

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%	FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL	
--	--	---

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NOMBRE DEL PRODUCTO:

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada 1000 mL de solución inyectable contiene:

Poli (0-2-hidroxietyl) 60,00 g (Sustitución Molar 0.38 – 0.45) (Peso Molecular Promedio: 130.000 Da)	
Cloruro de Sodio (Na ⁺ : 154 mmol/L, Cl ⁻ : 154 mmol/L)	9,00 g

Otros constituyentes:

Ácido Clorhídrico Hidróxido de Sodio Agua para inyectables	} para ajuste de pH
--	---------------------

Osmolaridad Teórica	308 mosm/L
pH	4.0 – 5.5
Acidez Titulable	< 1.0 mmol NaOH/L

CLASIFICACION:

Expansor Plasmático.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda, cuando el uso de soluciones de cristaloides no se considera suficiente, durante un máximo de 24 horas, en pacientes adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Voluven® es un hidroxietilalmidón, perteneciente al grupo de coloides sintéticos, obtenido a partir del almidón de maíz ceroso.

El almidón químicamente es una mezcla de dos polisacáridos, la amilosa y la amilopectina. En el caso de la Amilosa corresponde a unidades de glucosa unidas por enlace α 1- 4 que conforman largas cadenas lineales. La Amilopectina está formada por unidades de glucosa unidas por enlaces α 1-4 y α 1-6 que le otorgan una forma ramificada. Debido a estas características su estructura es de forma globular similar al glicógeno humano siendo la Amilopectina el principal principio activo de los hidroxietilalmidones especialmente derivados de maíz ceroso^{64, 70}.

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%	FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL	
--	--	---

Es importante considerar que no todas las fuentes de materia prima presentan la misma pureza y similares concentraciones de amilopectina y de grupos fosfato. Incluso almidones derivados de maíz pero de otras variedades que no son cerosos, tienen menores concentraciones del principio activo^{55,70}.

De esta forma, la fuente de la materia prima desde la cual se obtienen los principios activos de los hidroxietilalmidones es un aspecto importante a considerar sobre la estructura, las características fisicoquímicas y la farmacocinética de las soluciones⁷⁰.

El almidón de maíz ceroso tiene un alto contenido de Amilopectina (95%) y un bajo contenido de grupos fosfato, otorgándole sus características de pureza^{55,70}.

Materias primas como la papa y otras fuentes de maíz contienen menores concentraciones del principio activo, ya que tienen una mezcla de Amilosa y Amilopectina^{55,70}.

Algunos almidones derivados de Sorgo se ha comprobado que en el producto final tiene una mayor turbidez lo cual se explica por la retrogradación que sufren las fracciones de materia prima de baja sustitución y baja ramificación, es decir las cadenas lineales de Amilosa se orientan en forma paralela unidas por sus grupos hidroxilos haciendo que las soluciones se vean opacas.

En los almidones derivados de papa, la Amilopectina posee una alta concentración de fosfato esterificado en el C6 de las moléculas de glucosa, lo que puede ocasionar:

- Formación de complejos con las células de la sangre y las células endoteliales.
- Efectos de Barrido sobre iones como el calcio y el magnesio
- Causar dificultades para la tipificación de grupos sanguíneos^{55,70}.

Además genera riesgo de potenciar efectos adversos propios de los almidones de esta fuente de materia prima. Por esta razón los almidones de papa están contraindicados en disfunción hepática^{pufff70}.

El almidón de maíz ceroso en su estado natural (polvo seco) o estado vegetal puede tener aporte de algunos componentes adicionales, tales como:

% en el polvo seco	PROTEINA	LIPIDOS	FOSFATOS	SULFATOS
Almidón de Maíz Ceroso	0.2 – 0.4 %	0.5 – 0.9 %	0-002 ppm	0.15 ppm

Se puede observar pequeñas cantidades de proteínas, lípidos y sulfatos (dióxido de azufre), este último usado como conservante y adyuvante para la transformación durante el proceso de aislamiento del almidón.

Sin embargo, la materia prima durante el proceso de producción del Hidroxietilalmidón es sometida a transformaciones químicas como la Hidrólisis y procesos de purificación como la Ultrafiltración que disminuyen más de 10 veces estas concentraciones iniciales

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%	FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL	 FRESENIUS KABI
--	--	---

y obteniendo finalmente Voluven® 100% fisiológico, con un 95 % de amilopectina que lo hace similar al glicógeno humano.

