

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	VOLUVEN® 6%
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	6 g /100 mL
<b>Presentación:</b>	Bolsa de poliolefina (freeflex) con 500 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH, Bad Homburg v. d.H., Alemania.
<b>Fabricante, país:</b>	FRESENIUS KABI FRANCE, Louviers, Francia. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-10-160-B05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	8 de octubre de 2010.
<b>Composición:</b>	
Cada 100 mL contiene:	
Hidroxietilalmidón 130/04	6.0 g
Cloruro de sodio	0.9 g
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

Voluven 6% está indicado para el tratamiento y la profilaxis de la hipovolemia en adultos y niños.

No es sustituto de los glóbulos rojos o de los factores de la coagulación en plasma.

### Contraindicaciones:

No usar los productos de HES en:

Pacientes con sepsis

Pacientes con enfermedad hepática grave

Pacientes con hipersensibilidad conocida al hidroxietil almidón

Condiciones clínicas en las que la sobrecarga de volumen es un posible problema, especialmente en los casos de edema pulmonar y falla cardíaca congestiva

Pacientes con trastornos preexistentes de la coagulación o de hemorragias

Pacientes con falla renal con oliguria o anuria no relacionada a hipovolemia

Pacientes que reciben tratamiento de diálisis

Pacientes con hipernatremia grave o hipercloremia grave

Pacientes con sangrado intracraneal

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En pacientes críticamente enfermos, deben usarse principalmente cristaloides y los productos HES solamente deben usarse cuando los cristaloides no son suficiente para estabilizar al paciente y si el beneficio previsto justifica el riesgo.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides (hipersensibilidad, síntomas del tipo de influenza leve, bradicardia, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar no cardíaco) se reportaron con soluciones que contienen hidroxietil almidón. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, debe interrumpirse inmediatamente la administración del fármaco y deben llevarse a cabo las medidas apropiadas de tratamiento y de apoyo hasta que los síntomas se resuelvan (vea la sección Reacciones adversas).

Evite el uso en pacientes con disfunción renal preexistente.

Interrumpa el uso de Voluven 6% ante el primer signo de daño renal clínicamente relevante.

Continúe observando la función renal en los pacientes hospitalizados por lo menos durante 90 días ya que se ha registrado el uso de la terapia de reemplazo renal hasta 90 días después de administrar los productos HES.

Monitoree la condición de coagulación de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca abierta con relación a bypass cardiopulmonar, ya que el exceso de sangrado se ha reportado con otras soluciones de HES en esta población. Interrumpa el uso de Voluven ante el primer signo de coagulopatía clínicamente relevante.

Evite la sobrecarga de líquidos; ajuste la dosis en pacientes con disfunción cardíaca o renal.

La condición de los líquidos y la velocidad de la infusión deben evaluarse de manera regular durante el tratamiento, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con disfunción renal grave.

En los casos de deshidratación grave debe administrarse primero una solución de cristaloides. Generalmente, deben administrarse suficientes líquidos para evitar la deshidratación.

Debe tenerse cuidado particular en pacientes con anomalías de los electrolitos.

La evaluación clínica y las determinaciones periódicas de laboratorio son necesarias para monitorear el balance de líquidos, las concentraciones séricas de electrolitos, la función renal, el balance ácido-base y los parámetros de la coagulación durante la terapia parenteral prolongada o siempre que la condición del paciente requiera esa evaluación. Monitoree la función hepática en pacientes que reciben productos de HES, incluyendo Voluven 6%.

**Efectos indeseables:**

Los efectos indeseables se definen como sigue: Muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $\leq 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$  a  $\leq 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10,000$  a  $\leq 1/1,000$ ), muy raros ( $\leq 1/10,000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros (con dosis altas): Con la administración del hidroxietil almidón, pueden presentarse trastornos de la coagulación sanguínea más allá de los efectos de la dilución, dependiendo de la dosis.

Trastornos del sistema inmune:

Raros: los medicamentos que contienen hidroxietil almidón pueden conducir a reacciones anafilácticas/anafilactoides (hipersensibilidad, síntomas del tipo de la influenza leve, bradicardia, taquicardia, broncoespasmo, efectos pulmonares no cardíacos). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, la administración del fármaco debe interrumpirse inmediatamente y deben realizarse el tratamiento apropiado y las medidas de apoyo hasta que se resuelvan los síntomas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes (dosis dependiente): La administración prolongada de dosis altas de hidroxietil almidón pueden causar prurito (comezón) que es un efecto indeseable conocido de los hidroxietil almidones.

