

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### Contraindicaciones

No utilizar en casos de sepsis, insuficiencia renal, ni en pacientes en estado crítico.

Ver sección 4.3.



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Volulyte 6% solución para perfusión

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1000 ml de solución para perfusión contienen:

Poli (O-2-hidroxietyl) almidón (Ph.Eur.) 60,00 g  
-Sustitución molar: 0,38-0,45  
-Peso molecular medio: 130.000 Da  
(fabricado a partir de almidón de maíz ceroso)

Acetato sódico trihidrato	4,63 g
Cloruro sódico	6,02 g
Cloruro potásico	0,30 g
Cloruro magnésico hexahidrato	0,30 g

Electrolitos:

Na <sup>+</sup>	137,0 mmol/l
K <sup>+</sup>	4,0 mmol/l
Mg <sup>++</sup>	1,5 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	110,0 mmol/l
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	34,0 mmol/l

Osmolaridad teórica	286,5 mosm/l
Acidez titulable	< 2,5 mmol NaOH/l
pH	5,7 – 6,5

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente o ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente. (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4)

### 4.2. Posología y forma de administración

Para perfusión intravenosa.

**El uso de soluciones de hidroxietil-almidón (HEA) se debe restringir a la fase inicial de restauración del volumen y no se deben utilizar durante más de 24 h.**

Los primeros 10-20 ml se deben perfundir lentamente y bajo estrecha vigilancia del paciente para detectar lo antes posible cualquier reacción anafiláctica/anafilactoide.

La dosis diaria y la velocidad de perfusión dependen de la pérdida de sangre del paciente, del mantenimiento o restablecimiento de la hemodinámica y de la hemodilución (efecto dilución).

La dosis máxima diaria es de 30 ml/kg de Volulyte.

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible. El tratamiento debe ser guiado por una monitorización hemodinámica continua, para que la perfusión se detenga en cuanto se hayan alcanzado los objetivos hemodinámicos adecuados. No se debe exceder la dosis máxima diaria recomendada.

#### *Población pediátrica:*

Los datos en niños son limitados por tanto, no se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en esta población.

Para las instrucciones de uso referirse al epígrafe 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- sepsis
- pacientes quemados
- insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal
- hemorragia intracraneal o cerebral
- pacientes críticos (normalmente ingresados en la unidad de cuidados intensivos)
- hiperhidratación
- edema pulmonar
- deshidratación
- hiperpotasemia grave
- hipernatremia grave o hipercloremia grave
- insuficiencia hepática grave
- insuficiencia cardiaca congestiva
- coagulopatía grave

- pacientes trasplantados

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido al riesgo de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides), el paciente se debe monitorizar estrechamente y la perfusión se debe iniciar a velocidad baja (ver sección 4.8).

##### Cirugía y trauma:

No hay datos robustos de seguridad a largo plazo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y en pacientes con trauma. Debe valorarse cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a la incertidumbre con respecto a la seguridad a largo plazo. Se deben considerar otras opciones de tratamiento disponibles.

La indicación para la reposición de volumen con HEA se tiene que valorar cuidadosamente, y es necesaria una monitorización hemodinámica para el control del volumen y de la dosis. (ver también sección 4.2.)

Se debe evitar siempre una sobrecarga de volumen debido a una sobredosis o a una perfusión demasiado rápida. Se debe ajustar cuidadosamente la dosis, en particular en pacientes con problemas pulmonares y cardiocirculatorios. Se deben controlar estrechamente los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico y la función renal.

Los medicamentos que contienen hidroxietil-almidón están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal (ver sección 4.3). Se debe interrumpir el tratamiento con hidroxietil-almidón al primer signo de daño renal.

Se ha notificado un incremento de la necesidad de terapias de reemplazo renal hasta 90 días después de la administración de hidroxietil-almidón. Se recomienda un seguimiento de la función renal en los pacientes durante al menos 90 días.

Se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática o con trastornos de la coagulación sanguínea.

En el tratamiento de pacientes hipovolémicos, también se debe evitar una hemodilución grave como consecuencia de la administración de altas dosis de soluciones de hidroxietil-almidón.

En el caso de administración repetida, se deben controlar cuidadosamente los parámetros de coagulación sanguínea. Interrumpir el uso de hidroxietil-almidón al primer signo de coagulopatía.

