

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidrofundin Fisiológico solución para perfusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La solución para perfusión intravenosa contiene:

Principios activos	Por 1 ml	Por 500 ml	Por 1.000 ml
Manitol	10,00 mg	5,00 g	10,00 g
Cloruro de potasio	1,49 mg	0,745 g	1,49 g
Cloruro de sodio	9,00 mg	4,500 g	9,00 g

Contenido en electrolitos	mmol/l	mEq/l
Potasio (K <sup>+</sup> )	20	20
Sodio (Na <sup>+</sup> )	154	154
Cloruros (Cl <sup>-</sup> )	174	174

Osmolalidad (mOsm/Kg)	380
pH	4,5 - 7,0

Excipientes:

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución acuosa, límpida e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia de hidratación intravenosa de pacientes sometidos a cisplatino en casos de diuresis forzada y cuando la dosis de cisplatino es superior a 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Por su composición, permite la hidratación y el mantenimiento del volumen urinario minimizando la nefrotoxicidad asociada al tratamiento con cisplatino.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis y las cantidades administradas en la hidratación pueden variar en función de las necesidades de cada paciente, por lo que serán definidas de forma individual, según criterio médico.

El paciente debe beber 2 litros de fluidos en las 24h previas a la administración del cisplatino

Administraciones de cisplatino  $\leq 75$  mg/m<sup>2</sup>:

#### *Fase de prehidratación:*

Se administrarán 1.000 ml de fluidos durante 1 hora con la siguiente pauta: Hidrofundin Glucosado (500 ml) y Hidrofundin Fisiológico (500 ml), de forma alterna, a razón de 500 ml cada media hora.

Tras una hora de hidratación, el cisplatino se administrará solo durante 1 hora.

#### *Fase de posthidratación:*

Al finalizar la administración de cisplatino, se repetirá la pauta previa con Hidrofundin Glucosado (500 ml) y Hidrofundin Fisiológico (500 ml), de forma alterna, a razón de 500 ml cada media hora.

La administración de un ciclo de cisplatino tendrá una duración de unas tres horas.

#### Administraciones de cisplatino > 75 mg/m<sup>2</sup>:

El paciente debe beber 2 litros de fluidos en las 24h previas a la administración del cisplatino

#### Fase de prehidratación:

Administrar 2.000 ml de fluidos en 2 horas con la siguiente pauta: Hidrofundin Glucosado (1.000 ml) y Hidrofundin Fisiológico (1.000 ml), de forma alterna, a razón de 1.000 ml cada hora. Al cabo de las dos horas de hidratación, el cisplatino se administrará solo durante 1 hora y 30 min.

#### Fase de posthidratación:

Al finalizar la administración de cisplatino, se repetirá la pauta previa con Hidrofundin Glucosado (500 ml) y Hidrofundin Fisiológico (1.000 ml), de forma alterna, a razón de 500 ml en media hora y 1.000 ml en una hora.

La administración de un ciclo de cisplatino tendrá una duración de unas cinco horas.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hidrofundin en niños. No se dispone de datos suficientes como para hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

Administración por perfusión intravenosa.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hidrofundin Fisiológico está contraindicada en aquellas situaciones clínicas donde la administración de manitol, cloruro de sodio o cloruro de potasio pudiera ser clínicamente perjudicial.

Hidrofundin Fisiológico no debe administrarse en caso de:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal severa con anuria.
- Disfunción renal progresiva, incluyendo oliguria creciente y azoemia, a menos que una dosis de prueba produzca respuesta diurética.

- Insuficiencia cardiaca congestiva o pacientes con reserva cardiaca disminuida, ya que la expansión del fluido extracelular puede conducir a insuficiencia cardiaca congestiva.
- Pacientes con congestión pulmonar severa o edema pulmonar.
- Edema metabólico con fragilidad capilar o permeabilidad de la membrana anormal.
- Hemorragias intracraneales (excepto durante la craneotomía).
- Hipernatremia o hipercloremia.
- Acidosis metabólica.
- Estados de hiperhidratación y condiciones de retención de sodio.
- Deshidratación hipertónica ya que podría darse un exceso de sodio.
- Hiperpotasemia de causa diversa y aquellas situaciones con retención de potasio, ya que cualquier incremento de potasio sérico puede causar parada cardiaca.
- Enfermedad de Addison (insuficiencia adrenocortical).
- Hipertensión arterial grave.

