



"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 Nº 1940

BUENOS AIRES, 01 MAR. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015070-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

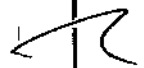
CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma B. BRAUN MEDICAL S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TETRASPAN 6% - 10% / POLI (O-2-HIDROXIETIL) ALMIDÓN (H.E.S.), CLORURO DE SODIO, CLORURO DE POTASIO, CLORURO DE CALCIO DIHIDRATADO, CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO, ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO, ACIDO MALICO, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION, aprobada por Certificado Nº 54.284.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

SP ESN





"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°

11940

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 91 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° 101/15 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 TETRASPAN 6% - 10% / POLI (O-2-HIDROXIETIL) ALMIDÓN (H.E.S.), CLORURO DE SODIO, CLORURO DE POTASIO, CLORURO DE CALCIO DIHIDRATADO, CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO, ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO, ACIDO MALICO, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION, aprobada por Certificado N° 54.284 y Disposición N° 0427/08, propiedad de la firma B. BRAUN MEDICAL S.A., cuyos textos constan de fojas 25 a 48 y 63 a 86.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0427/08 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 32 y 63 a



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

DISPOSICIÓN N°

1940

70, 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° 54.284 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 prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015070-15-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1940

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



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 N°... **11940** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.284 y de acuerdo a lo solicitado por la firma B. BRAUN MEDICAL S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TETRASPAN 6% - 10% / POLI (O-2-HIDROXIETIL) ALMIDÓN (H.E.S.), CLORURO DE SODIO, CLORURO DE POTASIO, CLORURO DE CALCIO DIHIDRATADO, CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO, ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO, ACIDO MALICO,  
Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0427/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017881-07-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6173/09.	Prospectos de fs. 25 a 48 y 63 a 86, corresponde desglosar de fs. 25 a 32 y 63 a 70.-

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

NSI  
2016



"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.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma B. BRAUN MEDICAL S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.284 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ~~01~~ **01** ~~MAR.~~ **MAR.** ~~2016~~ del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-015070-15-7

DISPOSICIÓN N°

**1940**

Jfs

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

SES

01 MAR, 2016

**TETRASPAN 6%**

**Poli (O-2-hidroxietyl) almidón (H.E.S.), Cloruro de sodio, Cloruro de potasio, Cloruro de calcio dihidratado, Cloruro de magnesio hexahidratado, Acetato de sodio trihidratado, Acido malico.**

**Solución para infusión**

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

**Composición cualitativa y cuantitativa :**

Cada 1000 ml contiene:

Poli (O-2-hidroxietyl) almidón 60.0g; cloruro de sodio 6.25g; cloruro de potasio 0.30g; cloruro de calcio hidratado 0.37g; cloruro de magnesio hexahidratado 0.20g; acetato de sodio trihidratado 3.27g; ácido málico 0.67g; hidróxido de sodio 40% p/v 1.197g; agua para inyectables csp.1000 ml.

Peso molecular medio (Mw) 130.000 Da

Sustitución molar 0,42

Concentración de electrolitos:

Sodio 140mmol/l

Potasio 4 mmol/l

Calcio 2.5 mmol/l

Magnesio 1.0 mmol/l

Cloruro 118 mmol/l

Acetato 24 mmol/l

L-Malato 5.0 mmol/l

**Forma farmacéutica**

Solución para infusión.

Solución transparente, incolora y acuosa

pH: 5.6-6.4

Osmolaridad teórica: 296 mOsmol/l

**Indicaciones terapéuticas :**

Tratamiento de la hipovolemia por pérdida de sangre aguda cuando los cristaloides solos no se consideran suficientes.

**Propiedades farmacológicas:**

**Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: sustituto de la sangre y las proteínas plasmáticas,

Código ATC: B05A-A07

**Mecanismo de acción, efecto farmacodinámico:**

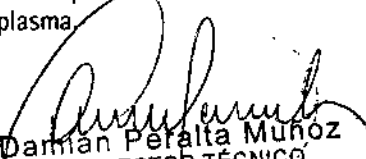
Tetraspan es un sustituyente coloidal del volumen plasmático, que contiene 6% hidroxietil almidón en una solución electrolítica balanceada. El peso molecular medio es de 130.000 Daltons y su sustitución molar es 0,42.

Tetraspan 60mg/ml es iso-oncótico, el aumento de plasma intravascular es equivalente al volumen introducido.

Con la administración isovolemica, el efecto de expansión del volumen se mantiene por al menos 4-9 horas. La duración de los efectos del volumen esta primariamente relacionada con la sustitución molar y en menor magnitud con el peso molecular.

La hidrólisis intravascular de los polímeros de HES, resultan en una continua liberación de moléculas más pequeñas las que son oncoticamente activas antes de ser excretadas por el riñón.

Tetraspan 60mg/ml puede bajar el hematocrito y la viscosidad del plasma.

  
Darman Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

Tetraspan también tiene un efecto favorable sobre la microcirculación mediante la alteración de las características de flujo sanguíneo.