Peso Molecular Promedio

El Hidroxietilalmidón (HEA) 130/0.4 como todos los coloides sintéticos, es una mezcla polidispersa de moléculas la cual contiene una baja proporción de moléculas de gran tamaño y altamente sustituidas, las cuales eran responsables básicamente de la acumulación en plasma. También contiene una baja proporción de moléculas muy pequeñas que son excretadas de forma inmediata vía renal ⁷⁰.

El HEA 130/0.4, comparado con otros tipos de hidroxietilalmidones, muestra un tamaño y una distribución molecular favorable que permite que haya suficientes fragmentos pequeños oncoticamente activos que mantienen la duración del efecto expansor de forma estable ⁷⁰.

Sustitución molar

La sustitución molar (SM) se refiere a la relación entre el número de grupos hidroxietilo presente en cada 10 moléculas de glucosa y tiene relación directa con la permanencia de los almidones en el espacio intravascular. De la SM depende la rapidez con que los almidones son metabolizados por la enzima α -amilasa y también afecta la capacidad de retención de agua de la molécula. Voluven® tiene una SM menor a la de cualquier almidón existente en el mercado y es de 0,4 ⁷⁰.

Patrón de Sustitución

Es la relación entre los radicales hidroxietilo unidos en el carbono 2 (C2) y los unidos en el carbono número 6 (C6), sabiendo que la hidroxietilación en C2 protege más que en C6 frente a la degradación por la enzima α 1-4 amilasa. En el caso de Voluven® el PS es de 9:1 lo que permite junto a la disminución de SM y PM mantener una efectividad similar a la de los almidones 200/0,5 ⁷⁰.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

Código ATC: B05AA07

Grupo Farmacoterapéutico: Substituto del plasma y de las fracciones de proteínas plasmáticas.

Voluven® es un coloide artificial utilizado 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.

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

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

**Voluven® Solución
inyectable para
Infusión
intravenosa 6%**

**FOLLETO DE
INFORMACION AL
PROFESIONAL**



Tratamiento de las mujeres embarazadas sometidas a Cesaría:

Existen pocos datos disponibles de estudios clínicos del uso de una dosis única de Voluven® en mujeres embarazadas sometidas a cesaría con anestesia espinal. La aparición de hipotensión fue significativamente menor para Voluven® en comparación con cristaloides control (36,6% vs 55,3%).

Beneficios clínicos:

La meta de la terapia de reemplazo de volumen es mantener, incrementar o restaurar temporalmente la perfusión tisular hasta que los mecanismos fisiológicos puedan corregir la hipovolemia. Se ha demostrado clínicamente que Voluven® produce una rápida restauración de la circulación general; evita la fuga capilar²²; evita el edema tisular; mejora la microcirculación^{22, 68, 69, 77}; provee mejor oxigenación tisular^{17, 28, 78, 79}; disminuye pérdidas sanguíneas⁶³; mejora parámetros hemodinámicos; evita la sobre carga de fluidos²¹; tiene un efecto hemodinámico estable por 4 horas²³; disminuye la liberación de factores inflamatorios^{22, 68, 69, 77} y reduce los vómitos y náuseas post operatorios^{36, 51, 62}. En relación a la incidencia de reacciones anafilácticas, los estudios demuestran que los hidroxietilalmidones presentan el riesgo más bajo, en comparación con otro tipo de coloides, tales como albúmina, gelatinas y dextranos².

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS:

La farmacocinética del Hidroxietil almidón 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 que los productos de degradación se excreten renalmente.

El peso molecular promedio 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 un lapso de tiempo de 4 – 6 horas.

El volumen de distribución es aproximadamente de 5,9 litros. A los 30 minutos de la infusión, el nivel plasmático de Voluven® es todavía el 75% de la concentración máxima. Después de la administración de una dosis única de 500 mL de hidroxietil almidón, luego de 6 horas, el nivel plasmático ha disminuido a un 14% y casi han vuelto a los niveles basales a las 24 horas.

Cuando se administra 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 demuestra una farmacocinética no lineal. Cuando se administró una dosis única de 500 mL, las medias plasmáticas fueron $t_{1/2\alpha} = 1,4$ h y $t_{1/2\beta} = 12,1$ h.

Usando la misma dosis (500 mL) en sujetos con insuficiencia renal estable media a severa, el AUC (área bajo la curva) se incrementa moderadamente en un factor de 1,7 (límite de confiabilidad 95%, 1,44 y 2,07) en sujetos con $Cl_{Cr} < 50$ mL/min comparado con > 50 mL/min. La vida media terminal y los pic de concentración de HES no fueron afectados por el daño renal. A un $Cl_{Cr} \geq 30$ mL/min, el 59% de la droga puede ser recuperada en la orina, versus el 51% a un $Cl_{Cr} 15$ a 30 mL/min.

