



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3298

BUENOS AIRES, 01 ABR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000976-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FRESENIUS KABI S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VOLULYTE 6 % / HIDROXIETIL ALMIDON (HES 130/0,4) EN SOLUCION ISOTONICA DE ELECTROLITOS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION, POLI (O-2-HIDROXIETIL) ALMIDON 60,00 g - ACETATO SODICO TRIHIDRATADO 4,63 g - CLORURO SODICO 6,02 g - CLORURO POTASICO 0,30 g - CLORURO MAGNESICO HEXAHIDRATADO 0,30 g, aprobada por Certificado N° 55.505.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de

NSZ
UP
✓



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3298

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOLULYTE 6 % / HIDROXIETIL ALMIDON (HES 130/0,4) EN SOLUCION ISOTONICA DE ELECTROLITOS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION, POLI (O-2-HIDROXIETIL) ALMIDON 60,00 g - ACETATO SODICO TRIHIDRATADO 4,63 g - CLORURO SODICO 6,02 g - CLORURO POTASICO 0,30 g - CLORURO MAGNESICO HEXAHIDRATADO 0,30 g, aprobada por Certificado N° 55.505 y Disposición N° 1775/10, propiedad de la firma FRESENIUS KABI S.A., cuyos textos constan de fojas 37 a 38,



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3298

41 a 42, 45 a 46, 99 a 104, para los rótulos y de fojas 10 a 33, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1775/10 los rótulos autorizados por las fojas 37 a 38 y 99 a 100, los prospectos autorizados por las fojas 10 a 17, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.505 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000976-16-6

DISPOSICIÓN N° 3298

Jfs

DR. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

SP ESN



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **3298** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.505 y de acuerdo a lo solicitado por la firma FRESENIUS KABI S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VOLULYTE 6 % / HIDROXIETIL ALMIDON (HES 130/0,4) EN SOLUCION ISOTONICA DE ELECTROLITOS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION, POLI (O-2-HIDROXIETIL) ALMIDON 60,00 g - ACETATO SODICO TRIHIDRATADO 4,63 g - CLORURO SODICO 6,02 g - CLORURO POTASICO 0,30 g - CLORURO MAGNESICO HEXAHIDRATADO 0,30 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1775/10.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-009801-09-0.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|-----------------------|----------------------------------|---|
| Prospectos, rótulos.- | Anexo de Disposición Nº 1775/10. | Prospectos de fs. 10 a 33, corresponde desglosar de fs. 10 a 17. Rótulos de fs. 37 a 38, 41 a 42, 45 a 46, 99 a 104, corresponde desglosar e fs. 37 a 38 y 99 a 100.- |

NSV
A
SP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma FRESENIUS KABI S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.505 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **01 ABR, 2016** de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000976-16-6

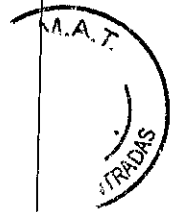
DISPOSICIÓN Nº **3298**

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

NSJ
CP

01 ABR. 2016 3 29 8



PROYECTO DE PROSPECTO

VOLULYTE 6%

HIDROXIETIL ALMIDÓN (HES 130/0,4) EN SOLUCIÓN ISOTÓNICA DE ELECTROLITOS

SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada 1000 ml contiene:

| | |
|------------------------------------|---------|
| Poli (O-2-hidroxietyl) almidón | 60,00 g |
| - Sustitución molar: 0,38-0,45 | |
| - Peso molecular medio: 130.000 Da | |
| Acetato sódico trihidratado | 4,63 g |
| Cloruro sódico | 6,02 g |
| Cloruro potásico | 0,30 g |
| Cloruro magnésico hexahidratado | 0,30 g |

Excipientes: Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH, agua para inyectable c.s.p. 1000 ml.

Electrolitos:

| | |
|---------|--------------|
| Na+ | 137,0 mmol/l |
| K+ | 4,0 mmol/l |
| Mg++ | 1,5 mmol/l |
| Cl- | 110,0 mmol/l |
| CH3COO- | 34,0 mmol/l |

| | |
|---------------------|------------------|
| Osmolaridad teórica | 286,5 mosm/l |
| Acidez titulable | <2,5 mmol NaOH/l |
| pH | 5,7 - 6,5 |

Volulyte 6% es una solución clara a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Expansor del volumen plasmático.