El patrón catiónico de los componentes cristaloides de Tetraspan 60mg/ml se adaptan a las concentraciones electrolíticas fisiológicas del plasma.

El patrón aniónico es una combinación del cloruro, acetato y maleato, cuyo propósito es minimizar el riesgo de hipercloronemia y acidosis. La adición de acetato y maleato en vez del anión lactato es para reducir los riesgos de la acidosis láctica.

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

##### General

Las características de los electrolitos contenidos en Tetraspan son los mismos que en la fisiología normal.

##### Absorción

Como se administra por vía intravenosa Tetraspan, la biodisponibilidad es del 100%.

##### Distribución

Hidroxietil almidón es una mezcla de varias moléculas con diferentes pesos moleculares y grado de sustitución.

Como todos los coloides, el hidroxietil almidón, también, se almacena temporalmente en las células del sistema fagocítico mononuclear (MPS), sin embargo, no se produce efectos tóxicos irreversibles en el hígado, los pulmones, el bazo y los ganglios linfáticos. Pequeñas cantidades de la sustancia activa almacenada en la piel son histológicamente detectables después de varios meses de la administración. Tales fenómenos de almacenamiento se supone que son la causa de la picazón que se ha observado tras la administración a largo plazo de dosis altas de hidroxietil almidón.

Hidroxietil-almidón no pasa la barrera hematoencefálica. No se detectaron concentraciones de hidroxietil almidón pertinentes en el cordón umbilical excluyendo la posibilidad de una transferencia materno-fetal de hidroxietil almidón.

##### Biotransformación / Eliminación

La eliminación depende del peso molecular y del grado de sustitución.

Las moléculas que en términos de tamaño están por debajo del umbral renal se excretan por filtración glomerular. Las moléculas más grandes son degradadas por la  $\alpha$  amilasa y son posteriormente eliminadas renalmente. La velocidad de degradación disminuye con el aumento del grado de sustitución. Después de una perfusión de 1000 ml de Tetraspan 60 mg / ml, el clearance plasmático es de 19 ml/minuto y el AUC  $58 \text{ mg} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$ . La vida media terminal sérica es aproximadamente 4-5 horas.

##### **Farmacocinética en pacientes pediátricos**

Ningún datos farmacocinéticos de tratamiento de los niños están disponibles.


##### **Posología y método de administración:**

###### *Posología*

El uso de hidroxietil almidón debe limitarse a la fase inicial de la reanimación con un volumen intervalo de tiempo máximo de 24 h.

La dosis diaria y la velocidad de perfusión depende de la cantidad de sangre pérdida y la cantidad de fluido requerida para mantener o restaurar los parámetros hemodinámicos.

Los primeros 10-20 ml deberán infundirse lentamente mientras se observa al paciente atentamente de modo de poder reconocer de inmediato cualquier reacción anafilactoide/ anafiláctica.

  
Damián Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

ESV

Se deben observar las limitaciones de volumen dadas por el grado de hemodilución ver Advertencias especiales y precauciones de uso y Efectos indeseables.

### Adultos

Volumen máximo diario:

La dosis máxima diaria es de 30 ml / kg de peso corporal (PC) (equivalente a 1,8 g hidroxietil almidón por kg de peso corporal). Esto es equivalente a 2100 ml Tetraspan 60 mg / ml para un paciente de 70 Kg. Velocidad máxima de perfusión: La velocidad máxima de perfusión depende de la situación clínica. En pacientes con shock agudo puede ser administrado hasta 20ml / kg de peso por hora (equivalente a 0.33 ml/kg/min o 1.2 g de hidroxietil almidón /kg de peso/ hora)

En situaciones de riesgo de vida, se puede administrar 500 ml por perfusión a presión manual rápida. Se debe aplicar la dosis efectiva más baja posible. El tratamiento debe estar guiado por una monitorización hemodinámica continua, de modo que la infusión se detiene tan pronto como se hayan alcanzado los objetivos hemodinámicos apropiados. No debe excederse la dosis máxima diaria recomendada.

### Pacientes ancianos

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

### Población pediátrica

Los datos son limitados en niños, por lo tanto, se recomienda no utilizar productos de Hidroxietil almidón en esta población

### Método de administración

Uso intravenosa.


En casos de perfusión rápida bajo presión, se debe eliminar todo el aire de la bolsa plástica y de la vía de administración previamente a la perfusión, para evitar el riesgo de una embolia gaseosa asociada con la perfusión.

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al hidroxietil almidón o alguno de los excipientes.
- Sepsis
- Quemaduras
- Insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal
- Intracraneal o hemorragia cerebral
- Pacientes en estado crítico (generalmente admitidos en la unidad de cuidados intensivos)
- Hiperhidratación
- Edema pulmonar
- Deshidratación
- Hiperpotasemia
- Hipernatremia o hipercloremia severa
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Coagulopatía severa
- Pacientes con trasplante de órganos

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Debido al riesgo de reacciones alérgicas (anafilácticas y anafilactoideas), los pacientes deben ser monitoreados de cerca y la perfusión inicial se iniciará con perfusión lenta.

