію на серці (серцево-легеневе шунтування), не рекомендовано застосування гідроксіетилкрохмалю у зв'язку з ризиком надмірної кровотечі.

Слід забезпечити достатній прийом рідини.

Пацієнти літнього віку

Під час лікування слід ретельно наглядати за літніми пацієнтами, які більш схильні до серцевої недостатності та порушень ниркової функції, та ретельно підбирати дозу, щоб уникнути ускладнень з боку кровообігу та ниркової функції, викликаних гіперволемією.

Хірургія та травми

На даний час відсутні надійні дані щодо безпеки довгострокового застосування у пацієнтів після хірургічних втручань та пацієнтам з травмами. Перед призначенням **гідроксіетилкрохмалю** таким хворим необхідно ретельно зважити очікувану користь та невизначеність щодо довгострокової безпеки, а також розглянути можливість альтернативного лікування.

Діти

Дані щодо дітей обмежені, тому рекомендовано не застосовувати препарати гідроксіетилкрохмалю цій популяції пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» і «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Вплив на лабораторні аналізи

Після введення розчинів з гідроксіетилкрохмалем рівень альфа-амілази може тимчасово зростати. Не слід інтерпретувати це як ознаку порушення функції підшлункової залози (див. розділ «**Побічні реакції**»).

Введення слід починати негайно після приєднання контейнера до інфузійної системи.

Виключно для одноразового застосування.

Використати одразу після відкриття первинної упаковки. **Невикористаний розчин** слід утилізувати.

Застосовувати, лише якщо розчин прозорий, безбарвний, а упаковка не ушкоджена.

Не приєднуйте повторно частково використані контейнери.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування гідроксіетилкрохмалю вагітним жінкам відсутні або недостатні. Під час досліджень репродуктивної токсичності на тваринах зі схожими препаратами спостерігалися піхвова кровотеча, ембріотоксична та тератогенна дія препарату після багаторазового лікування піддослідних тварин.

Анафілактичні/анафілактоїдні реакції у вагітних жінок, пов'язані з гідроксіетилкрохмалем, можуть чинити шкідливий вплив на плід.

Під час вагітності Тетраспан 6 % слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для жінки переважає можливий ризик для плода. Це застереження особливо стосується лікування Тетраспаном 6 % впродовж першого триместру.

Необхідно приділити особливу увагу запобіганню передозуванню, яке може викликати гіперволемію з подальшою патологічною гемодилуцією та гіпоксію плода.

Годування груддю

Невідомо, чи гідроксіетилкрохмаль потрапляє в грудне молоко. Слід бути обережним, призначаючи препарат жінкам, які годують груддю. Слід зважити можливість тимчасового припинення годування.

Репродуктивна функція

Дані відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Цей препарат не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Застосування гідроксіетилкрохмалю слід обмежувати до початкової фази поповнення об'єму циркулюючої крові з максимальною тривалістю 24 год.

Добова доза і швидкість інфузії залежать від ступеня втрати крові і кількості рідини, необхідної для підтримки або відновлення гемодинамічних параметрів.

Перші 10–20 мл необхідно вводити повільно, спостерігаючи за станом пацієнта, щоб помітити виникнення будь-якої алергічної (анафілактоїдної) реакції якомога раніше.

До введення ГЕК необхідно отримати підтвердження наявності гіповолемії, наприклад, оцінивши відповідь на інфузійну терапію.

Слід **спостерігати** за об'ємом **гідроксіетилкрохмалю та коригувати**, зважаючи на ступінь гемодилуції, **див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції».**

Дорослі

Максимальний добовий об'єм

Якщо пацієнт відповідає на інфузійну терапію, можна застосовувати до 30 мл Тетраспану 6 % на 1 кг маси тіла (МТ) (що відповідає 1,8 г **гідроксіетилкрохмалю на 1 кг маси тіла**). Це відповідає **2100 мл Тетраспану 6 % для пацієнтів з масою тіла 70 кг.**

Максимальна швидкість інфузії

Максимальна швидкість інфузії залежить від клінічної ситуації. Пацієнти у гострому шоківому стані можуть отримувати до 20 мл на **1 кг маси тіла за годину (відповідає 0,33 мл на 1 кг маси тіла за 1 хв.,** або 1,2 г гідроксіетилкрохмалю на **1 кг маси тіла** за годину).

У ситуаціях, що загрожують життю, можна швидко ввести 500 мл препарату під ручним тиском. **Див. також розділ «Спосіб застосування та дози».**

Слід застосовувати найменшу ефективну дозу. Лікування слід проводити, постійно контролюючи гемодинаміку, щоб можна було одразу припинити інфузію, як тільки буде досягнуто поставленої гемодинамічної мети. Заборонено перевищувати максимальну рекомендовану добову дозу.

Пацієнти літнього віку

Див. розділ «Особливості застосування».

Діти

Дані щодо застосування гідроксіетилкрохмалю дітям обмежені, тому призначення препарату цій групі пацієнтів не рекомендоване.

Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення.

У разі застосування швидкої інфузії під тиском з використанням контейнера з пластику з повітряним прошарком усередині необхідно звільнити контейнер та інфузійну систему від повітря до початку інфузії. Це дасть змогу уникнути ризику виникнення повітряної емболії, що у протилежному випадку може бути пов'язано з інфузією.

Передозування.

Симптоми.

Передозування Тетраспану 6 % призведе до непередбаченої гіперволемії та перевантаження кровообігу зі значним падінням гематокриту та концентрації білків у плазмі крові. Внаслідок цього можливе ураження функції серця та легенів (набряк легенів).

Лікування.

У разі передозування необхідно негайно припинити інфузію та зважити необхідність застосування діуретиків. Слід проводити симптоматичне лікування та моніторинг рівня електролітів.

Побічні реакції.

Найбільш розповсюджені побічні реакції, які спостерігалися, безпосередньо пов'язані з терапевтичною дією розчину крохмалю та введеним об'ємом, тобто дилуція крові внаслідок заповнення внутрішньосудинного простору, якщо одночасно не здійснюється введення компонентів крові. Також можливе виникнення дилуції фактора коагуляції.

Спостерігалися сильні анафілактичні/анафілактоїдні реакції, які можуть потребувати негайних дій (див. розділ «Анафілактичні/анафілактоїдні реакції» нижче).

Реакції гіперчутливості не залежать від дози.

Класи систем органів	Дуже часті (≥1/10)	Часті (≥1/100 до <1/10)	Нечасті (≥1/1 000 до <1/100)	Рідкі (≥1/10 000 до <1/1 000)	Частота невідома (неможливо зробити оцінку на основі наявних даних)
З боку крові та лімфатичної системи	Знижений гематокрит, більш низька концентрація білків плазми	Дилуція факторів коагуляції, подовження тривалості кровотечі та АПТЧ, більш низький рівень комплексу факторів зсідання крові FVIII/фактора фон Віллібранда vWF (1) (див. розділ «Особливості застосування»)			
З боку печінки та жовчовивідних шляхів					Ураження печінки
З боку імунної системи				Анафілактичні/анафілактоїдні реакції різного ступеня (див. «Анафілактичні/анафілактоїдні реакції» нижче)	

Класи систем органів	Дуже часті (3/10)	Часті (3/100 до <1/10)	Нечасті ($\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Рідкі ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000)	Частота невідома (неможливо зробити оцінку на основі наявних даних)
З боку нирок та сечовивідних шляхів					Ураження нирок
Загальні розлади та стан ділянки введення			Свербіж, який погано піддається будь-якому лікуванню (2)		
Дослідження	Підвищення рівня а-амілази в сироватці (3)				

(1) Ці явища спостерігаються після введення **відносно** великої кількості гідроксіетилкрохмалю та можуть впливати на коагуляцію крові. Див. розділ «Особливості застосування».

(2) **Такий** свербіж може з'явитися через декілька тижнів після закінчення інфузій крохмалю і **тривати** місяці. **Вірогідність цього небажаного ефекту** для Тетраспану 6 % і досліджена недостатньо.

(3) **Ця дія є наслідком формування амілазного** комплексу гідроксіетилкрохмалю у зв'язку з затримкою ниркового та позаниркового виведення. Цей факт не слід розглядати як ознаку розладу підшлункової залози.

Анафілактичні/анафілактоїдні реакції

Після введення гідроксіетилкрохмалю можливе виникнення анафілактичних/анафілактоїдних реакцій незалежно від введеної дози. Тому слід проводити ретельне спостереження **щодо** виникнення анафілактичних/анафілактоїдних **реакцій у всіх пацієнтів, які отримують інфузії крохмалю.** У разі появи анафілактичної/анафілактоїдної реакції слід негайно припинити інфузію та почати стандартне невідкладне лікування.

На основі тестів неможливо прогнозувати, у яких пацієнтів може очікуватися анафілактична/анафілактоїдна реакція або яким буде перебіг та ступінь вираження такої реакції. **Не** виявлено запобіжного впливу **профілактики кортикостероїдами**.

Термін придатності.

Невідкритий контейнер. Мішки Екобег: 2 роки. Контейнери Екофлак плюс: 3 роки.

Після першого відкриття контейнера. Препарат слід ввести негайно після приєднання контейнера до інфузійної системи. Вміст частково використаного контейнера не можна зберігати для подальшого застосування.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Через відсутність досліджень на сумісність цей препарат не можна змішувати з іншими препаратами.

Упаковка.

Поліетиленові контейнери по 500 мл, по 10 контейнерів у картонній коробці.

Поліпропіленові мішки по 250 мл або по 500 мл. Мішок упакований у зовнішній захисний мішок. По 20 мішків у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Б. Браун Медикал СА/В. Braun Medical SA.

Місцезнаходження виробників та адреси провадження їх діяльності.

Route de Sorge 9, 1023 Криссьє, Швейцарія/Route de Sorge 9, 1023 Crissier, Switzerland.