INDICACIONES

Tratamiento y profilaxis de la hipovolemia en adultos y niños. No es un sustituto de los glóbulos rojos o de los factores de coagulación del plasma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Código ATC: B05A A07: Sustitutos plasmáticos y fracciones de proteínas plasmáticas. El ingrediente activo del hidroxietil almidón 130/0,4 es un derivado de almidón de maíz ceroso que consiste principalmente en un polímero de glucosa (amilopectina)

ESU

3298



predominantemente compuesto por unidades de glucosa α 1,4 conectadas con varias ramas α 1,6. Volulyte 6% es un coloide artificial para la reposición de volumen. Sus propiedades farmacológicas dependen de la sustitución molar de los grupos hidroxietilo (0,4), del peso molecular medio (130.000 Da), de la concentración (6%), de la relación de sustitución (relación C_2/C_6) de aproximadamente 9:1, así como de la dosificación y velocidad de infusión. Para describir el peso molecular y las características de sustitución molar del hidroxietil almidón en Volulyte 6%, el compuesto se designa como hidroxietil almidón 130/0,4. La baja sustitución molar, el peso molecular medio y la estrecha distribución de peso molecular de HES 130/0,4 contenidos en Volulyte 6% contribuyen a sus efectos benéficos sobre la farmacocinética y efecto de volumen intravascular.

La infusión de 500 ml de un producto similar que contiene HES 130/0,4 (6%) en cloruro de sodio 0,9 % durante 30 minutos en voluntarios dió lugar a un aumento de volumen no expansivo tipo "meseta" de aproximadamente un 100% del volumen infundido, con una duración de aproximadamente 4 a 6 horas.

El cambio isovolémico de sangre con HES 130/0,4 (6%) en cloruro de sodio 0,9 % mantiene el volumen sanguíneo durante un mínimo de 6 horas.

Volulyte 6% contiene los electrolitos sodio (Na^+), potasio (K^+), magnesio (Mg^{++}), cloruro (Cl^-) y acetato (CH_3COO^-) en una composición isotónica. El acetato es un anión metabolizable que es oxidado en diferentes órganos y tiene un efecto alcalinizante.

Volulyte 6% contiene una cantidad reducida de cloruro y por lo tanto contrarresta el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica, especialmente cuando se requieren infusiones de altas dosis o en pacientes con riesgo de desarrollar acidosis metabólica.

En cirugía cardíaca, los niveles de cloruro fueron significativamente inferiores y los niveles de exceso de base fueron menos negativos para Volulyte 6% en comparación con HES 130/0,4 (6%) en una solución de cloruro sódico 0,9 %.

Pacientes pediátricos

No se han realizado ensayos clínicos con este producto en pacientes pediátricos.

Sin embargo, los datos clínicos de un producto similar que contiene HES 130/0,4 (6%) en una solución de cloruro sódico 0,9 % en pacientes pediátricos están disponibles.

En un ensayo con un producto similar que contiene HES 130/0,4 (6%) en una solución de cloruro sódico 0,9 %, recién nacidos e infantes menores a 2 años de edad sometidos a cirugía electiva, recibieron aleatoriamente HES 130/0,4 en una solución de cloruro sódico 0,9 % (N=41) o albúmina 5% (N=41). La dosis media fue de 16 ± 9 ml/kg.

En un ensayo adicional, niños de 2-12 años de edad sometidos a cirugía cardíaca, recibieron aleatoriamente HES 130/0,4 en una solución de cloruro sódico 0,9 % (N=31) o albúmina 5% (N=30). La dosis media administrada fue de 36 ± 11 ml/kg.

El producto puede ser administrado a niños luego de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio (en particular en niños menores a un año de edad que independientemente del producto tienen un potencial para desarrollar acidosis láctica) teniendo en cuenta el estado de la enfermedad, así como también la hemodinamia y el estado de hidratación.

