

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

Voluven® 6% solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1000 ml de solución para perfusión contienen:

Poli (O-2-hidroxietil)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)

Cloruro de sodio 9,00 g

Electrolitos:

Na⁺ 154 mmol

Cl⁻ 154 mmol

Osmolaridad teórica 308 mosmol/l

pH 4,0 – 5,5

Acidez titulable < 1,0 mmol NaOH/l

Para consultar la lista completa de excipientes: ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución clara o ligeramente opalescente, de 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, 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.

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.

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
- hipernatremia grave o hipercloremia grave
- insuficiencia hepática grave
- insuficiencia cardíaca congestiva
- coagulopatía grave
- pacientes trasplantados

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido al riesgo de reacciones alérgicas (anafiláctica/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.

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 han realizado estudios de interacciones.

En relación al posible aumento de la concentración de amilasa sérica durante la administración de hidroxietilalmidón 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 Voluven 6% 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 Voluven 6% durante el embarazo.

Existen datos limitados de estudios clínicos sobre el uso de una dosis única de Voluven 6% en mujeres embarazadas sometidas a cesárea con anestesia raquídea. No se ha detectado ninguna influencia negativa de Voluven 6% en cloruro de sodio 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 no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la reproducción a dosis equivalentes a las terapéuticas en humanos (ver sección 5.3).

Voluven 6% debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo 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 Voluven 6% se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con Voluven 6% para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se dividen en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1000$), 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

Rara (a dosis elevadas): La administración de hidroxietil almidón puede provocar alteraciones de la coagulación, dependiendo de la dosis administrada.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente (dosis dependiente): La administración prolongada de altas dosis de hidroxietil almidón causa prurito (picor) que es una reacción adversa conocida de los hidroxietil almidones.

Exploraciones complementarias

Frecuente (dosis dependiente): La concentración de amilasa sérica en suero puede aumentar durante la administración de hidroxietil almidón y puede interferir en el diagnóstico de pancreatitis. El aumento de la amilasa se debe a la formación de un complejo enzima-sustrato de amilasa e hidroxietil almidón sujeto a una eliminación lenta y que no debe tenerse en cuenta para diagnosticar pancreatitis.

Frecuente (dosis dependiente): A dosis elevadas los efectos de la dilución pueden dar lugar a la correspondiente dilución de componentes sanguíneos tales como factores de coagulación y otras proteínas plasmáticas y a una disminución del hematócrito.

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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Como con todos los expansores plasmáticos, la sobredosis 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

Código ATC: B05A A07

Grupo farmacoterapéutico: Sustitutos plasmáticos y fracciones de proteínas plasmáticas.

Voluven 6% 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 (HES 130/0,4) contenido en Voluven 6% se fabrica a partir de almidón de maíz ceroso y tiene un patrón de sustitución (ratio C_2/C_6) de aproximadamente 8-12.

La perfusión de 500 ml de Voluven 6% durante 30 minutos en voluntarios sanos da lugar a un aumento de volumen no expansivo de aproximadamente un 100% del volumen perfundido, tipo “meseta”, con una duración de aproximadamente 4 a 6 horas.

El cambio isovolémico de sangre con Voluven 6% mantiene el volumen sanguíneo durante un mínimo de 6 horas.

Tratamiento en mujeres embarazadas sometidas a cesárea

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del hidroxietilalmidón es compleja, depende del peso molecular y fundamentalmente del grado de sustitución molar. 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 α -amilasa plasmática, antes de que los productos de degradación se excreten renalmente.

El peso molecular medio *in vivo* de Voluven 6% 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 Voluven 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 hidroxietilalmidón, los niveles plasmáticos casi han vuelto a los niveles basales a las 24 h.

Cuando se administró una dosis de 500 ml de Voluven 6%, el aclaramiento plasmático fue de 31,4 ml/min, con una AUC de 14,3 mg/ml h, lo que muestra una farmacocinética no lineal. Cuando se administró 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 insuficiencia renal estable de moderada a grave, la AUC aumentó moderadamente en un factor de 1,7 (límites de confianza (95%): 1,44 y 2,07) en sujetos con un CLCr < 50 ml/min comparado con > 50 ml/min. La vida media final y la concentración máxima de HES no se vieron afectadas por la insuficiencia renal. Para un CLCr ≥ 30 ml/min, el 59% del fármaco se pudo recuperar en orina en comparación al 51% para un CLCr 15 - 30 ml/min.

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

En un experimento en ratas utilizando dosis repetidas de 0,7g/kg de peso por día de Voluven 6% durante 18 días, la acumulación tisular después de 52 días fue del 0,6% del total de la dosis 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 necesitaban hemodialisis 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 hidroxietilalmidón como Voluven 6% /kg de peso/ 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 hidroxietilalmidón 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 menos tóxica es de aproximadamente 9 g de hidroxietilalmidón como Voluven 6%/kg de peso/día, que es como mínimo 5 veces mayor que los niveles de la dosis terapéutica máxima en humanos.

Toxicidad en la reproducción:

El tipo de hidroxietilalmidón presente en Voluven 6% no tiene propiedades teratogénicas en ratas o conejos. Se observaron efectos embriofetales en conejos a 5 g HES 130/0,4 (50 ml Voluven 10%) por kg de peso/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. Se observaron signos de sobrecarga de líquidos en las madres. Estos efectos se produjeron a una dosis 2,8 veces superior a la dosis terapéutica máxima en humanos.

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 de sodio
Ácido clorhídrico
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Se debe evitar la mezcla con otros medicamentos. Si en casos excepcionales se necesitara realizar una mezcla con otros medicamentos, se tiene que tener un especial cuidado en lo que se refiere a la compatibilidad (enturbiamiento o precipitación), inyección aséptica y una buena mezcla.

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

No congelar

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de poliolefina (Freeflex) con sobrebolsa
10x250 ml, 20x250 ml, 40x250 ml,
10x500 ml, 15x500 ml, 20x500 ml

Botella de polietileno (KabiPac) 1 x 250 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml,

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

Pueden no estar comercializadas todas las presentaciones

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso

Debe utilizarse inmediatamente una vez abierta la botella o la bolsa.

No utilizar Voluven 6% pasada la fecha de caducidad. Se debe desechar cualquier resto de solución no utilizada.

Utilizar únicamente si la solución es transparente, libre de partículas y el envase permanece intacto.

Quitar la sobrebolsa de la bolsa de poliolefina (Freeflex) antes de 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

64.001

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

Fecha de la primera autorización: agosto 1999
Fecha de la última revalidación: 26 Agosto 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2021