  
Daniel Peralta Muñoz<sup>3</sup>  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

ESV



La indicación para la reposición de volumen con hidroxietil almidón tiene que ser considerada cuidadosamente, y se requiere la monitorización hemodinámica para el volumen y el control de la dosis. Se debe evitar siempre sobrecarga de volumen por sobredosis o la infusión demasiado rápida. La dosis debe ser cuidadosamente ajustada, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se deben monitorear los electrolitos séricos, el balance de fluidos y la función renal. Líquidos y electrolitos deben reemplazarse según las necesidades individuales. Productos de almidón hidroxietílico están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o extrarrenal. El uso de hidroxietil almidón debe suspenderse frente al primer signo de una lesión renal. Una mayor necesidad de terapia de trasplante renal se ha reportado hasta 90 días después de la administración hidroxietil almidón. Se recomienda la monitorización de la función renal en los pacientes durante al menos 90 días. Se debe tener particular precaución en pacientes con problemas hepáticos o en pacientes con desórdenes de coagulación. La hemodilución severa resultante de altas dosis de soluciones de hidroxietil almidón también debe evitarse en el tratamiento de pacientes hipovolémicos. En el caso de la administración repetida, los parámetros de coagulación de la sangre, deben ser monitoriados cuidadosamente. Suspenda el uso de hidroxietil almidón frente a la primera señal de coagulopatía. En los pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto en asociación con circulación extracorpórea no se recomienda el uso de productos de hidroxietil almidón, debido al riesgo de sangrado excesivo. Debe garantizarse la suficiente ingesta de líquidos.

Pacientes ancianos:

Los pacientes ancianos, que son más propensos a sufrir de insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, debe ser vigilado estrechamente durante el tratamiento, y la dosis debe ser cuidadosamente ajustada, a fin de evitar problemas cardiocirculatorio y complicaciones renales resultantes de hipervolemia.

Cirugía y trauma:

No hay datos de seguridad a largo plazo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y en pacientes con trauma. El beneficio esperado del tratamiento debe compararse cuidadosamente contra la incertidumbre con respecto a esta seguridad a largo plazo.

Población pediátrica:

Los datos son limitados en niños, por lo tanto, se recomienda no utilizar productos de hidroxietil almidón en esta población.

Influencia en las pruebas de laboratorio:

Niveles de alfa-amilasa planteadas transitoriamente pueden ocurrir después de la administración de soluciones con hidroxietil almidón. Esto no debe ser interpretado como un signo de lesión pancreática.

**Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:**

**Aminoglucósidos**

Los efectos adversos de los aminoglucósidos en los riñones pueden incrementarse en combinación con infusiones de hidroxietilalmidón


**Medicamentos que causan retención de potasio o de sodio**

Se debe tener cuidado con la administración concomitante de productos medicinales que puedan causar retención de potasio y sodio.

**Glucosidos digitalicos.**

El aumento de los niveles de calcio, puede incrementar el riesgo de efectos tóxicos de los glucosidos digitalicos.

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**

  
Damían Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

NS3

**Embarazo**

Hay limitada cantidad de datos de la utilización de hidroxietil almidón en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad de reproducción en animales con productos similares han revelado sangrado vaginal, embriotoxicidad y teratogenicidad después del tratamiento repetido en animales de laboratorio. Pueden ocurrir efectos nocivos sobre el feto con hidroxietil almidón relacionados con reacciones anafiláctica / anafilactoide en mujeres embarazadas tratadas.

Tetraspan 60 mg / ml sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto. Esto debe tenerse en cuenta, en particular, si el tratamiento con Tetraspan 60 mg / ml está siendo considerado durante el primer trimestre.

Se debe tener especial cuidado para evitar una sobredosis que termine en hipervolemia con patológico consecutivo hemodilución e hipoxia fetal.

**Lactancia**

Como no se conoce si el almidón modificado de Tetraspan se excreta por la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra a mujeres en período de lactancia.

Puede ser considerado el cese temporal de la lactancia materna.

**Fertilidad**

No hay datos disponibles.

**Efectos sobre el manejo de máquinas y autos:**

Este medicamento no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Efectos indeseables:**

**General**

El más frecuente de los efectos observados está directamente relacionado con los efectos terapéuticos de las soluciones de almidón y las dosis administradas, por ej.: hemodilución causada por la expansión del espacio intravascular sin la administración concurrente de componentes sanguíneos.

Puede ocurrir también la dilución de factores de coagulación.

Reacciones anafilácticas / anafilactoides graves han sido reportados y pueden requerir una acción inmediata

Las reacciones de hipersensibilidad no son dependientes de la dosis.