Tratamiento en mujeres embarazadas que serán sometidas a cesárea

Existen pocos datos de ensayos clínicos sobre el uso de una única dosis de HES 130/0,4 (6%) en una solución de cloruro sódico 0,9 % en embarazadas que van a

Fam. ROSANA GIANGRIEGO
R.C. N° 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

2

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

ESV

3298



cesárea con anestesia espinal. La ocurrencia de hipotensión fue significativamente menor para HES 130/0,4 (6%) en combinación con cristaloides en comparación con un control de solo cristaloides (36,6 % vs. 55,3%). En general, la evaluación de eficacia mostró beneficios significativos para el HES 130/0,4 (6%) en la prevención de la hipotensión y la ocurrencia de hipotensión severa comparado con el cristaloides control.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del hidroxietil almidón es compleja, depende del peso molecular y fundamentalmente del grado de sustitución molar y de la relación de sustitución (relación C₂/C₆). Cuando se administra intravenosamente, las moléculas menores al umbral renal (60.000 - 70.000 Da) se excretan directamente por la orina mientras que las moléculas mayores se metabolizan mediante la α-amilasa plasmática, antes de que los productos de degradación se excreten renalmente.

El peso molecular medio *in vivo* de HES 130/0,4 en el plasma es de 70.000 - 80.000 Da, inmediatamente después de la infusión, y se mantiene por encima del umbral renal durante el periodo de tratamiento.

El volumen de distribución es aproximadamente de 5,9 litros. A los 30 minutos de la infusión, el nivel plasmático de HES 130/0,4 (6%) es todavía el 75% de la concentración máxima. Después de 6 horas, el nivel plasmático ha disminuido a un 14%. Después de la administración de una dosis única de 500 ml de hidroxietil almidón, los niveles plasmáticos casi han vuelto a los niveles basales a las 24 h.

Cuando se administró una dosis de 500 ml de HES 130/0,4 (6%), el aclaramiento plasmático fue de 31,4 ml/min, con una ABC de 14,3 mg/ml x h, lo que mostró una farmacocinética no lineal. Cuando se administró una dosis única de 500 ml, las vidas medias plasmáticas fueron t 1/2α = 1,4 h y t 1/2β=12,1 h.

Utilizando la misma dosis (500 ml) en sujetos con alteración renal estable de moderada a severa, el ABC aumentó de forma moderada en un factor de 1,7 (límites de confianza 95%, entre 1,44 y 2,07) en sujetos con Clcr < 50 ml/min comparado con Clcr > 50 ml/min. La vida media terminal y el pico de concentración de Hidroxietil almidón (HES) no se vieron afectados por la alteración renal. Con un Clcr ≥ 30 ml/min, el 59% del fármaco pudo ser recuperado en orina, en comparación con un 51% con un Clcr de 15 a 30 ml/min. Los niveles plasmáticos de HES 130/0,4 casi retornaron al nivel basal 24 horas después de la infusión.

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

En un modelo experimental en ratas utilizando dosis repetidas de 0,7g/kg de peso por día de HES 130/0,4 durante 18 días, la acumulación tisular después de 52 días fue del 0,6% del total de la dosis administrada.

En un ensayo fármaco-cinético, ocho pacientes estables con enfermedad renal en etapa terminal que requirieron hemodiálisis recibieron una dosis única de 250 ml (15 g) de HES 130/0,4 (6%). 3,6 g (24%) de la dosis de HES fue eliminada durante una sesión de hemodiálisis de 2 horas (500 ml de diálisis por minuto, filtro HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Alemania). Luego de 24 horas la concentración plasmática media de HES fue de 0,70 mg/ml. Luego de 96 horas, la concentración plasmática media de HES fue 0,25 mg/ml. HES 130/0,4 (6%) está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento de diálisis (ver CONTRAINDICACIONES).

No existen datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática o pacientes pediátricos o geriátricos. No se ha estudiado el efecto del género en la farmacocinética de Volulyte 6%.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

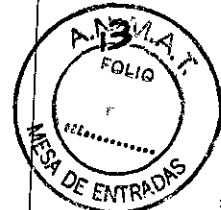
Volulyte 6% solo se administra por infusión intravenosa.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 1620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

MARIA PAULA BEZZI
Aboogada Legal
Fresenius Kabi S.A.

ESV

3298



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 de dilución). Volulyte 6% se puede administrar repetitivamente durante varios días.

