▼ 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.

Venofundin 60 mg/ml Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1000 ml Lösung enthalten:

Hydroxyethylstärke (HES)	60,0 g
(Molare Substitution:	0,42)
(Mittleres Molekulargewicht:	130.000 Da)
Natriumchlorid	9,0 g
Elektrolytkonzentrationen:	
Natrium	154 mmol/l
Chlorid	154 mmol/l

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung

Klare farblose wässrige Lösung

pH-Wert:	4,0–6,5
Theoretische Osmolarität:	309 mOsm/l
Azidität (Titration auf pH 7,4):	<1,0 mmol/l

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

Dosierung

Die Anwendung von Hydroxyethylstärke sollte auf die initiale Phase der hämodynamischen Stabilisierung und auf maximal 24 h begrenzt werden.

Die tägliche Dosis und die Infusionsgeschwindigkeit richten sich nach dem Blutverlust und der Flüssigkeitsmenge, die zur Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der hämodynamischen Parameter notwendig ist.

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.

Die durch den vorliegenden Hämodilutionsgrad bedingten Volumenbegrenzungen sind zu beachten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Erwachsene

Maximale Tagesdosis:

Die maximale Tagesdosis beträgt 30 ml/kg Körpergewicht (KG) (entsprechend 1,8 g Hydroxyethylstärke pro kg KG). Das entspricht 2100 ml Venofundin 60 mg/ml bei einem Patienten mit 70 kg KG.

Maximale Infusionsrate:

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit hängt von der jeweiligen klinischen Situation ab. Bei Patienten mit akutem Schock können bis zu 20 ml/kg KG/Stunde (entsprechend 0,33 ml/kg KG/min oder 1,2 g Hydroxyethylstärke/kg KG/Stunde) infundiert werden.

In lebensbedrohlichen Situationen können 500 ml schnell als manuelle Druckinfusion verabreicht werden. Siehe Abschnitt 4.2 „Art der Anwendung“.

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.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Hydroxyethylstärke bei Kindern vor. Daher wird eine Anwendung von Hydroxyethylstärke – Produkten in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Im Fall einer schnellen Druckinfusion mittels Kunststoffbeuteln mit Luftraum müssen Beutel und Infusionsbesteck vor Beginn der Infusion vollständig entlüftet werden, um eine mögliche infusionsbedingte Luftembolie zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandtei-

le
- Sepsis
- Verbrennungen
- Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie
- Intrakranielle oder zerebrale Blutung
- Kritisch kranke Patienten (in der Regel Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden müssen)
- Hyperhydration
- Lungenödem
- Dehydratation
- Schwere Hypernatriämie 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).
Die Indikation zum Volumenersatz mit Hydroxyethylstärke muss sorgfältig geprüft werden. Hämodynamisches Monitoring ist für die Volumen- und Dosis-Steuerung erforderlich.
Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.
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.
Elektrolyte und Flüssigkeiten sind gemäß den individuellen Bedürfnissen zu substituieren.
Hydroxyethylstärke -Produkte sind bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Der Einsatz von Hydroxyethylstärke sollte bei ersten Anzeichen einer Nierenschädigung beendet werden. Ein erhöhter Bedarf einer Nierenersatztherapie wurde bis zu 90 Tage nach Anwendung von Hydroxyethylstärke-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 Hydroxyethylstärke-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 Hydroxyethylstärke- Lösungen abgebrochen werden.
Bei Patienten, die sich einer Operation am offenen Herzen mit cardiopulmonalem Bypass unterziehen, wird die Verwendung von Hydroxyethylstärke-Lösungen aufgrund des Risikos starker Blutungen nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten, die häufiger unter Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen leiden, müssen während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Dosierung muss sorgfältig angepasst werden, um Herz-Kreislauf- oder Nierenkomplikationen infolge einer Hypervolämie zu vermeiden.