	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	No se sabe la frecuencia (no puede estimarse con los datos disponibles)
Sangre y trastornos del sistema linfático	Disminución del hematocrito, disminución de la concentración de proteínas plasmáticas	Dilución de los factores coagulación, prolongación del tiempo de sangrado y TIPA, disminución nivel de			

*Damrán Peralta Muñoz*  
 Damrán Peralta Muñoz  
 CO DIRECTOR TÉCNICO  
 REPRESENTANTE LEGAL  
 B. BRAUN MEDICAL S.A.  
 M.P.: 18.274

ESV

		complejo FVIII / FvW (1)			
Desórdenes hepatobiliar					Lesión hepática
Desorden en el sistema inmune				Reacciones anafilácticas / anafilactoides de varios grados	
Insuficiencia renal y desorden urinario					Lesión renal
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración			Picazón que responde pobremente a una terapia (2)		
Investigación	Incremento de los niveles $\alpha$ amilasa en suero (3)				

(1) Efectos ocurren después de la administración de volúmenes relativamente grandes de hidroxietil almidón y pueden afectar a la coagulación de la sangre.

(2) El prurito puede aparecer varias semanas después de haber discontinuado las perfusiones con almidón y puede persistir por meses. La probabilidad de estos efectos indeseables no han sido estudiado adecuadamente para el Tetraspan 60mg/ml.

(3) Los efectos se deben a la formación de un complejo de hidroxietil almidón con eliminación renal y extrarrenal retardada.

Esto no debe ser interpretado como evidencia de patología pancreática.

#### *Las reacciones anafilácticas / anafilactoides*

Después de la administración de hidroxietil almidón (HES), pueden ocurrir reacciones anafilácticas / anafilactoides de varios grados que no son dosis-dependiente. Por lo tanto, los pacientes que recibieron perfusión de HES, deben ser estrechamente monitoreados por la posibilidad de sufrir reacciones anafilácticas / anafilactoides. En caso que el paciente tenga una reacción anafiláctica, se debe discontinuar inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento adecuado.


No existen tests para identificar los pacientes que pueden tener reacciones anafilácticas/ anafilactoides, ni puede predecirse la severidad de la reacción.

La profilaxis con corticoides no han demostrado ningún efecto preventivo.

#### **Datos de Seguridad Preclínica:**

No se realizaron estudios toxicológicos en animales con Tetraspan 60mg/ml.

Estudios toxicológicos en animales publicados con el tratamiento hipervolémica repetido con productos similares hidroxietil almidón han revelado extensa hemorragia y histiocitosis (acumulación de espuma como histiocitos / macrófagos) en varios órganos, con un aumento del peso del hígado, riñones y bazo. Se ha informado de la infiltración de grasa y vacuolización de los órganos, así como elevaciones de AST y ALT plasma.

  
Damían Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

Se ha sugerido que algunos de los efectos descritos fueron causadas por la hemodilución, aumento de la carga circulatorio y la absorción y la acumulación de almidón en las células fagocíticas. Productos similares con hidroxietil almidón, no reportaron ser genotóxicos en tests Standard. Los estudios de toxicidad reproductiva con hidroxietil almidón muestran sangrado vaginal y signos embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad asociada con la administración a animales de laboratorios. Estos efectos pueden ser relacionados a hemodilución y causar hipoxia fetal e hipervolemia. El sangrado, puede estar parcialmente relacionado a los efectos de HES sobre la coagulación de la sangre.

**Sobredosis:**

**Síntomas**

La sobredosis con Tetraspan lleva a una hipervolemia no deseada y sobrecarga circulatoria con una significativa caída en las proteínas de hematocrito y de plasma. Esto puede estar asociado con daño consecutivo de función cardiaca y pulmonar (edema pulmonar).

**Tratamiento**

En el caso de una sobredosis, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y se debe considerar la posibilidad de administrar diuréticos. Si se produce una sobre dosis el paciente debe ser tratado sintomáticamente y los electrolitos debe ser monitoreado.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Tel.: (011) 4962-6666/2247;

Hospital "Dr. A. Posadas", Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777;

Cátedra de Toxicología de la Facultad de Medicina U.B.A.

**Presentaciones:**

Tetraspan 60 mg / ml está disponible en los siguientes tipos de envases y contenidos

Bolsa de Plástico (Ecobag) hecha de laminado de tres capas (capa interna de polipropileno) con cierre de goma de butilo y bolsa exterior de polipropileno que contiene

10 x250 ml

20 x 250 ml

10 x 500 ml

20 x 500 ml

10 x 1000 ml

**Precauciones especiales de conservación**

No congelar

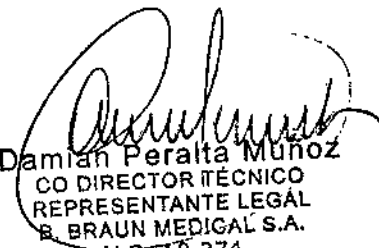
**Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

**Vida útil**

Sin abrir

La bolsa de plástico (Ecobag): 2 años

  
Damian Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

Una vez abierto

El producto debe administrarse inmediatamente después de conectar el contenedor al conjunto de administración.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No hay ningún requisito especial para su eliminación.

La administración debe iniciarse inmediatamente después de conectar el recipiente al equipo de administración.

Para un solo uso.

Utilizar tan pronto como se abre el envase primario. Cualquier contenido no utilizado debe desecharse.

Utilizar sólo si la solución es transparente, incolora y el envase esté intacto.