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

Dosis en adultos

Hasta 50 ml de Volulyte 6% por kg de peso corporal por día (equivalente a 3,0 g de hidroxietil almidón, 6,85 mEq de sodio y 0,2 mEq de potasio por kg de peso corporal). Esta dosis equivale a 3500 ml de Volulyte 6% para un paciente de 70 kg.

Dosis pediátrica

La dosificación en niños debe adaptarse al requerimiento individual de coloides de cada paciente, teniendo en cuenta la enfermedad de base, la hemodinamia y el estado de hidratación.

Precauciones especiales de descarte y manipulación

Utilizar el producto inmediatamente después de abierto el envase.

La solución es para un solo uso. Desechar cualquier resto de solución no utilizada.

Utilizar únicamente si la solución es clara y libre de partículas; el envase debe estar intacto.

Quitar la sobrecarga de la bolsa de poliolefina (Freeflex) antes de su uso.

CONTRAINDICACIONES

No usar productos con HES en:

- Pacientes con sepsis
- Pacientes con enfermedad hepática severa
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los hidroxietil almidones
- Condición clínica en donde la sobrecarga de volumen es un problema potencial, especialmente en casos de edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva
- Pacientes con desordenes preexistentes de coagulación o hemorragias
- Pacientes con falla renal con oliguria o anuria no relacionada a la hipovolemia
- Pacientes que reciben tratamiento de diálisis
- Pacientes con hiperkalemia severa, hipernatremia severa o hipercloremia severa
- Pacientes con hemorragia intracraneal

ADVERTENCIAS

En pacientes en estado crítico, se deben usar primeramente cristaloides, los productos con hidroxietil almidones (HES) solamente se deben usar si los cristaloides no son suficientes para estabilizar al paciente y si el beneficio anticipado justifica este riesgo.

Se han reportado reacciones anafilácticas/anafilactoides (hipersensibilidad, síntomas leves tipo gripal, bradicardia, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar no cardíaco) con soluciones que contenían HES (hidroxietil almidón). Si ocurre una reacción de hipersensibilidad se debe discontinuar inmediatamente la administración de la droga e iniciar el tratamiento médico y medidas de soporte apropiadas hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Evitar el uso en pacientes con disfunción renal pre-existente.

Se debe discontinuar el uso de Volulyte 6% ante el primer signo relevante de injuria renal.

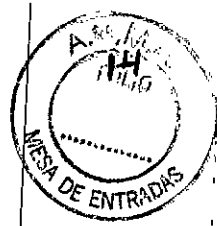
Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.A. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

4

MARIA PAULA BEZZI
ApoDERADA Legal
FRESENIUS KABI S.A.

ESV

3298



Se debe continuar monitoreando la función renal en pacientes hospitalizados por lo menos durante 90 días, dado que se ha registrado la necesidad de usar terapia de reemplazo renal hasta 90 días después de la administración de productos con HES.

Se debe monitorear el estado de la coagulación en pacientes que se sometan a cirugía a corazón abierto en asociación con by pass cardiopulmonar, ya que en esta población se ha reportado un aumento de sangrado con otras soluciones de HES. Discontinuar el uso de Volulyte 6% ante el primer signo clínico relevante de coagulopatía.

Evitar la sobrecarga de líquidos, ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal o cardíaca.

El estado de los fluidos y la velocidad de infusión deben ser evaluados regularmente durante el tratamiento, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción renal severa.

En casos de deshidratación severa, primero se debe administrar una solución de cristaloides. Generalmente se debe administrar suficiente líquido para evitar la deshidratación.

Se debe tener un cuidado especial en el caso de pacientes con anomalías electrolíticas.

En alcalosis metabólica y en aquellas situaciones clínicas en que deba evitarse la alcalinización, se debe preferir el uso de un producto similar que contenga HES 130/0,4 en una solución de cloruro sódico 0,9% en lugar de soluciones alcalinizantes como Volulyte 6%.

Se necesita una evaluación clínica y determinaciones de laboratorio periódicas para monitorear el balance de líquidos, concentración de electrolitos séricos, función renal, balance ácido-base, parámetros de coagulación durante la terapia parenteral prolongada o cuando la condición del paciente lo justifique. Se debe monitorear la función hepática en pacientes que estén recibiendo productos con HES, incluyendo Volulyte 6%.