Chirurgie und Trauma:

Es liegen keine ausreichenden Langzeitdaten zur sicheren Anwendung von Hydroxyethylstärke 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.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Hydroxyethylstärke bei Kindern vor. Daher wird eine Anwendung von Hydroxyethylstärke -Produkten in dieser Patientengruppe nicht empfohlen. (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf Laborwerte

Nach Gabe von Hydroxyethylstärke -haltigen Lösungen können die Alpha-Amylase-Werte vorübergehend erhöht sein.
Dies sollte nicht als Zeichen einer Pankreaserkrankung gewertet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aminoglykoside

Die nierenschädigende Wirkung von Aminoglykosiden kann durch Kombination mit Hydroxyethylstärke-Infusionen verstärkt werden.

Arzneimittel, die eine Natriumretention bewirken

Bei der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die eine Natriumretention verursachen können, ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Hydroxyethylstärke während der Schwangerschaft liegen bislang keine oder nur begrenzte Daten vor. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität ähnlicher Produkte wurden nach wiederholter Therapie bei den Versuchstieren Vaginalblutungen, Embryotoxizität und Teratogenität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Anaphylaktische/Anaphylaktoide Reaktionen bei mit Hydroxyethylstärke behandelten Schwangeren können zu einer Schädigung des Fötus führen.

Venofundin 60 mg/ml sollte in der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko für den Fötus überwiegt. Dies gilt besonders, wenn eine Therapie mit Venofundin 60 mg/ml im ersten Trimenon erwogen wird.

Es ist besonders sorgfältig darauf zu achten, eine Überdosierung zu vermeiden, da dies zu Hypervolämie mit nachfolgender pathologischer Hämodilution und fötaler Hypoxie führen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Hydroxyethylstärke in die Muttermilch übergeht. Bei Verabreichung an stillende Mütter ist daher Vorsicht geboten. Eine vorübergehende Unterbrechung des Stillens kann in Erwägung gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Dieses Arzneimittel hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemeines

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (sehr häufig, ≥1/10) sind unmittelbar durch die therapeutische Wirkung und die verabreichten Volumina von Stärkelösungen bedingt, d. h. sie beruhen auf der Verdünnung des Blutes infolge der Auffüllung des intravasalen Volumens ohne gleichzeitige Zufuhr von Blutbestandteilen. Es kann auch zur Verdünnung der Gerinnungsfaktoren kommen. Berichtet wurde außerdem über schwerwiegende anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, die sofortiges Handeln erforderlich machen können (siehe auch Abschnitt „Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen“ weiter unten).

	Sehr häufig (≥1/10)	***Häufig (≥1/100 bis <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)***	***Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)***	***Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämatokritabnahme, Verminderung der Konzentration der Plasmaproteine	Verdünnung der Gerinnungsfaktoren, Verlängerung von Blutungszeit und aPTT, Abnahme des FVIII/vWF-Komplexes (1) (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenschädigung
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische /anaphylaktoide Reaktionen unterschiedlicher Schweregrade (siehe unten: Abschnitt „Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen“)	
Leber- und Galle-					Leberschädigung

nerkrankungen					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schlecht auf jede Therapie ansprechender Juckreiz (2)		
Untersuchungen	Anstieg der α-Amylase im Serum (3)				

(1) Diese Wirkungen treten nach Verabreichung relativ großer Volumina von Hydroxyethylstärke auf und können die Blutgerinnung beeinflussen. Siehe Abschnitt 4.4.
(2) Dieser Juckreiz kann noch mehrere Wochen nach Beendigung der Stärkeinfusionen auftreten und über Monate anhalten. Die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung wurde für Venofundin 60 mg/ml nicht ausreichend untersucht.
(3) Diese Wirkung resultiert aus der Bildung eines Komplexes aus Hydroxyethylstärke und Amylase, der renal und extrarenal verzögert eliminiert wird. Dies sollte nicht fälschlich als Anzeichen einer Pankreaserkrankung interpretiert werden.

