

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

до 11.14 № 873

Реєстраційне посвідчення

№ UA/9875/01/01

UA/9875/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препаратів

ТЕТРАСПАН 6 %
ТЕТРАСПАН 10 %
(TETRASPAN 6 %, TETRASPAN 10 %)

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) крохмалю (ГЕК) (молярне заміщення: 0,42, середня молекулярна маса: 130 000 Да) 60,0 г або 100,0 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
хлорид	118 ммоль/л
ацетат	24 ммоль/л
малат	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 і перфузійні розчини. Препарати гідроксіетильованого крохмалю.
Код АТХ В05А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тетраспан – це колоїдний замісник об'єму плазми, що містить 6% або 10% гідроксіетилкрохмалю (ГЕК) у збалансованому розчині електролітів. Середня молекулярна маса ГЕК становить 130 000 Дальтон, а молярне заміщення – 0,42.

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

Тетраспан 10 % – це гіперонкотичний розчин, тобто збільшення внутрішньосудинного об'єму плазми перевищує введений об'єм розчину.

Тривалість збільшення внутрішньосудинного об'єму плазми, у першу чергу, залежить від молярного заміщення і меншою мірою – від середньої молекулярної маси. Внутрішньовенний гідроліз полімерів ГЕК призводить до постійного вивільнення менших молекул, що, у свою чергу, є онкотично активними до моменту виведення нирками. Тетраспан може знижувати гематокрит і густину плазми. При ізоволемічному введенні ефект збільшення об'єму зберігається протягом щонайменше 6 годин.

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 лактацидозу.

Доступні обмежені клінічні дані щодо застосування низькомолекулярного і низькозаміщеного ГЕК (ГЕК 130/0,4) дітям. ГЕК 130/0,4, що вводився дітям віком до 2 років і від 2 до 6 років (n = 41) у середніх дозах 16 мл/кг з метою гемодинамічної стабілізації при несерцевих операціях, переносився безпечно. У ході другого дослідження 21 дитина (віком від 6 до 72 місяців) при операції на серці без ускладнень перенесла фіксовану дозу 10 мл/кг. Доступні клінічні дані щодо застосування збалансованого ГЕК 130/0,42/6:1 для периопераційного плазмозаміщення дітям, які знаходились на лікуванні у Європейських педіатричних центрах з 2006 по 2009 рік. Тетраспан вводили 475 дітям віком від народження до 12 років з метою гемодинамічної стабілізації. Середній об'єм інфузії становив $10,6 \pm 5,8$ (0,83-50) мг/кг маси тіла. Не відзначалось жодної серйозної побічної реакції, прямо пов'язаної з введенням ГЕК (анафілактичні реакції, розлади системи коагуляції, явища ниркової недостатності).

Фармакокінетика.

Гідроксіетилкрохмаль – це суміш кількох різних молекул з різними молекулярними масами і ступенем заміщення. Виведення залежить від молекулярної маси і ступеня заміщення. Молекули, менші за так званий поріг виведення, виводяться шляхом гломерулярної фільтрації. Більші молекули розкладаються альфа-амілазою і потім виводяться нирками. Швидкість розкладу зменшується зі збільшенням ступеня заміщення. Приблизно 50 % введеної дози виводиться із сечею протягом 24 годин. Після одноразової інфузії 1000 мл Тетраспану 6 % плазмовий кліренс становить 19 мл/хв, а AUC – 58 мг x год/мл. Кінцевий період напіввиведення із сироватки становить близько 12 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика та лікування гіповолемії і шоку. Тільки для лікування гіповолемії внаслідок гострої крововтрати, коли застосування кристалоїдних розчинів недостатньо.

Протипоказання.

Стан гіпергідратації, включаючи набряк легенів.

Внутрішньочерепний крововилив.

Гіперкаліємія.

Тяжка гіпернатріємія або тяжка гіперхлоремія.

Гіперчутливість до гідроксіетилкрохмалю або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Тяжкі порушення функції печінки.

Застійна серцева недостатність.

Сепсис, опіки, критичний стан (через ризик отримання пошкодження нирок і смерті).

Ниркова недостатність з олігурією і анурією або сироватковим креатиніном більш ніж 2 мг/мл (177 мкмоль/л), порушення функції нирок або ниркова замісна терапія.

Тяжка коагулопатія.

Особливі заходи безпеки.

Оскільки Тетраспан 10 % – це гіперонкотичний розчин, слід враховувати, що збільшення внутрішньосудинного об'єму плазми перевищує введений об'єм розчину (завдяки мобілізації зовнішньосудинної рідини), тому існує ризик гіперволемії.

Слід завжди уникати об'ємного перевантаження внаслідок передозування. Дозу слід завжди ретельно підбирати, особливо пацієнтам із серцевою недостатністю.

Особливої обережності слід дотримуватись щодо пацієнтів з нирковою недостатністю. Може бути потрібна корекція дозування.

Пацієнтам літнього віку з гіперволемією необхідно проводити ретельний моніторинг і коригувати дозу, щоб знизити ризик порушення функції нирок.