No volver a conectar envases parcialmente utilizados.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 54.284

Importado por:

**B. BRAUN MEDICAL S.A.**


J.E. Uriburu 663 Piso 6° (C.A.B.A.)

Director Técnico: Mariano Peralta – Farmacéutico

Elaborado por: B. BRAUN MEDICAL AG

Route de Sorge, 9, Crissier, Suiza

ESV

  
Damián Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

**TETRASPAN 10%**

**Poli (O-2-hidroxietil) almidón (H.E.S.), Cloruro de sodio, Cloruro de potasio, Cloruro de calcio dihidratado, Cloruro de magnesio hexahidratado, Acetato de sodio trihidratado, Acido málico.  
Solución para infusión**

**Industria Suiza**

**Venta Bajo Receta**

**Composición cualitativa y cuantitativa :**

Cada 1000 ml contiene:

Poli (O-2-hidroxietil) almidón 100.0g; cloruro de sodio 6.25g; cloruro de potasio 0.30g; cloruro de calcio hidratado 0.37g; cloruro de magnesio hexahidratado 0.20g; acetato de sodio trihidratado 3.27g; acido málico 0.67g; hidróxido de sodio 40% p/v 1.197g; agua para inyectables csp.1000 ml.

Peso molecular medio (Mw) 130.000 Da

Sustitución molar 0,42

Concentración de electrolitos:

Sodio 140mmol/l

Potasio 4 mmol/l

Calcio 2.5 mmol/l

Magnesio 1.0 mmol/l

Cloruro 118 mmol/l

Acetato 24 mmol/l

L-Malato 5.0 mmol/l

**Forma farmacéutica**

Solución para infusión.

Solución transparente, incolora y acuosa

pH: 5.6-6.4

Osmolaridad teórica: 297mOsmol/l

**Indicaciones terapéuticas :**

Tratamiento de la hipovolemia por pérdida de sangre aguda cuando los cristaloides solos no se consideran suficientes

**Propiedades farmacológicas:**

**Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: sustituto de la sangre y las proteínas plasmáticas,

Código ATC: B05A-A07

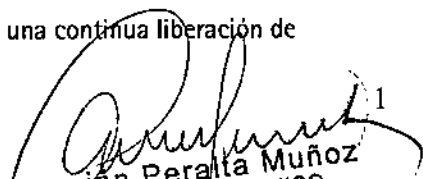
**Mecanismo de acción, efecto farmacodinámico**

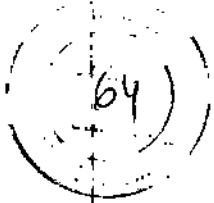
Tetraspan 100 mg/ml es un sustituyente coloidal del volumen plasmático, que contiene 10% de hidroxietil almidón en una solución electrolítica balanceada. El peso molecular medio es de 130.000 Daltons y su sustitución molar es 0,42.

Tetraspan 100mg/ml es hiperoncótico, por lo que podría aumentar el volumen intravascular plasmático.

Con la administración isovolemica, el efecto de expansión del volumen se mantiene por al menos 4-9 horas. La duración de los efectos del volumen esta primariamente relacionada con la sustitución molar y en menor magnitud con el peso molecular.

La hidrólisis intravascular de los polímeros de HES, resultan en una continua liberación de

  
Damián Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B-BRAUN.MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274



1940

moléculas más pequeñas las que son oncoticamente activas antes de ser excretadas por filtración. Tetraspan 100mg/ml puede bajar el hematocrito y la viscosidad del plasma.

Tetraspan también tiene un efecto favorable sobre la microcirculación mediante la alteración de las características de flujo sanguíneo.

El patrón catiónico de los componentes cristaloides de Tetraspan 100mg/ml se adaptan a las concentraciones electrolíticas fisiológicas del plasma.

El patrón aniónico es una combinación del cloruro, acetato y maleato, cuyo propósito es minimizar el riesgo de hipercloronemia y acidosis. La adición de acetato y maleato en vez del anión lactato es para reducir los riesgos de la acidosis láctica.

#### Propiedades farmacocinéticas:

##### General

Las características de los electrolitos contenidos en Tetraspan son los mismos que en la fisiología normal.

##### Absorción

Como se administra por vía intravenosa Tetraspan, la biodisponibilidad es del 100%.

##### Distribución

HES es una mezcla de varias moléculas con diferentes pesos moleculares y grado de sustitución. Como todos los coloides, el hidroxietil almidón, también, se almacena temporalmente en las células del sistema fagocítico mononuclear (MPS), sin embargo, no se produce efectos tóxicos irreversibles en el hígado, los pulmones, el bazo y los ganglios linfáticos. Pequeñas cantidades de la sustancia activa almacenada en la piel son histológicamente detectables después de varios meses de la administración. Los fenómenos de almacenamiento se asume como la causa del picazón. Hidroxietil-almidón no pasa la barrera hematoencefálica. No se detectaron concentraciones de hidroxietil almidón pertinentes en el cordón umbilical excluyendo la posibilidad de una transferencia materno-fetal de hidroxietil almidón.