Investigaciones:

Comunes (dosis dependiente): La concentración de amilasa sérica puede elevarse durante la administración de hidroxietil almidón y puede interferir con el diagnóstico de pancreatitis. La amilasa sérica se debe a la formación de un complejo enzima-sustrato de amilasa e hidroxietil almidón sujeto a eliminación lenta y no debe considerarse diagnóstico de pancreatitis.

Comunes (dosis dependiente): Con dosis altas los efectos de la dilución pueden causar la dilución correspondiente de los componentes sanguíneos como los factores de la coagulación y otras proteínas plasmáticas y la disminución del hematocrito.

### **Posología y modo de administración:**

Voluven 6% se administra solamente mediante infusión intravenosa.

La dosis diaria y la velocidad de la infusión dependen de la pérdida de sangre del paciente, del mantenimiento o restablecimiento de la hemodinámica y de la hemodilución (efecto de la dilución). Voluven 6% puede administrarse de manera repetida por varios días.

Los primeros 10 a 20 ml se deben infundir lentamente manteniendo el paciente bajo observación atenta (debido a las posibles reacciones anafilácticas/anafilactoides).

Dosis para adultos:

Hasta 50 ml de Voluven 6% por kg de peso corporal (equivalente a 3.0 g de hidroxietil almidón y 7.7 mEq de sodio por kg de peso corporal). Esta dosis equivale a 3,500 ml de Voluven 6% para un paciente de 70 kg.

Dosis pediátrica:

La dosis en niños debe adaptarse a las necesidades de coloides de cada paciente, tomando en consideración el estado de la enfermedad, así como el estado de la hemodinamia y la hidratación (vea la sección 5.1).

En 41 recién nacidos a bebés (< 2 años), se administró una dosis media de  $16 \pm 9$  ml/kg. En 31 niños de 2 – 12 años de edad, se administró la dosis media de  $36 \pm 11$  ml/kg. La dosis en adolescentes > 12 es la misma que la dosis de los adultos.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Hasta la fecha no se conoce ninguna interacción con otros fármacos o productos nutricionales.

Pueden observarse niveles elevados de amilasa sérica temporalmente después de administrar el producto y puede interferir con el diagnóstico de pancreatitis.

En altas dosis los efectos de la dilución pueden causar niveles disminuidos de los factores de la coagulación y de otras proteínas plasmáticas y la disminución del hematocrito.

#### Incompatibilidades

Se debe evitar mezclarlo con otros fármacos. Si, en casos excepcionales, es necesario mezclar con otros fármacos, se debe tener cuidado con la compatibilidad (turbidez o precipitación), inyección higiénica y una buena mezcla.

#### Uso en Embarazo y lactancia:

Hay resultados limitados de estudios clínicos disponibles del uso de una dosis única de Voluven 6% en mujeres embarazadas sometidas a cirugía cesárea con anestesia espinal. No pudo detectarse influencia negativa de Voluven 6% en la seguridad de los pacientes; tampoco se detectó una influencia negativa en los neonatos (vea la sección 5.1).

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal (vea la sección 5.3). No se observó evidencia de teratogenicidad.

Voluven 6% se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

La información sobre el uso de Voluven 6% durante el parto se desconoce, con excepción de la cirugía cesárea (vea anterior). Use si se necesita claramente.

No se conoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra Voluven 6% a una mujer lactante.

#### Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Voluven 6% no tiene influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

#### Sobredosis:

Como con todos los sustitutos de volumen, la sobredosis puede provocar la sobrecarga del sistema circulatorio (por ejemplo, edema pulmonar). En este caso, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y, si es necesario, se debe administrar un diurético.

#### Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B05AA07

Grupo farmacoterapéutico: Sangre y órganos formadores de sangre, Sustitutos de la sangre y Soluciones para perfusión, Sangre y productos relacionados, Sustitutos de la sangre y fracciones de proteínas plasmáticas.