No se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto en asociación con bypass cardiopulmonar, debido al riesgo de hemorragia excesiva.

Se debe prestar especial atención a pacientes con anomalías electrolíticas como hiperkaliemia, hipernatremia, hipermagnesemia e hipercloremia.

En alcalosis metabólica y en aquellas situaciones clínicas en que deba evitarse una alcalinización, deben ser elegidas soluciones salinas como un producto similar que contenga HES 130/0,4 en una solución de cloruro sódico 0,9% en lugar de soluciones alcalinizantes como Volulyte.

## Población pediátrica

Los datos en niños son limitados por tanto, no se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en esta población. (ver sección 4.2 )

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se conocen interacciones con otros medicamentos o productos nutricionales hasta la fecha.

Se debe prestar atención a la administración concomitante de medicamentos que pueden causar retención de sodio o de potasio.

En relación al posible aumento de la concentración de amilasa sérica durante la administración de hidroxietil almidón y su interferencia con el diagnóstico de pancreatitis, ver la sección 4.8.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Volulyte en la fertilidad humana. A dosis equivalentes a las terapéuticas en humanos, los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad, sin embargo, se han observado alteraciones en la fertilidad a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

#### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Volulyte durante el embarazo.

Existen datos limitados de estudios clínicos sobre el uso de una dosis única de HEA 130/0,4 (6%) en mujeres embarazadas sometidas a cesárea con anestesia raquídea. No se ha detectado ninguna influencia negativa de HEA 130/0.4 (6%) en NaCl 0,9% en la seguridad de las pacientes; tampoco se detectó ninguna influencia negativa sobre los neonatos (ver sección 5.1).

Los estudios en animales con un producto similar que contiene HES 130/0,4 en una solución de cloruro sódico 0,9% no indican efectos perjudiciales sobre la reproducción a dosis equivalentes a las terapéuticas en humanos (ver sección 5.3).

Volulyte debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si el hidroxietil almidón se excreta a través de la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción del hidroxietil almidón en la leche de animales. La decisión sobre continuar / discontinuar la lactancia o continuar / discontinuar la terapia con Volulyte se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con Volulyte para la mujer.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Volulyte no ejerce influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se dividen en: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

##### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

*Raras (a dosis elevadas)*: Con la administración de hidroxietil almidón pueden aparecer alteraciones de la coagulación sanguínea dependiendo de la dosis.

##### *Trastornos del sistema inmunológico*

*Raras*: Los medicamentos que contienen hidroxietil almidón pueden dar lugar a reacciones anafilácticas/anafiláctoides (hipersensibilidad, síntomas leves de gripe, bradicardia, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar no cardíaco). En el caso de que aparezca una reacción de intolerancia la perfusión se debe interrumpir inmediatamente e iniciar el tratamiento médico de emergencia apropiado.

##### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Frecuentes (dosis dependiente)*: La administración prolongada de altas dosis de hidroxietil almidón puede causar prurito (picor) que es un efecto indeseable conocido de los hidroxietil almidones. El picor puede no aparecer hasta semanas después de la última perfusión y puede persistir durante meses.

##### *Exploraciones complementarias*

*Frecuentes (dosis dependiente)*: La concentración del nivel de amilasa sérica puede aumentar durante la administración de hidroxietil almidón y puede interferir con el diagnóstico de la pancreatitis. La amilasa elevada es debido a la formación de un complejo enzima-sustrato de amilasa y hidroxietil almidón sujeto a una baja eliminación y no debe considerarse diagnóstico de pancreatitis.

*Frecuentes (dosis dependiente)*: A altas dosis los efectos de dilución pueden dar lugar a la correspondiente dilución de los componentes de la sangre tales como los factores de coagulación y otras proteínas plasmáticas y a una disminución del hematocrito.

##### *Trastornos hepato biliares*

*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*: daño hepático

##### *Trastornos renales y urinarios*

*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*: daño renal

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <http://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

Como con todos los sustitutos de volumen, la sobredosificación puede dar lugar a una sobrecarga del sistema circulatorio (ej. edema pulmonar). En este caso, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y si fuera necesario se debe administrar un diurético.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sustitutos plasmáticos y fracciones de proteínas plasmáticas,  
Código ATC: BO5A A07.