##### Biotransformación / Eliminación

La eliminación depende del peso molecular y del grado de sustitución.

Las moléculas que en términos de tamaño están por debajo del umbral renal se excretan por filtración glomerular. Las moléculas más grandes son degradadas por la  $\alpha$  amilasa y son posteriormente eliminadas renalmente. La velocidad de degradación disminuye con el aumento del grado de sustitución.

Después de una perfusión de 1000 ml de Tetraspan 60 mg / ml, el clearance plasmático es de 19 ml/minuto y el AUC 58 mg x h x ml<sup>-1</sup>. La vida media terminal sérica es aproximadamente 4-5 horas.

##### Farmacocinética en pacientes pediátricos

Ningún datos farmacocinéticos de tratamiento de los niños están disponibles.

##### Posología y método de administración

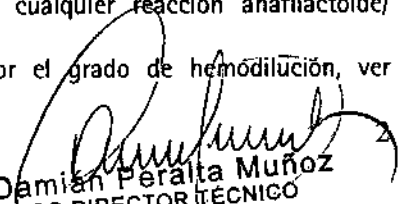
###### Posología

El uso de hidroxietil almidón debe limitarse a la fase inicial de la reanimación con un volumen intervalo de tiempo máximo de 24 h.

La dosis diaria y la velocidad de perfusión depende de la cantidad de sangre pérdida y la cantidad de fluido requerida para mantener o restaurar los parámetros hemodinámicos.

Los primeros 10-20 ml deberán infundirse lentamente mientras se observa al paciente atentamente de modo de poder reconocer de inmediato cualquier reacción anafilactoide/ anafiláctica.

Se deben observar las limitaciones de volumen dadas por el grado de hemodilución, ver

  
Damían Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

ESV

Advertencias especiales y precauciones de uso y Efectos indeseables.

Adultos

Volumen máximo diario: La dosis máxima diaria es de 18 ml / kg de peso corporal (PC)

(equivalente a 1,8 g hidroxietil almidón por

kg de peso corporal). Esto es equivalente a 1260 ml Tetraspan 100 mg / ml para un paciente de 70 Kg.

Velocidad máxima de perfusión: La velocidad máxima de perfusión depende de la situación clínica.

En pacientes con shock agudo puede ser administrado hasta 18ml / kg de peso por hora (equivalente a 0.30 ml/kg/min o 1.8 g de hidroxietil almidón /kg de peso/ hora)

En situaciones de riesgo de vida, se puede administrar 500 ml por perfusión a presión manual rápida. Ver Método de administración.

Se debe aplicar la dosis efectiva más baja posible. El tratamiento debe estar guiado por una monitorización hemodinámica continua, de modo que la infusión se detiene tan pronto como se hayan alcanzado los objetivos hemodinámicos apropiados. No debe excederse la dosis máxima diaria recomendada.

Pacientes ancianos

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Población pediátrica

Los datos son limitados en niños, por lo tanto, se recomienda no utilizar productos de Hidroxietil almidón en esta población.

**Método de administración**

Uso intravenosa.

En casos de perfusión rápida bajo presión, se debe eliminar todo el aire de la bolsa plástica y de la vía de administración previamente a la perfusión, para evitar el riesgo de una embolia gaseosa asociada con la perfusión.

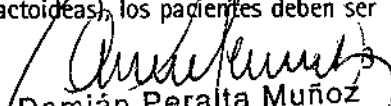
**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al hidroxietil almidón o alguno de los excipientes.
- Sepsis
- Quemaduras
- Insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal
- Intracraneal o hemorragia cerebral
- Pacientes en estado crítico (generalmente admitidos en la unidad de cuidados intensivos)
- Hiperhidratación
- Edema pulmonar
- Deshidratación
- Hiperpotasemia
- Hipernatremia o hipercloremia severa
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Coagulopatía severa
- Pacientes con trasplante de órganos

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Debido a que Tetraspan 100 mg/ml es una solución hiperoncótica, deberá considerarse que el efecto volumen de la solución excede el volumen del fluido perfundido (por movilización de fluido extravascular); por lo que se deberá considerar particularmente el riesgo de hipervolemia.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas (anafilácticas y anafilactoides), los pacientes deben ser

  
Damián Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274



monitoreados de cerca y la perfusión inicial se iniciará con perfusión lenta.

La indicación para la reposición de volumen con hidroxietil almidón tiene que ser considerada cuidadosamente, y se requiere la monitorización hemodinámica para el volumen y el control de la dosis.

Se debe evitar siempre sobrecarga de volumen por sobredosis o la infusión demasiado rápida.

La dosis debe ser cuidadosamente ajustada, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se deben monitorear los electrolitos séricos, el balance de fluidos y la función renal. Líquidos y electrolitos deben reemplazarse según las necesidades individuales.

Productos de almidón hidroxietílico están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o extrarrenal. El uso de hidroxietil almidón debe suspenderse frente al primer signo de una lesión renal.

Una mayor necesidad de terapia de trasplante renal se ha reportado hasta 90 días después de la administración hidroxietil almidón. Se recomienda la monitorización de la función renal en los pacientes durante al menos 90 días.