Слід постійно контролювати сироваткові рівні електролітів, рідинний баланс і функцію нирок. Необхідно забезпечити достатній прийом рідини.

Слід вводити достатній об'єм рідини, щоб компенсувати зовнішньосудинну нестачу рідини, яка є результатом проникнення рідини з інтерстиціального до внутрішньосудинного простору.

Пацієнти з тяжкою дегідратацією повинні спочатку отримати розчини електролітів внутрішньовенно.

Особливої обережності слід дотримуватись щодо пацієнтів з печінковою недостатністю або пацієнтів з розладами коагуляції крові, особливо з гемофілією або відомою/підозрюваною хворобою Вілебранда.

Через ризик алергічних (анафілактичних/анафілактоїдних) реакцій слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта і розпочинати інфузію з низькою швидкістю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дотепер взаємодії між Тетраспаном та іншими лікарськими засобами і нутрієнтами не відзначались.

Слід звернути увагу на одночасне введення лікарських засобів, що можуть спричинити затримку калію або натрію. Підвищення рівня кальцію може збільшити ризик токсичних ефектів глікозидів дигіталісу. У пацієнтів, які отримували гепарин, антикоагулянти, НПЗП та вальпроат натрію, може збільшитися час згортання крові.

Особливості застосування.

Для забезпечення правильного визначення групи крові забір крові слід здійснювати перед введенням Тетраспану.

Після введення розчинів ГЕК може виникнути тимчасове підвищення рівня альфа-амілази, яке не слід інтерпретувати як ознаку захворювання підшлункової залози.

Інфузію ГЕК, що проводиться для лікування гіповолемії, слід зупинити одразу після досягнення нормовоємії. Якщо пацієнт не має повторної гіповолемії, не слід застосовувати додаткові дози розчину.

Слід застосовувати ГЕК, лише якщо застосування кристалоїдів недостатньо для лікування гіповолемії. Після початкової стабілізації об'єму не можна застосовувати додаткові дози ГЕК, якщо пацієнт не має повторної гіповолемії і відповіді на інфузійну терапію. Лікар повинен застосовувати ГЕК лише після ретельної оцінки користі і ризику для пацієнта.

Перед застосуванням ГЕК показання «гіповолемія» необхідно підтвердити позитивною відповіддю пацієнта на інфузійну терапію (наприклад, за допомогою тесту з пасивно піднятими ногами або іншого типу рідинного навантаження). Після цього слід застосувати найнижчу можливу ефективну дозу.

Оскільки дані щодо довгострокової безпеки відсутні, ГЕК слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які перенесли хірургічні процедури, і пацієнтам з травмами. У цих випадках необхідно оцінити очікувану користь від лікування.

Не використовувати розчин більше ніж 24 години.

При перших ознаках ураження нирок введення розчину має бути припинено. Повідомлялось про підвищену потребу у замісній нирковій терапії впродовж 90 днів після застосування розчину ГЕК.

Після застосування ГЕК необхідно контролювати функцію нирок.

При перших ознаках коагулопатії введення розчину необхідно припинити. У разі повторного введення препарату потрібно проводити ретельний моніторинг параметрів згортання крові.

Препарат з обережністю застосовують пацієнтам із захворюваннями, при яких вимагається обмежене споживання натрію (включаючи серцеву недостатність, загальний набряк, артеріальну гіпертензію, еклампсію). У разі виникнення алергічних реакцій (у тому числі анафілактичних і анафілактоїдних), інфузію необхідно негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із компенсованою серцевою недостатністю, хронічними захворюваннями печінки, хворобою фон Віллебранда, геморагічним діатезом, гемофілією. При застосуванні високих доз або повторному введенні препарату потрібно контролювати показники гемостазу.

Контейнер або мішок призначений тільки для одноразового застосування. Застосувати негайно після відкриття первинної упаковки. Невикористаний вміст упаковки слід знищити згідно з діючими вимогами.

Препарат слід застосовувати, тільки якщо розчин прозорий і практично без сторонніх часточок, а упаковка неушкоджена.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Токсикологічних досліджень Тетраспану на тваринах не проводилось. Дослідження, що проводились на тваринах, з низькомолекулярним і низькозаміщеним ГЕК довели, що Тетраспан можна застосовувати у період вагітності, лише якщо потенційна користь переважає можливий ризик для плода.

Оскільки невідомо, чи переходить модифікований крохмаль у грудне молоко, слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату у період годування груддю.

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

Оскільки препарат призначений для застосування в умовах відділення інтенсивної терапії, його вплив на швидкість реакції вивчено недостатньо.

Спосіб застосування та дози.

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, при ретельному моніторингу стану пацієнта, щоб помітити виникнення будь-якої алергічної (анафілактоїдної) реакції якомога раніше.