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

Se recomienda monitorizar al paciente en cuanto a la función renal, rendimiento urinario, equilibrio ácido-base, estado hídrico y electrolítico (determinación de potasio, magnesio y sodio séricos). Cambios importantes en estos parámetros pueden requerir suplementos adicionales de electrolitos u otras terapias para evitar situaciones posiblemente peligrosas. Asimismo, debe valorarse el estado cardiovascular del paciente y controlarse la presión venosa central por si existe evidencia de sobrecarga circulatoria.

Deberá administrarse con especial precaución, evaluándose la relación riesgo-beneficio:

- En pacientes susceptibles y cuando el volumen de solución administrado sea muy elevado considerándose el riesgo de sobrecarga del sistema cardiovascular con edema pulmonar.
- En caso de disfunción cardiopulmonar o renal, ya que el manitol ocasiona una expansión del fluido extracelular que puede conducir a insuficiencia cardiaca congestiva.
- En pacientes con hipertensión.
- En pacientes con cirrosis hepática descompensada.
- Cuando se administran de forma concomitante corticoesteroides, corticotropina o fármacos que retienen sales.
- En pacientes con nefritis aguda.
- En caso de hiperpotasemia debido a que se puede agravar por cambios del equilibrio electrolítico.
- Lesiones traumáticas, quemaduras graves, infecciones extensas o hemodiálisis masiva (todo ello puede contribuir a la hiperpotasemia).
- No deben administrarse más de 20 mmol de potasio por hora (1000 ml de Hidrofundin Fisiológico).

#### Interferencias con pruebas de laboratorio

Además de las alteraciones en los resultados de laboratorio como consecuencia de los cambios de electrolitos inducidos por manitol, éste interfiere en la determinación sérica de fósforo inorgánico, dando determinaciones demasiado elevadas o valores muy reducidos. El manitol también interfiere con la determinación analítica de las concentraciones de etilenglicol sanguíneo, ya que ambas sustancias son oxidadas a un aldehído durante el procedimiento analítico.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene manitol que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

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

El uso concomitante de soluciones de manitol con glucósidos digitálicos puede potenciar la toxicidad digitálica asociada con hipopotasemia, provocada por la diuresis. Hidrofundin Fisiológico además aporta cloruro de potasio para prevenir o corregir la hipopotasemia, por lo que será importante una cuidadosa monitorización de la concentración sérica de potasio.

La administración conjunta de sales de litio y de sodio puede provocar una disminución de los niveles de litio, con posible inhibición de su efecto, debido a una expansión del volumen extracelular, que inhibe la reabsorción del litio. Por otra parte, el manitol incrementa la excreción renal de litio. Por tanto, la concentración sérica de litio deberá ser monitorizada en los pacientes bajo terapia con sales de litio que reciben Hidrofundin Fisiológico.

Los inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), los diuréticos ahorradores de potasio sólo o en asociación y los sustitutos de sal conteniendo potasio u otros medicamentos que contengan potasio, pueden aumentar las concentraciones séricas de este ión y dar lugar a hiperpotasemia grave, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Por su contenido en cloruro de sodio debe administrarse con precaución en pacientes tratados con corticoides o corticotropina, ya que el tratamiento prolongado puede alterar el equilibrio electrolítico.

Fármacos nefrotóxicos (tacrolimus, ciclosporina): debido al riesgo que existe de provocar una hipopotasemia.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de los componentes de Hidrofundin en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

No se han realizado estudios específicos para evaluar la seguridad de Hidrofundin Fisiológico en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Sin embargo la experiencia clínica con soluciones similares no ha aportado evidencia de riesgo en este grupo de población. Se debe valorar la relación beneficio / riesgo antes de la administración de Hidrofundin Fisiológico durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia.