Se debe tener particular precaución en pacientes con problemas hepáticos o en pacientes con desordenes de coagulación.

Se debe dar suficiente líquido para compensar el déficit de fluido extravascular como resultado de la transferencia de fluidos desde el espacio intersticial a la intravascular.

En los pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto en asociación con circulación extracorpórea no se recomienda el uso de productos de hidroxietil almidón, debido al riesgo de sangrado excesivo.

Pacientes ancianos:

Los pacientes ancianos, que son más propensos a sufrir de insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, deben ser vigilado estrechamente durante el tratamiento, y la dosis debe ser cuidadosamente ajustada, a fin de evitar problemas cardiocirculatorio y complicaciones renales resultantes de hipervolemia.

Cirugía y trauma:

No hay datos de seguridad a largo plazo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y en pacientes con trauma. El beneficio esperado del tratamiento debe compararse cuidadosamente contra la incertidumbre con respecto a esta seguridad a largo plazo

Población pediátrica:

Los datos son limitados en niños, por lo tanto, se recomienda no utilizar productos de hidroxietil almidón en esta población.

Influencia en las pruebas de laboratorio:

Niveles de alfa-amilasa planteadas transitoriamente pueden ocurrir después de la administración de soluciones con hidroxietil almidón.

Esto no debe ser interpretado como un signo de lesión pancreática.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

*Aminoglucósidos*


Los efectos adversos de los aminoglucósidos en los riñones pueden incrementarse en combinación con infusiones de hidroxietilalmidón

*Medicamentos que causan retención de potasio o de sodio*

Se debe tener cuidado con la administración concomitante de productos medicinales que puedan causar retención de potasio y sodio.

*Glucosidos digitalicos.*

El aumento de los niveles de calcio, puede incrementar el riesgo de efectos tóxicos de los glucosidos digitalicos.

  
Damían Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P. 18.274

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**

**Embarazo**

Hay limitada cantidad de datos de la utilización de hidroxietil almidón en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad de reproducción en animales con productos similares han revelado sangrado vaginal, embriotoxicidad y teratogenicidad después del tratamiento repetido en animales de laboratorio.

Pueden ocurrir efectos nocivos sobre el feto con hidroxietil almidón relacionados con reacciones anafiláctica / anafilactoide en mujeres embarazadas tratadas. Tetraspan 100 mg / ml sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto. Esto debe tenerse en cuenta, en particular, si el tratamiento con Tetraspan 100 mg / ml está siendo considerado durante el primer trimestre.

Se debe tener especial cuidado para evitar una sobredosis que termine en hipervolemia con patológico consecutivo hemodilución e hipoxia fetal.

**Lactancia**

Como no se conoce si el almidón modificado de Tetraspan se excreta por la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra a mujeres en período de lactancia.

Puede ser considerado el cese temporal de la lactancia materna.

**Fertilidad**

No hay datos disponibles.

**Efectos sobre el manejo de máquinas y autos:**

Este medicamento no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Efectos indeseables:**

**General**


El más frecuente de los efectos observados está directamente relacionado con los efectos terapéuticos de las soluciones de almidón y las dosis administradas, por ej.: hemodilución causada por la expansión del espacio intravascular sin la administración concurrente de componentes sanguíneos.

Puede ocurrir también la dilución de factores de coagulación.

Reacciones anafilácticas / anafilactoides graves han sido reportados y pueden requerir una acción inmediata

Las reacciones de hipersensibilidad no son dependientes de la dosis.

	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10000 a <1/1000)	No se sabe la frecuencia (no puede estimarse con los datos disponibles)
<b>Sangre y trastornos del sistema linfático</b>	Disminución del hematocrito, disminución de la concentración de proteínas	Dilución de los factores de coagulación, prolongación del tiempo de sangrado y TTPA,			

5  
  
 Damián Peralta Muñoz  
 CO DIRECTOR TÉCNICO  
 REPRESENTANTE LEGAL  
 B. BRAUN MEDICAL S.A.  
 M.P.: 18.274

ESV

	plasmáticas	disminución nivel de complejo FVIII / FvW (1)			
Desórdenes hepatobiliar					Lesión hepática
Desorden en el sistema inmune				Reacciones anafilácticas / anafilactoides de varios grados	
Insuficiencia renal y desorden urinario					Lesión renal
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración			Picazón que responde pobremente a una terapia (2)		
Investigación	Incremento de los niveles $\alpha$ amilasa en suero (3)				

(1) Efectos ocurren después de la administración de volúmenes relativamente grandes de hidroxietil almidón y pueden afectar a la coagulación de la sangre. Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

(2) El prurito puede aparecer varias semanas después de haber discontinuado las perfusiones con almidón y puede persistir por meses. La probabilidad de estos efectos indeseables no han sido estudiado adecuadamente para el Tetraspan 100mg/ml.

(3) Los efectos se deben a la formación de un complejo de hidroxietil almidón con eliminación renal y extrarrenal retardada.