Максимальна швидкість інфузії

Максимальна швидкість інфузії залежить від клінічної ситуації. Пацієнтам у стані тяжкого шоку можна вводити до 20 мл/кг маси тіла на годину (що еквівалентно 0,33 мл/кг/хв., або 1,2 г гідроксіетилкрохмалю/кг маси тіла на годину).

У ситуаціях, що загрожують життю, можна швидко ввести 500 мл препарату під ручним тиском.

Максимальна добова доза

До 50 мл Тетраспану 6 %/кг маси тіла (що еквівалентно 3,0 г гідроксіетилкрохмалю/кг маси тіла). Це еквівалентно 3500 мл Тетраспану 6 % для пацієнта з масою тіла 70 кг.

До 30 мл Тетраспану 10 %/кг маси тіла (що еквівалентно 3,0 г гідроксіетилкрохмалю/кг маси тіла). Це еквівалентно 2000 мл Тетраспану 10 % для пацієнта з масою тіла 70 кг.

Спосіб введення і тривалість терапії

Для внутрішньовенних інфузій.

У разі проведення швидкої інфузії під тиском перед інфузією необхідно видалити все повітря з пластикового контейнера і системи для введення, щоб уникнути ризику можливої повітряної емболії, пов'язаної з інфузією.

Тривалість терапії залежить від тривалості і ступеня гіповолемії, гемодинамічного впливу препаратів, що вводяться, і рівня гемодилуції.

Діти.

При застосуванні Тетраспану 6% дітям дозу слід підбирати індивідуально, враховуючи гемодинамічний стан і перебіг основного захворювання. Перед застосуванням необхідно ретельно визначити співвідношення користь/ризик, з урахуванням стану гемодинаміки. Доступних клінічних даних щодо лікування дітей немає.

Тетраспан 10 % не застосовують для лікування дітей.

Передозування.

Найбільший ризик, пов'язаний із гострим передозуванням, становить гіперволемія. У такому випадку інфузію слід негайно припинити і розглянути можливість застосування діуретиків.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифіковано як дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100 - <1/10$), нечасті ($\geq 1/1000 - <1/100$) і рідкісні ($\geq 1/10000 - <1/1000$).

Найчастіше відзначалися ефекти, прямо пов'язані з терапевтичним ефектом розчинів крохмалю і введеними дозами, тобто гемодилуція внаслідок розширення внутрішньосудинного простору без одночасного введення компонентів крові. Також може виникнути дилуція факторів коагуляції. Реакції гіперчутливості спостерігались дуже рідко і не були дозозалежними.

З боку крові і лімфатичної системи

Дуже часто: знижений гематокрит і знижена концентрація протеїнів у плазмі внаслідок дилуції.

Часто (залежно від введеної дози) відносно високі дози гідроксіетилкрохмалю спричиняють дилуцію факторів коагуляції і тому можуть впливати на коагуляцію крові. Час кровотечі і час часткової тромбопластинової активізації можуть подовжитись, а рівень комплексу FVIII/vWF може знижуватись після введення високих доз. Також див. розділ «Особливості застосування».

З боку імунної системи

Рідко: анафілактичні реакції різної інтенсивності.

Загальні розлади і стан ділянки введення

Нечасто повторні інфузії ГЕК протягом кількох днів, особливо коли досягаються високі кумулятивні дози, спричиняють свербіж, що погано піддається будь-якому лікуванню. Цей свербіж може виникнути через декілька тижнів після відміни інфузій крохмалю і тривати протягом місяців. Можливість появи цього небажаного ефекту недостатньо досліджена для Тетраспану.

З боку лабораторних показників

Дуже часто інфузія гідроксіетилкрохмалю спричиняє підвищення сироваткових рівнів альфа-амілази. Цей ефект є результатом формування амілазного комплексу гідроксіетилкрохмалю із затриманою нирковою або позанирковою елімінацією. Це явище не слід інтерпретувати як доказ наявності захворювання підшлункової залози.

Анафілактичні реакції

Після введення гідроксіетилкрохмалю можуть виникнути анафілактичні реакції різної інтенсивності. У зв'язку з цим усі пацієнти, які отримують інфузії гідроксіетилкрохмалю, потребують ретельного моніторингу щодо виникнення анафілактичних реакцій. У разі анафілактичної реакції інфузію слід негайно припинити і розпочати відповідне невідкладне лікування. Немає тестів, що дали б змогу визначити пацієнтів, схильних до анафілактичних

реакцій, або прогнозувати результат і тяжкість таких реакцій у даного пацієнта. Жодного профілактичного ефекту застосування кортикостероїдів не було виявлено.

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 сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

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 Мельзунген АГ/В. Braun Melsungen AG.
Б.Браун Медикал СА/В. Braun Medical SA.

Місцезнаходження виробників та адреси провадження їх діяльності.

Карл-Браун-Штрассе 1, 34212 Мельзунген, Німеччина/Carl-Braun-Strasse 1, 34212 Melsungen, Germany.

Роуте де Сорге 9, 1023 Крисьє, Швейцарія/Route de Sorge 9, 1023 Crissier, Switzerland.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу