

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TETRASPAN® 10 %
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	-
Presentación:	Bolsa de Ecobag con PA6/PP con 500 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	B. BRAUN MELSUNGEN AG, MELSUNGEN, ALEMANIA.
Fabricante, país:	B. BRAUN MELSUNGEN AG, MELSUNGEN, ALEMANIA.
Número de Registro Sanitario:	M-13-123-B05
Fecha de Inscripción:	3 de octubre de 2013
Composición:	
Cada 100 mL contiene:	
Hidroxietilalmidón (HES almidón de papa)	10,0 g
Cloruro de sodio	0,625 g
Cloruro de potasio	0,030 g
Cloruro de calcio dihidratado	0,037 g
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,020 g
Acetato de sodio trihidratado	0,327 g
L-Ácido málico	0,067 g
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hipovolemia debida a una pérdida aguda de sangre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los otros excipientes.
Sepsis
Quemaduras
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
Hipernatremia o hipercloremia graves
Deterioro grave de la función hepática
Insuficiencia cardiaca congestiva

Coagulopatía grave
Pacientes con trasplante de órganos

Precauciones:

Tetraspan 100 mg/ml es una solución hiperoncótica. Por lo tanto, se deben considerar los riesgos de hipervolemia, ya que el efecto de volumen de la solución es mayor que el volumen de líquido perfundido (por movilización de líquido extravascular).

Debido al riesgo de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides), se debe monitorizar estrechamente al paciente e iniciar la perfusión a una velocidad baja.

Se debe ponderar cuidadosamente la indicación de reposición de volumen con almidón hidroxietílico y es necesario realizar una monitorización hemodinámica para el control del volumen y la dosis.

Las soluciones de almidón hidroxietílico solo se deben utilizar cuando los cristaloides solos no se consideren suficientes.

Se debe evitar siempre la sobrecarga de volumen por sobredosis o perfusión demasiado rápida. La pauta de dosificación se debe ajustar con cuidado, especialmente en los pacientes con problemas pulmonares y cardiocirculatorios.

Es preciso monitorizar estrechamente los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico y la función renal. Los electrolitos y los líquidos se deben reponer en función de las necesidades individuales.

Los productos de almidón hidroxietílico están contraindicados en los pacientes con insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal. El uso del almidón hidroxietílico se debe suspender al primer signo de lesión renal. Se recomienda monitorizar la función renal.

Se debe obrar con especial cautela al tratar a los pacientes con deterioro de la función hepática o con trastornos de la coagulación sanguínea.

También se debe evitar una hemodilución grave como consecuencia del uso de dosis altas de soluciones de almidón hidroxietílico en el tratamiento de los pacientes hipovolémicos.

En caso de administración repetida, se deben monitorizar cuidadosamente los parámetros de la coagulación sanguínea. Suspender el uso de almidón hidroxietílico al primer signo de coagulopatía.

En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca abierta con circulación extracorpórea, no se recomienda el uso de productos de almidón hidroxietílico debido al riesgo de sangrado excesivo.

Se debe administrar una cantidad suficiente de líquidos para compensar el déficit de líquido extravascular resultante de la transferencia de líquidos desde el espacio intersticial al intravascular.

Pacientes de edad avanzada:

Es necesario monitorizar estrechamente durante el tratamiento a los pacientes de edad avanzada, que tienen una probabilidad mayor de sufrir fallo cardíaco e insuficiencia renal, y ajustar la pauta de dosificación cuidadosamente con el fin de evitar complicaciones cardiocirculatorias y renales secundarias a hipervolemia.

Población pediátrica:

Los datos en niños son limitados, por lo que no se recomienda el uso de productos de almidón hidroxietílico en esta población.

Influencia sobre los análisis de laboratorio

Se puede producir un aumento transitorio de los niveles de alfa-amilasa tras la administración de soluciones que contienen almidón hidroxietílico. Esto no se debe interpretar como un signo de lesión pancreática.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Generales

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia están directamente relacionadas con el efecto terapéutico de las soluciones de almidón y el volumen administrado, es decir, con la dilución de la sangre como consecuencia del llenado del espacio intravascular sin la administración simultánea de componentes sanguíneos. También se puede producir una dilución de los factores de la coagulación.

Se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides serias que pueden precisar acción inmediata (consultar también la sección “Reacciones anafilácticas/anafilactoides” más abajo).

Las reacciones de hipersensibilidad no dependen de la dosis.

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del hematocrito, reducción de las concentraciones de proteínas plasmáticas	Dilución de los factores de la coagulación, prolongación del tiempo de hemorragia y del TTPa, reducción del nivel del complejo FVIII/FvW (1) (ver sección 4.4)			
Trastornos hepatobiliares					Lesión hepática
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas/anafilactoides de diversos grados (ver “Reacciones	

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				anafilácticas/ anafilactoides " más abajo)	
Trastornos renales y urinarios					Lesión renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Prurito que responde mal a cualquier terapia (2)		
Exploraciones complementarias	Aumento de los niveles séricos de α -amilasa (3)				

- (1) Los efectos se producen tras la administración de volúmenes relativamente grandes de almidón hidroxietílico y pueden afectar a la coagulación sanguínea.
- (2) Este prurito puede aparecer varias semanas después de finalizar las perfusiones de almidón y persistir durante meses. La probabilidad de que se produzca este efecto adverso no se ha estudiado suficientemente para Tetraspan 100 mg/ml.
- (3) Este efecto es consecuencia de la formación de un complejo entre la amilasa y el almidón hidroxietílico de eliminación renal y extrarrenal retardada. Esto no se debe malinterpretar como un dato indicativo de trastorno pancreático.

Población pediátrica

En los estudios clínicos se constató que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños son previsiblemente iguales a los de los adultos.

Información sobre reacciones adversas concretas

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Tras la administración de almidón hidroxietílico, se pueden producir reacciones anafilácticas/anafilactoides de diversos grados que no dependen de la dosis. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente a todos los pacientes tratados con perfusiones de almidón en busca de estas reacciones. En caso de que se produzca una reacción anafiláctica/anafilactoides, se debe suspender la perfusión de inmediato e iniciar el tratamiento agudo habitual.

No es posible predecir mediante pruebas en qué pacientes sería previsible una reacción anafiláctica/anafilactoide, ni el curso o la gravedad de la misma. La profilaxis con corticosteroides no ha mostrado tener un efecto preventivo.

Posología y método de administración:

El uso del almidón hidroxietílico debe restringirse a la fase inicial de la reanimación con volumen con un intervalo de tiempo máximo de 24 horas.

El volumen diario y la velocidad de perfusión dependen del volumen de sangre perdida y de la cantidad de líquidos necesaria para restaurar los parámetros hemodinámicos.

Con el fin de poder detectar lo antes posible cualquier reacción anafiláctica/anafilactoide, los primeros 10-20 ml se deben perfundir lentamente y bajo estrecha monitorización del paciente.

Antes de administrar el AHE, es necesario confirmar la indicación de hipovolemia, p. ej., mediante una evaluación de la positividad de la respuesta del paciente a la reposición de líquidos.

Se deben observar las limitaciones de volumen indicadas por el grado de hemodilución.

Adultos**Volumen diario máximo:**

Si el paciente está hipovolémico, es decir, responde a la reposición de líquidos, se pueden administrar hasta 30 ml/kg de peso corporal (PC) (equivalentes a 3,0 g de almidón hidroxietílico por kg de PC). Esto equivale a 2.100 ml de Tetraspan 100 mg/ml para un paciente que pese 70 kg.

Si no es posible monitorizar el estado hemodinámico del paciente, la dosis debe limitarse a 18 ml por kg de peso corporal.

Velocidad de perfusión máxima:

A los pacientes en choque agudo se les pueden administrar hasta 20 ml por kg de PC por hora (equivalentes a 0,33 ml por kg de PC por minuto o 2,0 g de almidón hidroxietílico por kg de PC por hora), si se ha demostrado la capacidad de respuesta del paciente a la reposición de líquidos.

Si no es posible monitorizar el estado hemodinámico del paciente, la velocidad de perfusión debe restringirse a 18 ml por kg de peso corporal por hora.

En las situaciones potencialmente mortales, se pueden administrar 500 ml rápidamente en forma de perfusión a presión.

Se debe administrar la dosis eficaz más baja posible. El tratamiento se debe guiar mediante monitorización hemodinámica continua para detener la perfusión en cuanto se hayan alcanzado las metas hemodinámicas pertinentes. No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada.