Esto no debe ser interpretado como evidencia de patología pancreática.

**Las reacciones anafilácticas / anafilactoides**

Después de la administración de hidroxietil almidón (HES), pueden ocurrir reacciones anafilácticas / anafilactoides de varios grados que no son dosis-dependiente. Por lo tanto, los pacientes que recibieron perfusión de HES, deben ser estrechamente monitoreados por la posibilidad de sufrir reacciones anafilácticas / anafilactoides. En caso que el paciente tenga una reacción anafiláctica, se debe discontinuar inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento adecuado.

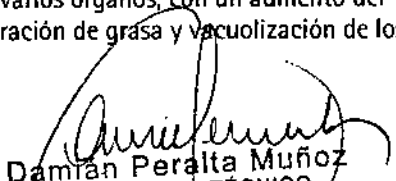
No existen tests para identificar los pacientes que pueden tener reacciones anafilácticas/ anafilactoides ni puede predecirse la severidad de la reacción.

La profilaxis con corticoides no han demostrado ningún efecto preventivo.

**Datos de Seguridad Preclínica:**

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

Estudios toxicológicos en animales publicados con el tratamiento hipervolémica repetido con productos similares hidroxietil almidón han revelado extensa hemorragia y histiocitosis (acumulación de espuma como histiocitos / macrófagos) en varios órganos, con un aumento del peso del hígado, riñones y bazo. Se ha informado de la infiltración de grasa y vacuolización de los órganos, así como elevaciones de AST y ALT plasma.

  
Damián Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18-274

NSV

Se ha sugerido que algunos de los efectos descritos fueron causados por la hemodilución, aumento de la carga circulatorio y la absorción y la acumulación de almidón en las células fagocíticas. Productos similares con HES, no reportaron ser genotóxicos en tests Standard. Los estudios de toxicidad reproductiva con HES muestran sangrado vaginal y signos embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad asociada con la administración a animales de laboratorios. Estos efectos pueden ser relacionados a hemodilución y causar hipoxia fetal e hipervolemia. El sangrado, puede estar parcialmente relacionado a los efectos de HES sobre la coagulación de la sangre.

**Sobredosis:**

**Síntomas**

La sobredosis con Tetraspan lleva a una hipervolemia no deseada y sobrecarga circulatoria con una significativa caída en las proteínas de hematocrito y de plasma. Esto puede estar asociado con daño consecutivo de función cardíaca y pulmonar (edema pulmonar).

**Tratamiento**

En el caso de una sobredosis, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y se debe considerar la posibilidad de administrar diuréticos. El paciente debe ser tratado sintomáticamente y electrolitos debe ser monitoreado.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Tel.: (011) 4962-6666/2247;

Hospital "Dr. A. Posadas", Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777;

Cátedra de Toxicología de la Facultad de Medicina U.B.A.

**Presentaciones:**

Tetraspan 100 mg / ml está disponible en los siguientes tipos de envases y contenidos

Bolsa de Plástico (Ecobag) hecha de laminado de tres capas (capa interna de polipropileno) con cierre de goma de butilo y bolsa exterior de polipropileno que contiene

10 x 250 ml

20 x 250 ml

10 x 500 ml

20 x 500 ml

10 x 1000 ml

**Precauciones especiales de conservación**

No congelar

**Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

**Vida útil**

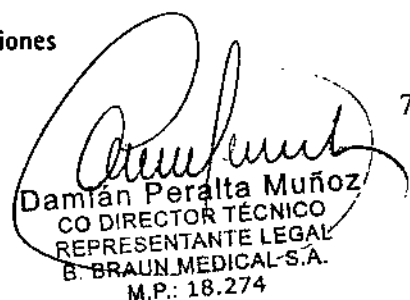
Sin abrir

La bolsa de plástico (Ecobag): 2 años

Una vez abierto

El producto debe administrarse inmediatamente después de conectar el contenedor al conjunto de administración.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

  
Damían Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274

No hay ningún requisito especial para su eliminación.

La administración debe iniciarse inmediatamente después de conectar el recipiente al equipo de administración.

Para un solo uso.

Utilice tan pronto como se abre el envase primario. Cualquier contenido no utilizado debe desecharse.

Utilizar sólo si la solución es transparente, incolora y el envase esté intacto. No volver a conectar envases parcialmente utilizados.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.284

Importado por:

**B. BRAUN MEDICAL S.A.**

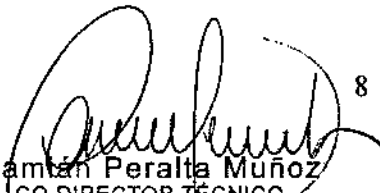
J.E. Uriburu 663 Piso 6° (C.A.B.A.)

Director Técnico: Mariano Peralta – Farmacéutico

Elaborado por: B. BRAUN MEDICAL AG

Route de Sorge, 9, Crissier, Suiza

ESV

  
8  
Mariano Peralta Muñoz  
CO DIRECTOR TÉCNICO  
REPRESENTANTE LEGAL  
B. BRAUN MEDICAL S.A.  
M.P.: 18.274