El ingrediente activo hidroxietil almidón 130/0.4, fabricado a partir de almidón de maíz ceroso, consiste principalmente en un polímero de la glucosa (amilopectina) que se compone de manera predominante de unidades de glucosa  $\alpha$ -1,4 conectadas con varias ramificaciones  $\alpha$ -1,6. Voluven 6% es un coloide artificial para reemplazo de volumen. Sus propiedades farmacológicas dependen de la sustitución molar de los grupos hidroxietil (0.4), del peso molecular medio (130,000 Da), de la concentración (6%), de la proporción de sustitución (proporción  $C_2/C_6$ ) de aproximadamente 9:1 así como de la dosis y de la velocidad de infusión. Para describir el peso molecular y las características de sustitución molar del hidroxietil almidón en Voluven 6%, el compuesto se denomina como hidroxietil almidón 130/0.4. La baja sustitución molar, el peso molecular medio y la estrecha distribución del peso molecular de HES 130/0.4 que contiene Voluven 6% contribuyen a sus efectos benéficos sobre la farmacocinético y el efecto del volumen intravascular.

En voluntarios, la infusión de 500 ml de Voluven 6% en 30 minutos resulta en un incremento del volumen no expansivo del tipo meseta de aproximadamente el 100% del volumen infundido, que dura aproximadamente de 4 a 6 horas.

El intercambio isovolémico de la sangre con Voluven 6% mantiene el volumen sanguíneo por lo menos durante 6 horas.

#### Uso pediátrico

En un estudio, recién nacidos e infantes < 2 años de edad sometidos a cirugía programada fueron asignados al azar a recibir Voluven 6% (N=41) o albúmina al 5% (N=41). La media de la dosis del Voluven 6% administrado fue de  $16 \pm 9$  ml/kg.

En otro estudio, niños de 2-12 años de edad sometidos a cirugía cardíaca fueron asignados al azar a recibir Voluven 6% (N=31) o albúmina al 5% (N=30). La media de la dosis administrada fue de  $36 \pm 11$  ml/kg.

El uso de Voluven 6% en adolescentes > 12 años está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Voluven 6% en adultos.

La dosis en niños debe adaptarse a las necesidades de coloides de cada paciente, tomando en cuenta la enfermedad subyacente, la hemodinamia y el estado de hidratación (vea la sección Posología).

Tratamiento de mujeres embarazadas sometidas a cirugía cesárea:

Hay información limitada de estudios clínicos disponible sobre el uso de una dosis única de Voluven 6% en mujeres embarazadas sometidas a cirugía cesárea con anestesia espinal. La incidencia de hipotensión fue significativamente menor para Voluven 6% combinado con cristaloides, comparado con el control solo de cristaloides (36.6% vs. 55.3%). En general, la evaluación de la eficacia mostró beneficios significativos para Voluven 6% en la prevención de hipotensión y en la incidencia de hipotensión grave comparada con el control de cristaloides.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La farmacocinética de hidroxietil almidón es compleja y depende del peso molecular y principalmente del grado de sustitución molar y del patrón de sustitución (proporción C2/C6). Cuando se administra intravenosamente, las moléculas más pequeñas que el umbral renal (60,000 – 70,000 Da) se excretan rápidamente en la orina, mientras que las moléculas más grandes se metabolizan mediante la  $\alpha$ -amilasa plasmática antes de que se excreten por vía renal los productos de degradación.

La media del peso molecular *in vivo* de Voluven 6% en el plasma es de 70,000 – 80,000 Da inmediatamente después de la infusión y permanece por arriba del umbral renal a lo largo del periodo terapéutico.

El volumen de distribución es de aproximadamente 5.9 litros. Dentro de los 30 minutos de la infusión, el nivel plasmático de Voluven 6% aún permanece al 75% de la concentración máxima. Después de 6 horas, el nivel plasmático se disminuye al 14%. Después de la dosis única de 500 ml de hidroxietil almidón, los niveles plasmáticos retornan a la línea basal después de 24 horas.

La eliminación plasmática fue de 31.4 ml/min. cuando se administraron 500 ml de Voluven 6%, con una AUC de 14.3 mg/ml por hora, lo que muestra una farmacocinética no lineal. Las vidas medias plasmáticas fueron  $t_{1/2\alpha} = 1.4$  h y  $t_{1/2\beta} = 12.1$  h cuando se administraron 500 ml en una única ocasión.