No hay acumulación plasmática significativa después de una administración diaria de 500 ml de una solución de HES 130/0.4 al 10% durante un periodo de 10 días.

En un modelo experimental en ratas utilizando dosis repetidas de 0,7 g/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.

**Voluven® Solución
inyectable para
Infusión
intravenosa 6%**

**FOLLETO DE
INFORMACION AL
PROFESIONAL**



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Para perfusión intravenosa continua.

Los primeros 10-20 ml se deben infundir lentamente, bajo una cuidadosa observación del paciente (debido a posibles reacciones anafilactoides).

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)

Dosis máxima diaria:

Hasta 50 ml de voluven / kg peso corporal. (Equivalente a 3,0 g de Hidroxietil almidón y 7,7 mmol de Sodio/kg de peso corporal). Esto equivale a 3.500 mL de Voluven 6% para un paciente de 70 kg de peso.

Voluven® 6% puede ser administrado durante varios días, de acuerdo a la necesidad del paciente. La duración del tratamiento depende de la duración y magnitud de la hipovolemia, de la hemodinámica y de la hemodilución.

CONTRAINDICACIONES:

- Pacientes críticamente enfermos, incluidos aquellos con sepsis o quemados.
- Pacientes con disfunción renal preexistente.
- Pacientes que reciben tratamiento de diálisis.
- Hipersensibilidad conocida a los hidroxietil almidones.
- Pacientes con sobrecarga de líquidos (hiperhidratación), especialmente en caso de edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva.
- Pacientes con hemorragia intracraneal.
- Pacientes con daño hepático severo.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

Las soluciones parenterales de Hidroxietil Almidón no deben utilizarse en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido al mayor riesgo de insuficiencia renal grave y mayor mortalidad.

El uso de HES se debe discontinuar al primer signo de daño o al primer signo de coagulopatía.

Se ha reportado caso de disfunción renal con necesidad de terapia de reemplazo (diálisis) hasta 90 días después del tratamiento con hidroxietil Almidón, por lo que se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante todo ese tiempo.

Se debe tener especial cuidado con los pacientes que padezcan algún trastorno hepático o trastornos de la coagulación. Se debe monitorizar la función renal en los pacientes que recién inician HES.

No se recomienda el uso de este producto en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto en asociación con bypass cardiopulmonar, debido a que estos pacientes están expuestos a riesgo de sangrado excesivo. Si después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y de considerar otras opciones de tratamiento, se decide su uso en este tipo de pacientes, se deberá monitorizar su estado de coagulación durante la cirugía y se deberá discontinuar su uso ante el primer signo de coagulopatía.

**Voluven® Solución
inyectable para
Infusión
intravenosa 6%**

**FOLLETO DE
INFORMACION AL
PROFESIONAL**



Se debe evitar en general la sobrecarga de líquidos debida a una sobre dosificación. Se debe tener en consideración particularmente para pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunciones renales graves el riesgo aumentado de hiperhidratación. Se debe adaptar la posología.

En caso de deshidratación grave se debe administrar primero una solución de cristaloides.

Se debe tener particular cuidado en caso de trastornos en la coagulación sanguínea. Ej. Casos graves de enfermedad de von Willebrand. Es importante administrar el líquido suficiente y monitorizar regularmente la función renal y balance de líquidos.

Se deben monitorizar los electrolitos séricos.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

No hay actualmente datos clínicos disponibles sobre el uso de Voluven® durante el embarazo.

Existen pocos datos de estudios clínicos disponibles en la utilización de una dosis única de Voluven® en mujeres embarazadas sometidas a cesaría con anestesia espinal. Puede ser detectada una influencia no negativa de Voluven® en la seguridad del paciente; en neonato una influencia negativa podría no ser detectada.

Estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo post natal. No se ha observado evidencia de teratogenicidad.

Voluven® 6% debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si el Hidroxietilalmidón se excreta por la leche materna humana. La excreción de Hidroxietilalmidón en la leche no se ha estudiado en animales. La decisión sobre si se debe continuar/interrumpir la lactancia o para continuar/interrumpir el tratamiento con Voluven® debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia de Voluven® para la mujer.

No hay actualmente datos clínicos disponibles sobre el uso de Voluven® 6% en mujeres en periodo de lactancia.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

No se conocen, hasta el momento, interacciones con otros medicamentos o soluciones de alimentación parenteral.

La concentración de amilasa en suero puede elevarse durante la administración de Hidroxietil almidón y puede interferir con el diagnostico de pancreatitis.

Las siguientes pruebas de estabilidad han sido realizadas con Voluven® demostrando la compatibilidad físico- química hasta 24 horas a temperatura ambiente.