Volulyte es un coloide artificial para la reposición de volumen, cuyo efecto en la expansión del volumen intravascular y hemodilución depende de la sustitución molar de los grupos hidroxietilo (0,4), del peso molecular medio (130.000 Da), de la concentración (6%) así como de la dosificación y velocidad de perfusión. El hidroxietil almidón (130/0,4) contenido en Volulyte, se fabrica a partir del almidón de maíz y tiene un patrón de sustitución (relación  $C_2/C_6$ ) de aproximadamente 8-12.

La perfusión de 500 ml de un producto similar que contiene HES 130/0,4 (6 %) en una solución de cloruro sódico 0,9% durante 30 minutos en voluntarios dio lugar a un aumento de volumen no expansivo tipo “meseta” de aproximadamente un 100% del volumen perfundido, con una duración de aproximadamente 4 a 6 horas.

El cambio isovolémico de sangre con HES 130/0,4 en una solución de cloruro sódico 0,9% mantiene el volumen sanguíneo durante un mínimo de 6 horas.

Volulyte contiene los electrolitos sodio ( $Na^+$ ), potasio ( $K^+$ ), magnesio ( $Mg^{++}$ ), cloruro ( $Cl^-$ ) y acetato ( $CH_3COO^-$ ) en una composición isotónica. El acetato es un anión metabolizable que es oxidado en diferentes órganos y tiene un efecto alcalinizante.

Volulyte contiene una cantidad reducida de cloruro y por lo tanto contrarresta el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica, especialmente cuando se requieren perfusiones de altas dosis o en pacientes con riesgo de desarrollar acidosis metabólica.

En cirugía cardíaca, los niveles de cloruro fueron significativamente inferiores y los niveles de exceso de base fueron menos negativos para Volulyte, en comparación con HES 130/0,4 (6 %) en una solución de cloruro sódico 0,9%.

#### Población pediátrica

Los datos en niños son limitados por tanto, no se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en esta población

#### Tratamiento en mujeres embarazadas sometidas a cesarea

Existen datos clínicos limitados sobre el uso de una dosis única de HEA 130/0,4 (6%) en una solución de cloruro de sodio 0,9% en mujeres embarazadas sometidas a cesárea con anestesia raquídea. La incidencia de hipotensión fue significativamente menor para HEA 130/0,4 (6%) comparado con el control cristaloides (36,6% vs. 55,3%). La evaluación de la eficacia general mostró beneficios considerables para HEA 130/0,4 (6%) en la prevención de la hipotensión y en la incidencia de hipotensión grave comparado con el control cristaloides.

## Población pediátrica

Los datos en niños son limitados por tanto, no se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en esta población.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética del hidroxietil almidón es compleja, depende del peso molecular y fundamentalmente del grado de sustitución molar y del patrón de sustitución (relación  $C_2/C_6$ ). Cuando se administra intravenosamente, las moléculas menores al umbral renal (60.000 – 70.000 Da) se excretan directamente por la orina mientras que las moléculas mayores se metabolizan mediante la  $\alpha$ -amilasa plasmática, antes de que los productos de degradación se excreten renalmente.

El peso molecular medio *in vivo* de HES 130/0,4 en el plasma es de 70.000 – 80.000 Da inmediatamente después de la perfusión y se mantiene por encima del umbral renal durante el periodo de tratamiento.

El volumen de distribución es aproximadamente de 5,9 litros. A los 30 minutos de la perfusión, el nivel plasmático de HES 130/0,4 (6 %) es todavía el 75% de la concentración máxima. Después de 6 horas, el nivel plasmático ha disminuido a un 14%. Después de la administración de una dosis única de 500 ml de hidroxietil almidón, los niveles plasmáticos casi han vuelto a los niveles basales a las 24 h.

Al administrarse 500 ml de HES 130/0,4 (6 %), el aclaramiento plasmático fue de 31,4 ml/min, con una AUC de 14,3 mg/ml x h, lo que muestra una farmacocinética no lineal. Al administrarse una dosis única de 500 ml, las vidas medias plasmáticas fueron  $t_{1/2\alpha} = 1,4$  h y  $t_{1/2\beta} = 12,1$  h.