PRECAUCIONES

Interacciones con pruebas de laboratorio

La concentración de amilasa sérica puede aumentar temporalmente durante la administración del producto y puede interferir con el diagnóstico de la pancreatitis.

A altas dosis el efecto de dilución puede dar lugar a una disminución de los niveles de los factores de coagulación y otras proteínas plasmáticas, así como también la disminución del hematocrito.

Interacciones con otros medicamentos

No se conocen interacciones con otros medicamentos o productos nutricionales hasta la fecha.

Se debe prestar atención a la administración concomitante de medicamentos que pueden causar retención de sodio o de potasio.

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.

5

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

ESV

Embarazo

No se dispone actualmente de datos clínicos sobre el uso de Volulyte 6% durante el embarazo.

Existen pocos datos de estudios clínicos sobre el uso de una única dosis de HES 130/0,4 (6%) en una solución de cloruro sódico 0,9 % en embarazadas que van a cesárea con anestesia espinal. No se ha detectado influencia negativa de HES 130/0,4 (6%) en una solución de cloruro sódico 0,9 % en la seguridad del paciente, no se ha observado influencia negativa en neonatos.

Estudios en animales con un producto similar que contiene HES 130/0,4 en una solución de cloruro sódico 0,9 % no indican efectos perjudiciales respecto al embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal. No se ha observado evidencia de teratogenicidad.

Volulyte 6% debe ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Trabajo de parto y alumbramiento

No hay información del uso de Volulyte 6% durante el parto o trabajo de parto, con excepción de la cesárea (ver Embarazo). Solo utilizar si es claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas a través de leche humana, se debe tener especial cuidado cuando se administra Volulyte 6% a una mujer en período de lactancia.

Efectos en la capacidad de conducir o usar máquinas

Volulyte 6% no tiene influencia en la capacidad para manejar automóviles o máquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Todos los estudios de seguridad no-clínicos se han realizado con un medicamento similar que contiene HES 130/0.4 (10%) en una solución de cloruro de sodio 0,9%.

Toxicidad por dosis repetida

Se llevaron a cabo estudios toxicológicos de infusión repetida durante tres meses en ratas y perros, en los cuales a tres grupos de animales se les administró una infusión intravenosa diariamente durante tres horas. Se estudiaron volúmenes de dosificación de 60 o 90 ml/ kg de peso corporal de HES 130/0.4 (solución al 10%) o 90 ml/ kg de inyección de cloruro de sodio 0,9%. La toxicidad observada después de la infusión repetida de hidroxietil almidón es consistente con las propiedades oncóticas de la solución, resultando en hipervolemia en los animales. No se detectó toxicidad específica de HES hasta dosis de 9 g/ kg, que es al menos 3 veces la dosis humana. No hubo efectos relacionados con el género sobre la toxicidad después de la administración repetida de HES 130/0.4 en ratas o perros.

Mutagénesis y Carcinogénesis

No se observaron efectos mutagénicos con soluciones de HES 130/0,4 (10%) en los siguientes ensayos de actividad mutagénica: ensayo de mutación reversa en *Salmonella typhimurium* (*in vitro*), ensayo de mutación génica en células mamíferas (*in vitro*), investigación de la actividad clastogénica en cultivos de linfocitos de sangre periférica humana (*in vitro*), ensayo citogenético en médula ósea de ratas Dawley.

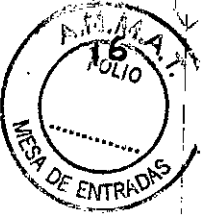
No se han realizado estudios a largo término en animales para evaluar el potencial carcinogénico de HES 130/0,4 (10%) en solución de cloruro de sodio 0,9%.

Toxicidad reproductiva

6

MARIA PAULA BEZZI
Apostada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Fam. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.