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%	FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL	
--	--	---

Tabla de prueba de compatibilidad

Voluven® 130/0,4/9:1	Cantidad
Dipidolor Solución inyectable (8tm)	2ml
Dormicum 15 solución inyectable	3 ml
Fentanyl- Janssen solución inyectable (8tm)	1 ml
Fortecortin Mono (8 ampollas)	2 ml
Lysthenon 2 % solución inyectable	5 ml
Norcuron 4 mg polvo seco mas 1 ml de solución	1 ml
Rohypnol solución (8tm)	1 ml
Tracrium solución inyectable	2,5 ml
Heparina sodica Braun 10000	0,5 ml
Solu Decortin H 250 mg	5 ml
Solu Decortin H 250 mg	15 ml
Trental solución para infusión	3 ml
Trental solución para infusión	15 ml

REACCIONES ADVERSAS:

Los medicamentos que contienen Hidroxietil almidón en casos muy raros pueden dar lugar a reacciones anafilactoides (hipersensibilidad, síntomas leves de gripe, bradicardia, taquicardia, bronco espasmo, edema pulmonar no cardiaco). En el caso en que aparezca una reacción de intolerancia la perfusión se debe interrumpir inmediatamente e iniciar el tratamiento médico de emergencia apropiado.

La administración prolongada de altas dosis de hidroxietil almidón comúnmente causa prurito (picazón), que es un efecto adverso común del hidroxietil almidón.

La concentración de amilasa sérica puede aumentar durante la administración de hidroxietil almidón y puede interferir con el diagnóstico de pancreatitis.

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 u otras proteínas plasmáticas y a una disminución del hematocrito.

Con la administración de hidroxietil almidón 130/0.4 pueden en forma rara aparecer trastornos de la coagulación de la sangre, dependiendo de la dosis.

Tabla: Frecuencia y aparición de reacciones adversas al Medicamento

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa al medicamento	Frecuencia y aparición
Trastornos del sistema linfático y sangre	Trastornos de coagulación	Raro (en dosis altas) (>0.01% -<=0.1%)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones anafilactoides	Raro (>0.01% -<=0.1%)
Trastorno del tejido subcutáneo	Prurito	Común (dosis dependiente) (>=1% - < 10%)
Investigación	Aumento de amilasa en el suero	Común (dosis dependiente) (>=1% - < 10%)
	Disminución de hematocritos	Común (dosis dependiente) (>=1% - < 10%)
	Disminución de proteínas plasmáticas.	Común (dosis dependiente) (>=1% - < 10%)

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%	FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL	
--	--	---

SOBREDOSIFICACIÓN:

Como con todos los expansores plasmáticos, 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.

Toxicidad subcrónica:

La infusión intravenosa de 9 g de hidroxietil almidón contenida en Voluven®/kg peso corporal/días en ratas y perros durante 3 meses no produjo signos de toxicidad, a excepción de una toxicidad de la mayor carga de trabajo del riñón y el hígado, la capacitación y el metabolismo de hidroxietil almidón en el sistema retículoendotelial, parénquima hepático y en otros tejidos asociados con el estado de los animales no fisiológico durante el periodo de prueba. La dosis tóxica este por encima de 9 g de hidroxietil almidón contenida en Voluven®/kg de peso corporal/día, que es por lo menos 3 veces mayor que la máxima dosis terapeuta humana.

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.

Si la solución presenta turbidez o partículas extrañas, deséchela.

ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura inferior a 25° C. No congelar.

El producto puede calentarse a baño María previo a su utilización.

INSTRUCCIONES PARA EL USO Y MANEJO DEL PRODUCTO:

Para ser usado inmediatamente después de abierto.

No utilice Voluven después de la fecha de expiración. Cualquier porción no utilizada del producto debe ser descartada.

Utilice solo soluciones claras, libre de partículas y contenedores intactos.

Remueva la sobre bolsa previo al uso.

Mantenga el producto fuera del alcance de los niños.

TIPO DE ENVASE

Bolsa colapsable de poliolefina (Freeflex®) conteniendo "X" mL de solución.

Bolsa PVC conteniendo "X" mL de solución.

Botella de vidrio conteniendo "X" mL de solución.

CARACTERISTICAS DEL ENVASE Freeflex®

Un sin número de diferentes materiales polímeros son utilizados en la producción de los contenedores para la solución de infusión, los cuales están disponibles en el mercado. La opción tradicional para un material de empaque primario más flexible ha sido el cloruro de polivinilo (PVC). Este material posee un conjunto deseable de propiedades para aplicaciones de empaque. Sin embargo, existen dos desventajas mayores: el

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%	FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL	
--	--	---

impacto en el medio ambiente debido al alto contenido de cloruro y el riesgo de la migración de plastificantes.