Utilizando la misma dosis (500 ml) en sujetos con insuficiencia renal moderada a severo estable, la AUC se incrementó moderadamente por un factor de 1.7 (límites de confianza de 95% de 1.44 y 2.07) en sujetos con  $Cl_{Cr} < 50$  ml/min. comparada con  $> 50$  ml/min. La vida media terminal y la concentración pico de HES no se afectaron por el daño renal. Con  $Cl_{Cr} \geq 30$  ml/min, se pudo recuperar en la orina el 59% del fármaco contra 51% con  $Cl_{Cr}$  de 15 a 30 ml/min. Los niveles plasmáticos de Voluven 6% casi regresaron a los valores basales 24 horas después de la infusión.

No hubo ninguna acumulación plasmática significativa aún después de la administración diaria a voluntarios de 500 ml de una solución al 10% que contenía HES 130/0.4 durante un periodo de 10 días. En un modelo experimental en ratas utilizando dosis repetidas de 0.7 g/kg de peso corporal por día de Voluven 6% durante 18 días, 52 días después de la última administración el almacenamiento tisular fue de 0.6% de la dosis total administrada.

En otro estudio de farmacocinética, ocho pacientes estables con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) recibieron una dosis única de 250 ml (15 g) de HES 130/0.4 (6%).

Se eliminaron 3.6 g (24%) de la dosis de HES durante la sesión de hemodiálisis de 2 horas (500 ml de dializado por minuto, Filtro HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Alemania). Después de 24 horas la media de la concentración plasmática de HES fue de 0.7 mg/ml. Después de 96 horas la media de la concentración plasmática de HES fue de 0.25 mg/ml. HES 130/0.4 (6%) está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento de diálisis (vea la sección 4.3).

No hay información disponible de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes pediátricos o geriátricos. Los efectos del sexo sobre la farmacocinética de Voluven 6% no se ha estudiado.

#### Información preclínica de seguridad

##### Toxicidad por dosis repetida:

Se realizaron tres estudios de toxicología con infusión repetida en tres meses en ratas y perros, en los que se administraron a tres grupos de animales infusiones intravenosas diarias durante tres horas. Los volúmenes de dosis de 60 o de 90 ml/kg de peso corporal de HES 130/0.4 (solución al 10%) o 90 ml/kg de cloruro de sodio inyectable al 0.9% se estudiaron. La toxicidad observada luego de la infusión repetida del hidroxietil almidón coincide con las propiedades oncóticas de la solución, lo que causa hipervolemia en los animales. No se detectó toxicidad específica hacia el HES hasta las dosis de 9 g/kg que es de al menos 3 veces la dosis para humanos. No hubo efectos relacionados con el sexo en la toxicidad luego de la administración repetida de HES 130/0.4 en ratas o en perros.

##### Mutagénesis y carcinogénesis:

No se observaron efectos mutagénicos con la solución de HES 130/0.4 (10%) en las siguientes pruebas sobre la actividad mutagénica: valoración de retromutación con *Salmonella typhimurium* (*in vitro*), células de mamífero en la valoración de la mutación génica *in vitro*, evaluación de la actividad clastogénica en linfocitos periféricos humanos cultivados (*in vitro*), prueba citogenética de la médula ósea en ratas Sprague-Dawley. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de HES 130/0.4 (10%) en soluciones de cloruro de sodio al 0.9%.

##### Toxicidad reproductiva:

En estudios de reproducción en ratas y conejos, HES 130/0.4 (solución al 10%) no tuvo propiedades teratogénicas. La embrio-toxicidad en ratas y conejos se observó solamente en niveles de dosis tóxicas para la madre. Con 5 g/kg de peso corporal/día, se observaron efectos embrietales en conejos. En las ratas, la inyección en bolo de esta dosis durante el embarazo y la lactancia redujo el peso corporal de la descendencia e indujo retrasos del desarrollo. Se observaron signos de sobrecarga de líquidos en las madres. HES 130/0.4 (solución al 10%) no tuvo efecto en los estudios que evaluaron la sensibilización cutánea, la antigenicidad y la compatibilidad sanguínea.

En un estudio de fertilidad en la rata no se observó influencia sobre los parámetros de fertilidad masculina o femenina.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

El producto se debe utilizar inmediatamente después de abrirse.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2022.