Utilizando la misma dosis [500 ml] en sujetos con una alteración renal estable de leve a grave, AUC aumentó de forma moderada en un factor de 1,7 (límites de confianza 95%, 1,44 y 2,07) en sujetos con  $Cl_{Cr} < 50$  ml/min comparado con  $> 50$  ml/min. La vida media terminal y el pico de concentración de HES no se vieron afectados por la alteración renal. A  $Cl_{Cr} \geq 30$  ml/min, el 59% del fármaco pudo ser recuperado en orina, vs un 51% a  $Cl_{Cr} = 15$  a 30 ml/min.

Incluso después de una administración diaria de 500 ml de una solución de HES 130/0,4 al 10% a voluntarios durante un periodo de 10 días, no se produjo una acumulación plasmática significativa.

En un modelo experimental con ratas utilizando dosis repetidas de 0,7g/Kg de peso corporal por día de HES 130/0,4 durante 18 días, la acumulación tisular 52 días después de la última administración fue del 0,6% de la dosis total administrada.

En otro estudio farmacocinético, se administró una dosis única de 250 ml (15g) de HEA 130/0,4 (6%) a 8 pacientes estables con una enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requerían hemodiálisis.

3,6 g (24%) de la dosis de HEA se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 2 horas (500 ml dializados por minuto, filtro HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Alemania). Después de 24 horas la concentración media de HEA en plasma fue 0,7 mg/ml. Tras 96 horas, la concentración plasmática media de HEA fue de 0,25 mg/ml. HEA 130/0,4 (6%) está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis (ver sección 4.3).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### ***Toxicidad subcrónica:***

La perfusión intravenosa de 9 g de hidroxietil almidón como Volulyte/Kg de peso corporal/ día en ratas y perros durante 3 meses no dio lugar a signos de toxicidad, exceptuando una toxicidad debida a un aumento de la carga de trabajo del riñón y del hígado, captación y metabolismo del hidroxietil almidón en el sistema retículo-endotelial, parénquima hepático y otros tejidos asociada a un estado no fisiológico de los animales durante el periodo de ensayo.

La dosis tóxica mínima es superior a 9 g/Kg peso corporal/día de hidroxietil almidón contenido en Volulyte, que es como mínimo 5 veces mayor que los niveles de la dosis terapéutica máxima en humanos.

#### ***Toxicidad en la reproducción:***

El tipo de hidroxietil almidón presente en Volulyte no tuvo propiedades teratogénicas en ratas o conejos. Se observaron efectos embriofetales en conejos a 5g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) por kg de peso corporal/día. En ratas, una inyección en bolus de 5 g HES 130/0.4 (50 ml Voluven 10%) por kg de peso/día durante el embarazo y lactancia redujo el peso corporal de las crías e indujo retrasos en el desarrollo. Sin embargo, solamente se observó embrio y fetotoxicidad en ratas y conejos a niveles de dosis tóxicas para la madre las cuales eran 2,8 veces superiores a la dosis terapéutica máxima en humanos. Se observaron signos de sobrecarga de líquidos en las madres.

En un estudio de fertilidad en ratas únicamente a la dosis más alta, tóxica para la madre, de 5 g HES 130/0.4 por kg de peso corporal, administrada en bolo, se observó una ligera disminución en el número de cuerpos lúteos y sitios de implantación y por lo tanto del número medio de fetos Esta dosis es 2,8 veces mayor que la dosis terapéutica máxima en humanos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)  
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros productos.

### **6.3. Periodo de validez**

#### ***a) Caducidad del producto en su envase comercial:***

Bolsa Freeflex:           3 años

Kabipac:                   3 años

#### ***b) Caducidad después de la primera apertura del envase:***

Se debe utilizar el producto inmediatamente después de abrir el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
No congelar

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de poliolefina (Freeflex)  
con sobrebolsa

1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml,  
35 x 250 ml, 40 x 250 ml  
1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml

Botella de polietileno (KabiPac):

1, 10, 20, 30 x 250 ml  
1, 10, 20 x 500 ml

Es posible que no todos los tamaños de envase sean comercializados.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Para uso inmediato tras apertura del frasco o bolsa.

La solución no utilizada se debe eliminar.

Utilizar únicamente soluciones transparentes y libres de partículas y envases intactos.

Retirar la sobrebolsa de la bolsa de poliolefina (freeflex) previamente a su uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GmbH  
61346 Bad Homburg v.d.H.  
Alemania

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70228

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2008

Fecha de la última renovación: 22-06-2017

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/18