Un grupo de materiales polímeros con un potencial mejorado son las poliolefinas, Ej. Polipropileno (PP) y polietileno (PE). Basado en las consideraciones de aceptabilidad química y biológica, así como el desempeño físico de formulaciones de polietileno ya existentes, se creó el sistema de empaque Freeflex®.

El nombre Freeflex® es la marca registrada para el sistema de empaque Freeflex® (bolsa de un compartimiento). La bolsa Freeflex® es un sistema de bolsa para soluciones parenterales y ya ha sido aprobada para varias soluciones de infusión como electrolitos, glucosa y coloides.

ENVASE PRIMARIO

El envase primario contiene la solución y consiste en una película de poliolefina y dos puertos. Un puerto es usado para la inyección (adición) de drogas y el otro puerto es usado para la infusión (administración) del contenido de la bolsa Freeflex® hacia el paciente. Para la bolsa primaria, las películas A (SF9) y B (M312) son usados alternados como películas primarios. La funcionalidad y seguridad de la bolsa Freeflex® no es afectado por el uso alterno de las películas y tubos. La bolsa de solución es etiquetada durante su producción, ya sea a través de la técnica “impresión flexo” o la técnica “impresión de timbre caliente”. La bolsa primaria es una película flexible y tiene buena resistencia química, buenas características de sellado, buena barrera de vapor y es esterilizable. Los dos tubos son conectados a la película a través de un proceso de sellado por calor.

La película de la bolsa primaria A (SF9) o B (M312) es una película flexible procesada para permitir el sellado por calor y la esterilización a los 121° C sin ningún deterioro de la estructura o la deformación térmico. Los dos tubos (tubo extraíble o tubo de inyección moldeado) son conectados a la película por el proceso de fundido a través de calor.

Los tubos son cerrados con intermedios, el tapón sin látex y la casquilla de polipropileno que no tiene contacto con la solución. El tapón puede estar separado de la solución de infusión por la membrana polipropileno o puede estar en contacto con la solución de infusión.

ENVASE SECUNADARIO

Esta bolsa plástica secundaria es utilizada para proveer una barrera secundaria a la transmisión del vapor del agua y para proteger la bolsa del medio ambiente. Se envuelve inmediatamente después de rellenarlo y antes del esterilización.

El envase es completamente colapsable y no depende de la entrada constante de aire externo para la administración. Esto es considerado una ventaja importante desde el punto de vista de la contaminación. Lo colapsable, combinado con la pequeña y controlada cantidad de aire provisto al producto, ofrece la posibilidad de aplicar presión a la infusión en caso de emergencia.

Los envases tienen suficiente capacidad para agregar volúmenes extra hasta más de 200 ml (bolsa de 1000 ml) y 100ml (bolsa de 500ml). Debido a esto, las drogas se pueden agregar sin retirar el volumen correspondiente de solución de infusión.

La composición de los materiales plásticos son escogidos de tal forma de garantizar las

Voluven® Solución inyectable para Infusión intravenosa 6%	FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL	
--	--	---

propiedades funcionales a la vez de minimizando posibles derrames tóxicos. El tapón utilizado cumple con la Ph. Eur. Monografía 3.2.9 “Encierros de goma para los envases de preparaciones parenterales acuosas”. Se comprobó que todos los materiales testeados son adecuados al ser usado con Voluven 6% solución balanceado de infusión.

Además, las tintas de impresión usadas para etiquetar las bolsas han sido testeadas por si se migran las tintas hacia la solución. No hubo evidencia de migración de las tintas de impresión hacia la solución. Los estudios demuestran que las tintas de impresión son adecuados para etiquetar las bolsas interiores usados en contacto con la solución de infusión.

El envase es resistente al estrés termal: Incluso después de esterilización a 121°C por 30 minutos, no hubieron alteraciones significativas como grietas, decoloración, de laminación etc. La integridad del sistema del envase ha sido establecida; concuerda con los requerimientos de resistencia a presión y, cuando se expuso a contaminación microbiológica, ningún microorganismo pudo penetrar a través de los materiales.

Lotes de envases fueron esterilizados a 121°C por hasta 30 min. Y a 70°C por 24 horas para poder determinar los efectos del estrés bajo las peores condiciones. Los resultados de las pruebas químicas demuestran que el envase no exhibe alteraciones significativas después de esterilización utilizando las condiciones mencionados anteriormente. Estas condiciones exceden el peor de los casos condiciones de esterilización, por lo tanto asegura que el envase primario sería lo suficientemente estables durante esterilización bajo condiciones estándares (121°C con un valor F0 > 0 = 15).