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

La influencia de este medicamento sobre la capacidad de conducir es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente forma:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

##### Frecuentes:

La reacción adversa más importante es el desequilibrio de fluidos y electrolitos que puede ocasionar trastornos circulatorios. En algunos casos si el desequilibrio electrolítico es severo, el equilibrio ácido-básico puede también verse alterado.

Otros efectos adversos descritos son: sequedad de boca o sed, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, sofoco o enrojecimiento de la cara.

Poco frecuentes:

Visión borrosa, mareos, erupción cutánea o urticaria.

Raras:

Dolor torácico, taquicardia, escalofríos o fiebre, dificultad urinaria, desequilibrio electrolítico, congestión pulmonar, insuficiencia renal, hinchazón en las extremidades inferiores o pies y tromboflebitis.

Muy raramente se han observado reacciones anafilácticas.

Asimismo, pueden producirse reacciones debidas a la solución o la técnica de administración tales como fiebre, infección en el lugar de la inyección, trombosis venosa o flebitis, extravasación e hipervolemia.

Si aparece algún efecto adverso, debe cesarse la infusión, evaluar al paciente e instaurar el tratamiento oportuno.

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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

La terapia estándar es generalmente bien tolerada en pacientes cuya hidratación, función renal y perfil electrolítico es normal.

La administración de dosis elevadas o la perfusión demasiado rápida puede conllevar:

- En pacientes con oliguria persistente puede causar hiperhidratación extracelular, insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar debido a sobrecarga del sistema cardiovascular.
- Acumulación de manitol que comporta sobreexpansión del fluido extracelular, sobrecarga circulatoria, particularmente en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. Raramente dosis elevadas de manitol se han asociado con convulsiones e insuficiencia renal.
- Riesgo de hiperpotasemia (concentración de potasio por encima de 7 mmol/l), los signos tóxicos que pueden aparecer incluyen: parestesias de las extremidades, parálisis flácida, confusión mental, debilidad, pesadez de las piernas, hipotensión, arritmias cardíacas, anomalías del electrocardiograma y paro cardíaco en diástole.
- La existencia de una relación sodio / cloruro diferente a la del plasma produce una disminución de la concentración sérica de bicarbonato dando acidosis metabólica.
- La excesiva administración de cloruro de sodio puede ocasionar hipernatremia con los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, salivación reducida, sed, sudoración, fiebre, hipotensión, taquicardia, insuficiencia renal, edema periférico y pulmonar, irritabilidad, debilidad, temblores, rigidez muscular, convulsiones y coma.
- Cantidades elevadas de cloruros pueden causar una pérdida de bicarbonato y un efecto acidificante (acidosis metabólica).

Tratamiento de emergencia / antídotos

Se adoptarán las medidas adecuadas según el tipo y severidad de los trastornos tales como:

Cese de la perfusión, administración de electrolitos y diuréticos. La sobrehidratación puede corregirse con hemodiálisis o la administración de un diurético potente (ej. furosemida).

Antagonizar los efectos cardiotóxicos de la hiperpotasemia mediante la administración intravenosa de gluconato cálcico y cloruro de sodio.

Si es necesario, corregir la acidosis existente con bicarbonato sódico intravenoso.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código farmacoterapéutico: Soluciones que producen diuresis osmótica, código ATC: B05B C.

#### Mecanismo de acción

El **manitol** es un diurético osmótico. Después de su administración, aumenta la osmolalidad del filtrado glomerular, su concentración excede la capacidad de reabsorción del túbulo renal y el exceso se elimina en la orina facilitando a la vez la excreción de agua e inhibiendo la reabsorción tubular renal de sodio, cloruros y otros solutos. También se ha demostrado que aumenta la tasa de filtración glomerular.

El manitol induce diuresis debido a la inhibición osmótica del transporte de agua en el túbulo proximal y un subsiguiente gradiente disminuido para la absorción pasiva de sodio en la rama ascendente del asa de Henle. Este efecto sobre el asa de Henle es la principal causa de la natriuresis del manitol, facilitada también por los aumentos en el flujo sanguíneo medular inducidos por manitol.

Además del sodio, la excreción de potasio, cloruros, calcio, fósforo, litio, magnesio, urea y ácido úrico puede también aumentar durante la diuresis inducida por manitol.

#### Efectos farmacodinámicos

El manitol promueve la excreción urinaria de materiales tóxicos y protege frente a la nefrotoxicidad impidiendo la concentración de sustancias tóxicas en el fluido tubular.

Los electrolitos integrantes de esta solución son los principales electrolitos presentes en los líquidos extra e intracelulares, intervienen en numerosas reacciones enzimáticas y procesos fisiológicos, permitiendo la utilización de energía y la formación de metabolitos esenciales, así como la regulación del balance ácido-base, la presión osmótica de los fluidos corporales y el volumen de líquidos corporales.

Algunas de sus propiedades farmacológicas son:

El ión **sodio** es importante para el mantenimiento del volumen extracelular y el volumen de la sangre circulante. Por otro lado, juega un importante papel en la regulación del balance ácido-base y la presión osmótica de los fluidos corporales así como en la transmisión del impulso nervioso y la contracción muscular.

El **potasio** es el catión mayoritario del fluido intracelular (aproximadamente, 150 mEq/l), la mayoría se halla en el músculo esquelético. El potasio es esencial para un gran número de procesos fisiológicos incluyendo la transmisión de impulsos nerviosos, la contracción del músculo cardíaco, liso y esquelético; la secreción gástrica; la función renal; la síntesis tisular; el metabolismo de los carbohidratos y el equilibrio ácido-base.

Las dos funciones fisiológicas más importantes del potasio son su efecto en el potencial de membrana y su papel como factor determinante en la concentración iónica intracelular lo que influye enormemente en el metabolismo celular.

El **cloruro** es el principal anión extracelular, es importante en la regulación de la presión osmótica y del contenido acuoso corporal. Es el contra-anión extracelular e intracelular mayoritario de sodio y potasio y la base extracelular predominante.

El cloruro del organismo se presenta como anión estable, no cambia su carga eléctrica ni es neutralizado en los procesos metabólicos y es requerido para mantener el balance electrolítico en los tejidos corporales.

El cloruro sigue estrechamente la disposición fisiológica del sodio; participa en el mantenimiento del equilibrio ácido-base.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Dado que Hidrofundin Fisiológico es un preparado para perfusión intravenosa se asume un 100% de biodisponibilidad de sus componentes.

### Distribución

El **manitol** permanece en el compartimiento extracelular, penetrando escasamente en las células. La semivida de distribución es de 3 horas.

El manitol exhibe un modelo farmacocinético bicompartimental, con una fase de distribución inicial rápida (semivida de 2,11 min.) y una distribución final por todo el espacio extracelular que puede llegar a ser de 3 horas.

El **sodio** es el principal catión extracelular se halla a una concentración de 135-145 mmol/l. El transporte de sodio a través de las membranas celulares tiene lugar mediante transporte activo y pasivo que implica mecanismos dependientes de energía.

La regulación del sodio del fluido extracelular está estrechamente relacionada al control sistémico del volumen de fluido extracelular. Cuando el fluido extracelular o volumen sanguíneo disminuye, se estimula la retención de sodio y agua.

El **potasio** es transportado activamente a las células donde su concentración es hasta 40 veces superior la concentración extracelular. La cantidad de potasio corporal total en el adulto es como promedio 53 a 55 mmol/kg peso corporal.

Los siguientes factores modulan el movimiento transcelular de potasio: la insulina, el pH sanguíneo, la hiperosmolaridad, los receptores adrenérgicos y la hormona tiroidea.

La cantidad total de **cloruros** en un hombre adulto es aproximadamente 33 mmol (1,2 g/kg p.c.). Los cloruros plasmáticos se sitúan en 95-107 mmol/l (3,4-3,8 g/l). El transporte de cloruros a través de las membranas celulares se da a través de transporte activo y pasivo involucrando mecanismos dependientes de energía.

### Biotransformación

El manitol se metaboliza ligeramente en el hígado (7-10%), el resto se filtra profusamente por los glomérulos y se excreta intacto en la orina.