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Nach Gabe von Hydroxyethylstärke kann es zu anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen unterschiedlicher Ausprägung kommen, die nicht dosisabhängig sind. Daher müssen alle Patienten, die Stärkeinfusionen erhalten, engmaschig auf anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen überwacht werden. Im Falle einer anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion muss die Infusion sofort abgebrochen und die übliche Akuttherapie eingeleitet werden.
Es ist durch kein Testverfahren voraussagbar, bei welchen Patienten wahrscheinlich eine anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion auftreten wird. Auch Verlauf und Schwere einer solchen Reaktion sind nicht vorhersehbar.
Die präventive Gabe von Corticosteroiden zeigte keine prophylaktische Wirkung.

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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:
Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Eine Überdosierung von Venofundin 60 mg/ml führt zu einer unbeabsichtigten Hypervolämie und zu einer Kreislaufüberlastung mit erheblicher Senkung des Hämatokrits und der Plasmaproteinkonzentration. Dies kann eine Einschränkung der Herz- und Lungenfunktion nach sich ziehen (Lungenödem).

Behandlung
Die Infusion muss sofort abgebrochen und die Gabe von Diuretika erwogen werden. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient symptomatisch behandelt und sein Elektrolythaushalt überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutersatzmittel und Plasmaproteine
ATC-Code: B05A A07

Wirkmechanismus
Venofundin 60 mg/ml ist ein kolloidales Volumenersatzmittel, das 6 % Hydroxyethylstärke in 0,9- prozentiger Natriumchloridlösung enthält. Das mittlere Molekulargewicht beträgt 130.000 Dalton, der molare Substitutionsgrad 0,42.
Sie ist isoonkotisch, d. h. die intravasale Plasmavolumenzunahme entspricht dem Volumen der infundierten Lösung.
Bei isovolämischer Gabe hält die volumenexpandierende Wirkung mindestens 4 – 9 Stunden an. Die Dauer des Volumeneffekts basiert hauptsächlich auf dem molaren Substitutionsgrad und in geringerem Umfang auf dem mittleren Molekulargewicht. Die intravasale Hydrolyse des Hydroxyethylstärke -Polymers führt zur kontinuierlichen Freisetzung kleinerer Moleküle, die ebenfalls onkotisch aktiv sind, bevor sie über die Nieren ausgeschieden werden.
Venofundin 60 mg/ml senkt den Hämatokrit und setzt die Viskosität des Plasmas herab.
Durch Veränderung der Fließeigenschaften des Blutes hat Venofundin 60 mg/ml auch eine vorteilhafte Wir-

kung auf die Mikrozirkulation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeines

Die Eigenschaften der in Venofundin 60 mg/ml enthaltenen Elektrolyte entsprechen der normalen Physiologie.

Resorption

Da Venofundin 60 mg/ml intravenös verabreicht wird, beträgt seine Bioverfügbarkeit 100 %.

Verteilung

Hydroxyethylstärke ist ein Gemisch aus mehreren verschiedenen Molekülen mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und Molekulargewicht. Wie alle Kolloide wird auch Hydroxyethylstärke vorübergehend gespeichert, insbesondere in den Zellen des mononukleär-phagozytären Systems (MPS), jedoch ohne irreversible toxische Wirkungen auf Leber, Lunge, Milz und Lymphknoten zu verursachen. Geringe Mengen des gespeicherten Wirkstoffs sind in der Haut noch mehrere Monate nach der Verabreichung histologisch nachweisbar. Derartige Speicherphänomene werden als mögliche Ursache für den Juckreiz betrachtet, der nach Langzeitanwendung hoher Dosen von Hydroxyethylstärke beobachtet wird.

Hydroxyethylstärke passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Im Blut der Nabelschnur wurden keine relevanten Konzentrationen von Hydroxyethylstärke nachgewiesen; die Möglichkeit einer Hydroxyethylstärke - Übertragung von der Mutter auf den Fötus erscheint daher ausgeschlossen.