Ambos métodos, físico y microbiológico, fueron usados para validar el método de esterilización. Basado en los resultados de los estudios de penetración de calor, las especificaciones necesarios para la aspiradora entre las bolsas primarias y secundarias han sido establecidos. Las condiciones especificadas de esterilización (121°C, F0 > 0 = 15) asegura que la descomposición del ingrediente activo debido a la reacción termal se reduce al mínimo, y que simultáneamente el factor de reducción microbiológico sea 10⁻⁶ para la resistencia al calor del bacilo *Stearothermophilus*, garantizando la seguridad del producto.

Las propiedades técnicas de la bolsa Freeflex® han sido testeadas a través de pruebas de propiedades físico/técnico para el envase como estabilidad termal (resistencia al calor), resistencia al agolpamiento (compresión), aprueba de derrames (tirantez), estabilidad de caídas, permeabilidad de vapor de agua, lanzamiento de la partícula (materia de la partícula), propiedades de adhesivos y evitar derrames del tapón (fuerza adhesiva del envase de infusión y el tirantez de la punta que pincha), tirantez en la punta de inyección, lazos para la suspensión (colgador), al igual que interfase entre el set de infusión, Ej. Punto, y el puerto. El sistema de empaque Freeflex® aprobó todas las pruebas a las cuales fue sometido

Bibliografía (se adjuntó en un CD, que fue ingresado a través de Oficina de Partes)

1. **L. O. Lamke and S.O. Liljedahl.** Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. Resuscitation, 1976; 5, 93-102.
2. **M. C. Laxenaire, et al.** Reactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. Ann. Fr. Anesth Reanim. 1994 ; 13 :301-310.
3. **Kaidomar M., et al.** Use of plasma expanders during liver Transplantation – Elohes® 6% versus Plasmion®.1996.
4. **Oeveren et al.:** Increased von Willebrand factor after low molecular weight HES priming solution in cardiopulmonary bypass. British Journal of Anaesthesia 1998; Vol 80 Suppl 1 May.
5. **Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al.** Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [HES (130/0.4)] after single-dose infusion of 6% or 10% solutions in healthy volunteers Clin Drug Investig 1998; 12(2):151-60.
6. **Jamnicky M, Zollinger A, Seifert B, et al.** Compromised blood coagulation: An in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. Anesth Analg 1998; 87(5):989-93.
7. **Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al.** Effect of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [6% HES (130/0.4)] on blood and plasma volumes after bleeding in 12 healthy male volunteers. Clin Drug Investig 1999; 17(2):119-25
8. **Bepperling et al.:** HES 130/0,4 , a new HES specification: tissue storage after multiple infusions in rats. Critical Care 1999 Vol1 Supl 6
9. **Oeveren et al.:** Preserved endothelial and formed blood element function after use of medium molecular weight HES in cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia .1999; Volume 82 Suppl 1
10. **Huet et al.:** A novel hydroxyethylstarch (Voluvan®) for effective perioperative plasma volume substitute in cardiac surgery. Can J. Anesth 2000; 47:12 pp 1207-1216.
11. **Burns SM,** Spinal anaesthesia for caesarean section: current clinical practice. Hospital medicine, 2000, Vol 61 No 12.
12. **Morgan Pamela,** The effects o fan increase of central blood volumen before spinal anesthesia for cesarean delivery: A Qualitative systematic review. Obstetric Anesthesia, 2001; 92: 997- 1005
13. **Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, et al.** The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights of platelet function. Anesth Analg 2001; 92(6):1402-7.
14. **Langeron O, Doelberg M, Ang ET, et al.** Voluvan®, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopaedic surgery than HES 200/0.5. Anesth Analg 2001; 92(4):855-62.

15. **Haisch Gerd**, The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethylstarch preparation (6 % HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Cardiovascular Anesthesia*, 2001,92:565-71
16. **Ellger B, Freyhoff J, Van Aken H, et al.** High-dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery: Impact on coagulation and incidence of postoperative itching
17. **Lang Katrin**, Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001, 93:405-9.
18. **Laxenaire and al.** Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two years survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87: 549-58.
19. **Rivers E. et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal Medicine* 2001; 8:345: 1368-77
20. **Ellger B, et al.** High dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery does not alter coagulation. *Eur J Anaesthesiol*, 2002; 19:Suppl 24: 77
21. **Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al.** The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002.
22. **Lang and al.** Volume Replacement with HES 130/0,4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anesth* 2003/50:10/pp 1009-1016.
23. **Felfernig M, Franz A, Bräunlich P, et al.** The effects of hydroxyethyl starch solutions on thromboelastography in preoperative male patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(1):70-3.
24. **Ickx BE, Bepperling F, Melot C, et al.** Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2003; 91(2):196-202.
25. **Kasper SM, Meinert P, Kampe S, et al.** Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003; 99(1):42-7.
26. **Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, et al.** Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003; 96(5):1453-9.
27. **Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al.** Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. *Drugs R D* 2003; 4(3):149-57.
28. **Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, et al.** Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 2003; 96(4):936-43.