3298

En estudios de reproducción en ratas y conejos con HES 130/0,4 (Solución al 10%) no se observaron propiedades teratogénicas. Solo se ha observado embrio-fetotoxicidad con niveles de dosis maternas tóxicas en ratas y conejos. Se han observado efectos embriofetales en conejos con dosis de 5 g/kg/día. La inyección en bolo de esta dosis en ratas preñadas y en período de lactancia redujo el peso corporal del recién nacido e indujo retrasos en el desarrollo. Se observaron signos de sobrecarga de fluidos en fetos. En ensayos de fertilidad en ratas, no se ha observado influencia en los parámetros de fertilidad masculina ni femenina.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se definen de la siguiente manera:

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 $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Desconocidas: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático

Rara (a altas dosis): Con la administración de hidroxietil almidón pueden ocurrir alteraciones en la coagulación sanguínea dependientes de la dosis más allá del efecto de dilución.

Alteraciones del sistema inmunológico

Rara: Los medicamentos que contienen hidroxietil almidón pueden dar lugar a reacciones anafilácticas/anafilactoides (hipersensibilidad, síntomas leves tipo gripal, bradicardia, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar no cardíaco). Si ocurre una reacción de hipersensibilidad se debe discontinuar inmediatamente la administración de la droga e iniciar el tratamiento médico y medidas de soporte apropiadas hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuente (dependiente de la dosis): Un efecto indeseable conocido de los hidroxietil almidones, después de una administración prolongada de altas dosis, es el prurito.

Investigaciones de laboratorio

Frecuente (dependiente de la dosis): la concentración de amilasa sérica puede aumentar durante la administración de hidroxietil almidón y puede interferir con el diagnóstico de pancreatitis. El aumento de amilasa se debe a la formación del complejo enzima-sustrato de amilasa y hidroxietil almidón sujeto a eliminación lenta y no debe ser considerado diagnóstico de pancreatitis.

Frecuente (dependiente de la dosis): A altas dosis el efecto de dilución puede dar lugar a la correspondiente dilución de los componentes de la sangre tales como los factores de coagulación y otras proteínas plasmáticas, así como también una disminución del hematocrito.

SOBREDOSIFICACION

Como todos los sustitutos de volumen, la sobredosificación puede dar lugar a una sobrecarga del sistema circulatorio (ej. edema pulmonar). En este caso, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y si fuera necesario se debe administrar un diurético.

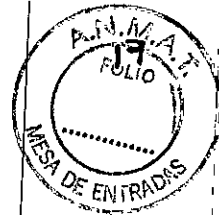
7

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Fam. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

ESV

3298



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

USO HOSPITALARIO

-Frascos de vidrio: 1 x 250 ml, 10 x 250 ml, 1 x 500 ml, 10 x 500 ml.

-Bolsa de poliolefina (Freeflex): 1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 35 x 250 ml, 40 x 250 ml, 1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml.

-Frasco de PE (KabiPac): 1 x 250 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55505

Elaborado por:
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Freseniusstraße 1
61169 Friedberg
Alemania

Importado y comercializado por:
Fresenius Kabi S.A.
Av. Cabildo 2677 Piso 10- CABA
Buenos Aires - Argentina
Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

Nota: en caso de elaborarse en Austria, corresponde el mismo texto aquí descripto con los siguientes datos:

INDUSTRIA AUSTRIACA

Elaborado por:
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz
Austria

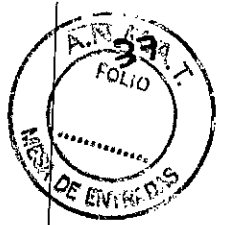
8

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.A. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

ESV

3298



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

VOLULYTE 6%

HIDROXIETIL ALMIDÓN (HES 130/0,4) EN SOLUCIÓN ISOTÓNICA DE ELECTROLITOS

SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN

INDUSTRIA ALEMANA
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada 1000 ml contiene:

| | |
|------------------------------------|---------|
| Poli (O-2-hidroxietyl) almidón | 60,00 g |
| - Sustitución molar: 0,38-0,45 | |
| - Peso molecular medio: 130.000 Da | |
| Acetato sódico trihidratado | 4,63 g |
| Cloruro sódico | 6,02 g |
| Cloruro potásico | 0,30 g |
| Cloruro magnésico hexahidratado | 0,30 g |

Electrolitos:

Na⁺ 137,0 mmol/l, K⁺ 4,0 mmol/l, Mg⁺⁺ 1,5 mmol/l, Cl⁻ 110,0 mmol/l, CH₃COO⁻ 34,0 mmol/l

Osmolaridad teórica 286,5 mosm/l, Acidez titulable <2,5 mmol NaOH/l, pH 5,7 - 6,5

Excipientes: Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH, agua para inyectable c.s.p. 1000 ml.