### Eliminación

La semivida de eliminación del **manitol** en adultos de 71-100 min.

Las vías específicas de eliminación extrarrenal no han sido claramente establecidas.

Varios mecanismos están involucrados en el control renal de la excreción de **sodio** tales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la tasa de filtración glomerular y los factores natriuréticos.

La mayor parte del **sodio** se excreta por vía renal y sólo un 10% se elimina por el sudor y las heces en condiciones normales. En el túbulo renal proximal, del 60 al 70% del  $\text{Na}^+$  filtrado es reabsorbido por gradientes osmóticos, químicos y eléctricos. En la rama ascendente del asa de Henle, otro 20 a 25% es absorbido con cloruros. En el túbulo renal distal el sodio se reabsorbe bajo la influencia de la aldosterona a cambio de  $\text{K}^+$  o de  $\text{H}^+$ , dependiendo el estado ácido-básico.

El **potasio** es excretado principalmente por los riñones (alrededor del 90%). El mecanismo de eliminación renal del potasio es por filtración glomerular, reabsorción tubular proximal, secreción en el túbulo distal y tubo colector por transporte pasivo y activo. La mayoría del potasio de la orina es secretado por el túbulo distal. Esta secreción distal está regulada por la cantidad de sodio en el lumen del túbulo distal y túbulos colectores, por el flujo de orina en estos segmentos de la nefrona y por la actividad aldosterona. La hormona actúa mediante el aumento de la actividad  $\text{ATPase Na-K}$  renal y la permeabilidad de la membrana celular al potasio. La mayor parte de este filtrado es reabsorbida y devuelta al cuerpo.



La excreción fecal, la más importante de las excreciones extrarrenales, proporciona alrededor de 5 a 10 mmol (alrededor del 10%) por día. Las pérdidas a través de la piel son normalmente insignificantes, pero pueden ser superiores al 5%.

El potasio puede eliminarse por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La excreción de **cloruro** se da principalmente a través de los riñones y también por el sudor, los jugos digestivos y las heces. La excreción está regulada al igual que el sodio por la aldosterona. La pérdida de los cloruros está relacionada con el exceso de sodio, esto produce una disminución de su concentración plasmática y un aumento en la cantidad de bicarbonato, que podrá producir alcalosis hipoclorémica.

La reabsorción de cloruros se produce cuando la de bicarbonato disminuye, siendo, por tanto, la concentración de cloruro, inversamente proporcional a la de bicarbonato, manteniéndose así la concentración total de aniones constante.

Los cloruros se reabsorben activamente del filtrado glomerular en el asa ascendente de Henle. Sin embargo, en la nefrona distal cuando se reabsorbe bicarbonato, se secreta cloruro. La excreción de cloruros es normalmente de aproximadamente 135 mmol/d.

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

No se han realizado estudios preclínicos con Hidrofundin Fisiológico.

Los potenciales efectos tóxicos de los componentes individuales, ampliamente conocidos, aparecen únicamente a concentraciones muy elevadas.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

Para minimizar el riesgo de posibles incompatibilidades procedentes del mezclado de la solución con otros aditivos que pudieran ser prescritos, inspeccionar en la solución final cualquier posible turbidez o precipitación inmediatamente después de la mezcla, antes de la administración y periódicamente durante la misma.

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

3 años.

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

No precisa condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Hidrofundin Fisiológico se presenta en botellas de polietileno de baja densidad (Ecoflac Plus<sup>®</sup>) de 500 y 1.000 ml en cajas que contienen 10 unidades.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Debe asegurarse la compatibilidad con soluciones administradas de forma simultánea a través de una cánula de entrada común.



La especialidad se presenta lista para su administración. La solución debe ser transparente y no contener precipitados. No se debe utilizar en caso contrario o si el envase presentara signos visibles de deterioro. Una vez abierto el envase, la solución debe administrarse inmediatamente. Debe desecharse la fracción no utilizada.

No debe administrarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

B. Braun Medical, S.A.  
Carretera de Terrassa, 121  
E-08191 Rubí (Barcelona)

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

69695

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

Abril 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2014

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>