29. **Dieterich JH** Recent developments in European colloid solutions. J Trauma 2003; 54(5 Suppl.):S26-30.
30. **T. Stand. et cols.** Intra-operative volume replacement with hydroxyethyl starch 130/0.4 in comparison with albumin in newborns and infants European Journal of Anaesthesiology. 2003; 20: Suppl 30: A-558.
31. **Savvina I.** Intraoperative Voluven® use in pediatric neurosurgical patients, critical care medicine, 2003; 604.
32. **H Lochbuhler. et cols.** Hydroxyethyl starch HES 130 /0.4 in pediatric surgery: results of an explorative, controlled, multicenter safety study, Critical Care, 2003; 7: Suppl 2:107.
33. **N. Singh et al.** Morphological, Thermal and rheological properties of starches from different botanical sources, Food Chem. 2003; 81: 219- 231.
34. **Sander et al.** Equivalence of HES 130/0.4 and HES 200/0.5 for peroperative volume replacement in major gynecological surgery. Acta Anaesthesiologica Scand, 2003; 47:1151-1158.
35. **Keith P. Allison, et al.** Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatin for trauma resuscitation, The Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care. Hans- Jürgen Dietrich, MD. Recent Developments in European Colloid Solutions. The Journal of trauma 2003; 54;S26-S30
36. **Sucre M.J,** Effectiveness of volume preload before spinal anaesthesia for caesarean section: 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 versus lactated ringer's solution. 2004
37. **Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, et al.** Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. Anesth Analg 2005; 101(3):629-34.
38. **Fenger-Eriksen C, Rasmussen CH, Jensen TK, et al.** Renal effects of hypotensive anaesthesia in combination with acute normovolaemic haemodilution with hydroxyethyl starch 130/0.4 or isotonic saline. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49(7):969-74.
39. **Jungheinrich C, Neff TA.** Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. Clin Pharmacokinetic 2005; 44(7):681-99.
40. **Gredilla E,** Eficacia y seguridad de la prehidratación con diferentes soluciones en intervenciones de cesárea con anestesia intradural. Revista española de anestesia y reanimación, 2005.
41. **Fraile JR,** Análisis observacional de las alteraciones de la hemostasia en cesáreas con anestesia intradural tras precarga con hidroxietilalmidon, Voluven. Revista española de anestesia y reanimación, 2005.
42. **Vincent JL. Et al.** Fluid Challenge revisited. Critical Care Medicine. 2006; 34:1333-37.
43. **Godet G, et al.** Does volume substitution with HES 130/0.4 affect renal safety in abdominal aortic surgery Critical Care, 2006;10 Suppl:1,173.

44. **Chong Sung K, Kum Suk P, Mi Ja Y, et al.** Effects of intravascular volume therapy using hydroxyethyl starch (130/0.4) on postoperative bleeding and transfusion requirements in children undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(1):108-11.
45. **Shen NP, Egorov VM, Brezgin FN** [Infusion therapy for burn shock in children.] *Anesteziol Reanimatol* 2006; (1):43-5
46. **Palumbo D, Servillo G, D'Amato L, et al.** The effects of hydroxyethyl starch solution in critically ill patients. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(7-8):655-64.
47. **S. Saudan, M. et cols.** Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus 5% human albumin in children undergoing spinal fusion: safety and efficiency. *European Journal Anesthesia, Paediatric anaesthesia and intensive care* 2006; A-662.
48. **M. Khalife, C. et cols.** 6% HES 130/0.4 versus 4% albumin for volumen replacement in paediatric cardiac surgery: cyanotic congenital disease. *European Journal Anesthesia, 2006; A-300.*
49. **Kozek-Langenecker SA, et al.** Hydroxyethyl starch 130/0.4 reduces blood loss in major surgery. *Intensive Care Med*, 2006;32 Suppl 1: 217
50. **Cheng D, et al.** Colloids for perioperative plasma volume expansion: systematic review with meta-analysis of controlled trials. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 2007; 9: Sppl1:3.
51. **Ko JS, Kim, CS, Cho HS, et al.** A randomized trial of crystalloid versus colloid solution for prevention of hypotension during spinal or low-dose combined spinal-epidural anaesthesia for elective caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16(1):8-12.
52. **Mahmood A, Gosling P, Vohra RK** Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 2007; 94(4):427-33.
53. **Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al.** Effects of hdroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007; 98(2):216-24.
54. **Lehmann G, Marx G, Förster H** Bioequivalence comparison between hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 and hydroxyethyl starch 130/0.4/9:1. *Drugs R D* 2007; 8(4):229-40.
55. **Sommermeyer K, Cech F, Schossow R** Differences in chemical structure between waxy maize- and potato starch-based hydroxyethyl starch volume therapeutics. *Transfus Altern Transfus Med* 2007; 9(3):127-33
56. **Gapay Angelina MD; et cols.** HES 130/0.4 in children with severe sepsis: an observational case. *Transfusion alternatives in transfusion medicine*, 2007.
57. **Sudhakar GV, Lakshmi P** Role of HES 130/0.4 in resuscitation of patients with major burn injury. *Transfus Altern Transfus Med* 2008; 10:43-50.
58. **Meyer P, Pernet P, Hejblum G, et al.** Haemodilution induced by hydroxyethyl starches 130/0.4 is similar in septic and nonseptic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(2):229-35.