Pacientes de edad avanzada:

Es necesario monitorizar estrechamente durante el tratamiento a los pacientes de edad avanzada, que tienen una probabilidad mayor de sufrir fallo cardíaco e insuficiencia renal, y ajustar la pauta de dosificación cuidadosamente con el fin de evitar complicaciones cardiocirculatorias y renales secundarias a hipervolemia.

Población pediátrica:

Los datos en niños son limitados, por lo que no se recomienda el uso de productos de almidón hidroxietílico en esta población.

No se ha establecido todavía por completo la seguridad y eficacia de Tetraspan 100 mg/ml en la población pediátrica.

Forma de administración

Vía intravenosa.

En caso de perfusión a presión rápida utilizando un envase de plástico con un espacio de aire en su interior, es necesario vaciar el aire tanto del envase como del equipo de perfusión antes de comenzar la perfusión con el fin de prevenir el riesgo de embolia gaseosa que de otro modo podría asociarse a la misma.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Medicamentos que reducen la función renal

El uso concomitante de soluciones de almidón hidroxietílico con medicamentos potencialmente nefrotóxicos como, p. ej., los antibióticos aminoglucósidos, puede potenciar su efecto adverso sobre los riñones.

Medicamentos que causan retención de sodio o de potasio

Dado que el propio producto contiene electrolitos, se debe ponderar la administración concomitante de medicamentos que puedan causar retención de sodio o de potasio.

Glucósidos digitálicos

Unos niveles aumentados de calcio pueden incrementar el riesgo de efectos tóxicos de los glucósidos digitálicos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de almidón hidroxietílico en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en animales con productos similares han mostrado hemorragias vaginales, toxicidad embrionaria y teratogenicidad tras el tratamiento repetido en animales de experimentación.

Se pueden producir efectos perjudiciales sobre el feto en caso de reacciones anafilácticas/anafilactoides secundarias a almidón hidroxietílico en mujeres embarazadas tratadas.

Tetraspan 100 mg/ml solo se debe utilizar durante el embarazo cuando los beneficios potenciales superen a los posibles riesgos para el feto. Esto se debe tener en cuenta especialmente si se está considerando el tratamiento con Tetraspan 100 mg/ml durante el primer trimestre.

Se debe obrar con especial cautela para evitar una sobredosis causante de hipervolemia con la consiguiente hemodilución patológica e hipoxia fetal.

Lactancia

Se desconoce si el almidón hidroxietílico pasa a la leche materna. Se debe obrar con cautela cuando se administre a mujeres en periodo de lactancia. Se puede considerar interrumpir temporalmente la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Sobredosis:**Síntomas**

La sobredosis de Tetraspan llevaría a una hipervolemia no intencionada y a una sobrecarga circulatoria con una caída significativa del hematocrito y las proteínas plasmáticas. Esto se puede asociar a un deterioro subsiguiente de la función cardíaca y pulmonar (edema pulmonar).

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe suspender la perfusión de inmediato y considerar la administración de diuréticos. Se debe administrar tratamiento sintomático al paciente y monitorizar los electrolitos.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: sustitutos sanguíneos y proteínas plasmáticas

Código ATC: B05A-A07

Mecanismo de acción

Tetraspan es un sustituto de volumen plasmático coloidal que contiene almidón hidroxietílico (AHE) en una solución de electrolitos equilibrada. Su peso molecular promedio es de 130.000 Daltons y su sustitución molar 0,42.

Tetraspan 100 mg/ml es hiperoncótico, es decir, el aumento del volumen plasmático intravascular es mayor que el volumen perfundido.

Con una administración isovolémica, el efecto de expansión de volumen persiste durante al menos 4-9 horas. La duración del efecto de volumen se basa fundamentalmente en la sustitución molar y, en menor medida, en el peso molecular promedio. La hidrólisis intravascular de los polímeros del almidón hidroxietílico provoca una liberación continua de moléculas más pequeñas, que también son oncóticamente activas antes de su excreción por vía renal.

Tetraspan 100 mg/ml puede reducir el hematocrito y la viscosidad del plasma.

Tetraspan también ejerce un efecto favorable sobre la microcirculación al alterar las características de flujo de la sangre.