Biotransformation/Elimination

Die Elimination hängt vom Substitutionsgrad und in geringerem Umfang vom Molekulargewicht ab. Moleküle, deren Größe unter der sogenannten Nierenschwelle liegt, werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Größere Moleküle werden zunächst durch das Enzym Alpha-Amylase
abgebaut, bevor sie über die Nieren ausgeschieden werden. Die Abbaurate der Moleküle nimmt mit zunehmendem Substitutionsgrad der Moleküle ab.

Nach einer Einzelinfusion von 1000 ml Venofundin 60 mg/ml beträgt die Plasma-Clearance
19 ml/min und die AUC 58 mg x h/ml. Die terminale Serumhalbwertszeit liegt bei ungefähr 4 – 5 Stunden.

Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen

Aus der Behandlung von Kindern und Jugendlichen resultierende pharmakokinetische Daten liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Venofundin 60 mg/ml wurden keine tierexperimentellen Toxikologiestudien durchgeführt. In publizierten tierexperimentellen Toxikologiestudien, in denen mittels ähnlicher Hydroxyethylstärke - Produkte wiederholt eine Hypervolämie herbeigeführt wurde, kam es zu Blutungen und ausgeprägter Histiozytose (Akkumulation schaumartiger Histiozyten/Makrophagen) in mehreren Organen, verbunden mit einer Gewichtserhöhung von Leber, Nieren und Milz. Über Fettinfiltration und Vakuolisierung der Organe sowie erhöhte Plasma-AST- und ALT-Werte wurde berichtet. Es wird angenommen, dass einige der beschriebenen Wirkungen durch Hämodilution, verstärkte Kreislaufbelastung und Aufnahme und Anreicherung von Stärke in Phagozyten verursacht wurden.

In Standardtests mit ähnlichen Hydroxyethylstärke -Produkten wurde keine genotoxische Wirkung nachgewiesen.

Studien zur Reproduktionstoxizität von Hydroxyethylstärke -Produkten ergaben nach wiederholter Verabreichung bei Versuchstieren Vaginalblutungen und Zeichen von Embryo-/Fetotoxizität sowie Teratogenität.

Diese Wirkungen sind möglicherweise auf die Hämodilution zurückzuführen, die eine fötale Hypoxie und Hypervolämie bewirkt.

Die Blutungen können teilweise auch eine unmittelbare Folge der Wirkungen von Hydroxyethylstärke auf die Blutgerinnung sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

Polyethylenflasche (Ecoflac plus):	3 Jahre
Kunststoffbeutel (Ecobag):	2 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses:

Das Arzneimittel muss sofort nach Anschluss des Behältnisses an das Infusionsbesteck verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Venofundin 60 mg/ml ist in den folgenden Behältnissen und Packungsgrößen erhältlich:

- Polyethylenflasche (Ecoflac plus)
  10 x 500 ml
- Beutel (Ecobag) aus dreischichtigem Kunststofflaminat (Polypropyleninnenschicht) mit Verschlüssen aus Butylgummi und Polypropylen-Außenbeutel, erhältlich in Packungsgrößen zu:
  20 x 250 ml
  20 x 500 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Sofort nach Anschluss des Behältnisses an das Infusionsbesteck mit der Verabreichung beginnen.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Nach dem Öffnen der Primärverpackung sofort anwenden. Nicht verwendeten Inhalt verwerfen.
Teilweise verbrauchte Behältnisse nicht wieder anlegen.
Nur anwenden, wenn die Lösung klar und farblos und die Verpackung nicht beschädigt ist.

7. Inhaber der Zulassung

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Deutschland

8. Zulassungsnummer

1–25677

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Dezember 2004 / 17. Dezember 2009.

10. Stand der Information

Jänner 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.