59. **Blasco V, Leone M, Antonini F, et al.** Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth* 2008; 100(4):504-8.
60. **Godet G, Lehot JJ, Janvier G, et al.** Safety of HES 130/0.4 (Voluven®) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallelgroup multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25(12):986-94.
61. **Standl T, Lochbuehler H, Galli C, et al.** HES 130/0.4 (Voluven®) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(6):437-45
62. **Madi-Jebara S, Ghosn A, Sleilaty G, et al.** Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven®) versus lactated Ringer's solution. *Lebanese Med J* 2008; 56(4):203-6.
63. **Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, et al.** The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: A pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008; 107(2):382-90.
64. **Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, et al.** Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23(2):193-212.
65. **Mukhtar A, Aboulfetouh F, Obayah G, et al.** The safety of modern hydroxyethyl starch in living donor liver transplantation: a comparison with human albumin. *Anesth Analg* 2009; 109(3):924-30.
66. **Ooi JS, Ramzisham AR, Zamrin MD** Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17(4):368-72.
67. **Schabinski F, Oishi J, Tuche F, et al.** Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 2009; 35(9):1539-47
68. **Xie Junran, M.D.** Hydroxyethylstarch 130/cytokines and attenuates nuclear factor – k B activation and toll – like receptors expression in monocytes during sepsis. *Journal of surgical research*; 2009 (1-6).
69. **Kimberger Oliver,** Goal directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anaesthesiology*, 2009 v 110, No 3.
70. **Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker SK, et al.** Hydroxyethyl starches: Different products – different effects. *Anesthesiology* 2009; 111(1):187-202.
71. **Teoh WH, Sia AT.** Colloid preload versus coload for spinal anesthesia for cesarean delivery: The effects on maternal cardiac output. *Anesth Analg* 2009; 108(5):1592-8.
72. **Tamiselvan perumal,** The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned caesarean delivery under spinhal anesthesia: A randomized trial. *Anesthesia and Analgesia*, 2009, Vol 109, No 6

**Voluven® Solución
inyectable para
Infusión
intravenosa 6%**

**FOLLETO DE
INFORMACION AL
PROFESIONAL**

 **FRESENIUS
KABI**

73. **Wang C, Jiang H, Zhang Z, et al.** Effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 on intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis (SAP) – a prospective, randomized, controlled, multicenter, open label study. 4th World Congress of the Abdominal Compartment Syndrome (WCACS), Trinity College, Dublin Ireland, June 24th - 27th 2009.
74. **Yang ZY, Wang CY, Jiang HC, et al.** [Effects of early goal-directed fluid therapy on intra-abdominal hypertension and multiple organ dysfunction in patients with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009; 47(19):1450-4.
75. **Cristopher Hanart, MD; et cols.** Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: Albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4, *Critical Care Medicine*, 2009; 7:1-5.
76. **Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen A, et al.** Comparison of the effect of 6 % Hydroxyethyl starch and gelatin on cardiac and stroke volume index: a randomized, controlled trial after cardiac surgery. *Perfusion*, 2010.
77. **Lobo Dileep**, Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9 % saline, 4 % succinylated gelatine (Gelofusine) and 6 % hydroxyethylstarch (Voluven) on blood volume endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Critical care medicine*, 2010, Vol 38 No 2.
78. **Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al.** Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care* 2010; 25(4):659.e1-8.
79. **Balkamou Xanthippi, M.D** Hydroxyethyl Starch 6 % (130/0.4) ameliorates acute lung injury in swine hemorrhagic shock. *Anesthesiology*, 2010, v 113, N 5.