El patrón catiónico del componente cristaloide de Tetraspan 100 mg/ml está adaptado a las concentraciones plasmáticas fisiológicas de electrolitos. El patrón aniónico es una combinación de cloruro, acetato y malato, cuyo propósito es minimizar el riesgo de hipercloremia y acidosis. Las adiciones de acetato y malato en lugar de aniones lactato tienen como finalidad reducir el riesgo de acidosis láctica.

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio de seguridad posautorización (ESPA) europeo, multicéntrico, prospectivo y observacional, para evaluar el uso del almidón hidroxietílico en Venofundin 6% y Tetraspan 6% en niños (n = 1.130) de hasta 12 años sometidos a cirugía.

La seguridad del almidón hidroxietílico en la fase perioperatoria en niños se evaluó en función de las posibles reacciones adversas medicamentosas y los cambios en el equilibrio ácido-base, los electrolitos y la hemoglobina. No se observaron reacciones adversas medicamentosas serias ni graves directamente relacionadas con el almidón hidroxietílico. La

tasa de reacciones adversas fue dependiente de la dosis, pero no se pudo demostrar ninguna relación con la edad.

Se concluyó que, para el uso perioperatorio, una dosis de hasta 20 ml/kg de peso corporal parece ser segura en los niños.

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

Generales

Las características de los electrolitos de Tetraspan son las mismas que las de la fisiología normal.

Absorción

Dado que Tetraspan se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100%.

Distribución

El almidón hidroxietílico es una mezcla de varias moléculas diferentes con distinto peso molecular y grado de sustitución. Como todos los coloides, el almidón hidroxietílico también se almacena temporalmente en especial en las células del sistema fagocítico mononuclear (SFM), sin producir, no obstante, efectos tóxicos irreversibles en el hígado, los pulmones, el bazo y los ganglios linfáticos. Cantidades muy pequeñas del principio activo almacenado en la piel son histológicamente detectables varios meses después de la administración. Se supone que estos fenómenos de almacenamiento son la causa del prurito.

El almidón hidroxietílico no atraviesa la barrera hematoencefálica. No se detectaron concentraciones relevantes de almidón hidroxietílico en el cordón umbilical, lo que descarta la posibilidad de su transferencia maternofetal.

Biotransformación/Eliminación

La eliminación depende del grado de sustitución y, en menor medida, del peso molecular. Las moléculas de tamaño inferior al denominado umbral renal se excretan mediante filtración glomerular. Las moléculas más grandes sufren primero una degradación por la alfa-amilasa, para después excretarse por vía renal. La velocidad a la que se degradan disminuye a medida que aumenta el grado de sustitución de las moléculas.

Tras una perfusión única de 1.000 ml de Tetraspan 60 mg/ml, el aclaramiento plasmático es de 19 ml/min y el AUC de $58 \text{ mg} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$. La semivida sérica terminal es de unas 4-5 horas.

Farmacocinética en los pacientes pediátricos

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre el tratamiento en niños.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios toxicológicos en animales con Tetraspan 100 mg/ml.

Los estudios toxicológicos en animales publicados de tratamiento hipervolémico repetido con productos similares de almidón hidroxietílico han mostrado hemorragias e histiocitosis extensa (acumulación de histiocitos/macrófagos de aspecto espumoso) en varios órganos, con un aumento del peso del hígado, los riñones y el bazo. Se han notificado infiltración grasa y vacuolización de órganos, así como elevaciones de la AST y la ALT en plasma. Se ha sugerido que algunos de los efectos descritos se debieron a hemodilución, aumento de la carga circulatoria y captación y acumulación de almidón en las células fagocíticas.

Se ha notificado que productos similares de almidón hidroxietílico no han sido genotóxicos en las pruebas estándar.

Los estudios de toxicidad para la reproducción con productos de almidón hidroxietílico mostraron hemorragias vaginales y signos de toxicidad fetoembrionaria y teratogenicidad asociados a la administración repetida en los animales de experimentación. Estos efectos pueden deberse a la hemodilución y provocar hipoxia e hipervolemia fetales. Las hemorragias también pueden ser en parte una consecuencia directa de los efectos del almidón hidroxietílico sobre la coagulación sanguínea.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2017.