PRESENTACIÓN

1 Frasco de vidrio x 250 ml - USO HOSPITALARIO

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 55505

Elaborado por:
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Freseniusstraße 1
61169 Friedberg
Alemania

Fam. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

1

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

ESV

3298



Importado y comercializado por:
Fresenius Kabi S.A.
Av. Cabildo 2677 Piso 10- CABA
Buenos Aires - Argentina
Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica

Lote:
Vto:

Utilizar el producto inmediatamente después de abierto el envase.
La solución es para un solo uso. Desechar cualquier resto de solución no utilizada.
Utilizar únicamente si la solución es clara y libre de partículas; el envase debe estar intacto.

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:

- Fascos de vidrio: 10 x 250 ml, 1 x 500 ml, 10 x 500 ml.
- Bolsa de poliolefina (Freeflex): 1 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 35 x 250 ml, 40 x 250ml, 1 x 500 ml, 15 x 500 ml, 20 x 500 ml.
- Frasco de PE (KabiPac): 1 x 250 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml, 30 x 250 ml, 1 x 500 ml, 10 x 500 ml, 20 x 500 ml.

Nota: en caso de elaborarse en Austria, corresponde el mismo texto aquí descripto con los siguientes datos:

INDUSTRIA AUSTRIACA
Elaborado por:
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz
Austria

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 1620
DIRECTOR TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

2

MARIA PAULA BEZZI
Abogada Legal
Fresenius Kabi S.A.

ESV

3298



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

VOLULYTE 6%

HIDROXIETIL ALMIDÓN (HES 130/0,4) EN SOLUCIÓN ISOTÓNICA DE ELECTROLITOS

SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN

INDUSTRIA ALEMANA
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada 1000 ml contiene:

| | |
|------------------------------------|---------|
| Poli (O-2-hidroxietyl) almidón | 60,00 g |
| - Sustitución molar: 0,38-0,45 | |
| - Peso molecular medio: 130.000 Da | |
| Acetato sódico trihidratado | 4,63 g |
| Cloruro sódico | 6,02 g |
| Cloruro potásico | 0,30 g |
| Cloruro magnésico hexahidratado | 0,30 g |

Electrolitos:

Na⁺ 137,0 mmol/l, K⁺ 4,0 mmol/l, Mg⁺⁺ 1,5 mmol/l, Cl⁻ 110,0 mmol/l, CH₃COO⁻ 34,0 mmol/l

Osmolaridad teórica 286,5 mosm/l, Acidez titulable <2,5 mmol NaOH/l, pH 5,7 - 6,5

Excipientes: Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar pH, hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH, agua para inyectable c.s.p. 1000 ml.

PRESENTACIÓN

Frasco de vidrio x 250 ml - USO HOSPITALARIO

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55505

Elaborado por:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Freseniusstraße 1
61169 Friedberg
Alemania

1

MPB

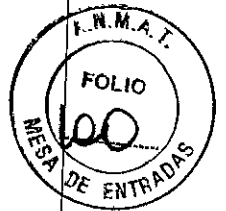
MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

lo

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

ESV

298



Importado y comercializado por:
Fresenius Kabi S.A.
Av. Cabildo 2677 Piso 10- CABA
Buenos Aires - Argentina
Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica

Lote:
Vto:

Utilizar el producto inmediatamente después de abierto el envase.
La solución es para un solo uso. Se debe desechar cualquier resto de solución no utilizada.
Utilizar únicamente si la solución es clara y libre de partículas; el envase debe estar intacto.


Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:


- Fascos de vidrio x 500 ml
- Bolsa de poliolefina (Freeflex) x 250 ml y x 500 ml
- Frasco de PE (KabiPac) x 250 ml y x 500 ml

Nota: en caso de elaborarse en Austria, corresponde el mismo texto aquí descripto con los siguientes datos:

INDUSTRIA AUSTRIACA
Elaborado por:
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz
Austria


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

2


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

ESV