

VOLUVEN® 6%
(hidroxietilamido)

Fresenius Kabi
Solução para infusão
0,06 g/mL

MODELO DE BULA

VOLUVEN® 6% hidroxietilamido 130/0,4

Forma farmacêutica e apresentações:

Solução para infusão

60 mg/mL

Caixa contendo 1 bolsa plástica de 500 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada 1000 mL contém:

hidroxietilamido 60 g (6%)

água para injetáveis q.s.p. 1000 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

Na ⁺	154 mEq/L
Cl ⁻	154 mEq/L

Osmolaridade 308 mOsm/L

Valor de pH 4,0 a 5,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Por apresentar reposição de volume efetiva de 100% e meia-vida plasmática de aproximadamente 6 horas, Voluven® é indicado em planos terapêuticos de média duração envolvendo tratamento e profilaxia de hipovolemia e choque.

São situações em que se necessita a terapia e profilaxia de hipovolemia e choque:

- Primeiros socorros em acidentes;
- Intervenções cirúrgicas ou traumatológicas;
- Tratamento clínico generalizado;
- Terapia intensiva;
- Hemodiluição normovolêmica aguda em intervenções cirúrgicas.

Além disso, Voluven® também é indicado para hemodiluição utilizada em distúrbios circulatórios ontogênicos e plaquetários.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hemodiluição isovolêmica com Voluven® durante a doação de sangue autóloga no período pré-

operatório (Kasper et al., 2001)

Kasper testou a eficácia e segurança de Voluven® comparado com HAES-steril® 6% na hemodiluição isovolêmica com Voluven® durante a doação de sangue autóloga no período pré-operatório.

Desenho do estudo: infusão endovenosa de 500 ml de Voluven® durante a doação de sangue autóloga no período pré-operatório.

Controle: HAES-steril® 6%

Número de pacientes: 2n = 60 (Voluven®: n = 30; HAES-steril® 6 %: n = 30).

Resultados do estudo: Esse estudo demonstrou efeito comparável entre Voluven® e HAES-steril® 6%. Os parâmetros hemodinâmicos permaneceram dentro da faixa normal, não apresentando episódios de hipotensão. A estabilização hemodinâmica foi comparável nos dois grupos.

Hemodiluição normovolêmica extensiva aguda com Voluven® em cirurgia abdominal de grande porte (Ickx et al, 2003)

Ickx comparou a capacidade de expansão de volume de Voluven® e HAES-steril® 6% durante a hemodiluição normovolêmica extensiva aguda.

Desenho do estudo: comparação dos efeitos farmacocinéticos após rápida infusão de uma dose única (acima de 2 litros) de Voluven® ou HAES-steril® 6% em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte.

Número de pacientes: 2n = 40 (Voluven®: n = 20; HAES-steril® 6 %: n = 20).

Objetivo do estudo: comparação entre o controle de fluidos e os parâmetros hemodinâmicos entre os dois grupos.

Resultados do estudo: o estudo demonstrou um bom efeito de substituição do volume plasmático a curto e médio prazo de Voluven® em comparação com HAES-steril® 6%. Não há diferenças significativas em nenhuma das variáveis hemodinâmicas e dados laboratoriais entre os dois grupos no mesmo período. Voluven® demonstrou ser adequado para a substituição do volume plasmático durante a hemodiluição normovolêmica extensiva aguda com Voluven® em cirurgia abdominal de grande porte.

Estabilização hemodinâmica com Voluven® durante cirurgia ortopédica (Jungheinrich et al., 2004)

Jungheinrich investigou o volume de infusão para estabilização hemodinâmica utilizando Voluven® (HES 130/0,4) e HAES-steril® 6% (200/0,5) em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas.

Desenho do estudo: infusão intravenosa de 33 ml/kg/b.w. de Voluven® por paciente, de acordo com a limitação da dose da solução controle de HAES-steril® 6 % (HES 200/0,5)

Número de pacientes: 2n = 52 (Voluven®: n = 26; HAES-steril® 6 %: n = 26)

Comparação do volume coloidal para estabilização hemodinâmica durante a cirurgia e no período pós-operatório.

Resultados do estudo: Volumes de infusão equivalentes de Voluven® (HES 130/0,4) e HAES-steril® 6% (200/0,5) foram administrados. Os fatores de coagulação retornaram mais rapidamente ao normal no grupo que recebeu Voluven® em comparação ao grupo que recebeu HAES-steril® 6% .

Substituição de volume com Voluven durante cirurgia ortopédica de grande porte (Langeron et al., 2001)

Langeron comparou a eficácia e segurança de Voluven® e HAES-steril® 6% durante cirurgia ortopédica de grande porte.

Desenho do estudo: Infusão intravenosa de 33 ml/kg/b.w. Voluven® por paciente.

Controle: HAES-steril® 6% (HES 200/0,5)

Número de pacientes: 2n = 100 (Voluven®: n = 52; HAES-steril® 6 %: n = 48)

Resultados do estudo: em cirurgias com grande perda de sangue, Voluven® foi comparável com HAES-steril® 6% em relação à estabilização hemodinâmica e ao volume de infusão. Além disso, a perda

sanguínea e a transfusão de células vermelhas homólogas foram quantitativamente menores no grupo que recebeu Voluven® em comparação com o grupo que recebeu HAES-steril® 6%. Voluven® apresentou menor interferência nos níveis do Fator VIII de coagulação, quando comparado com HAES-steril® 6%, no período pós-operatório. Isso pode levar a uma menor necessidade de transfusões de sangue alogênicas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

O amido é uma mistura de dois polissacarídeos, amilose e amilopectina, sintetizados pelos vegetais para ser utilizado como reserva energética. O hidroxietilamido é originado através do polissacarídeo amilopectina, uma macromolécula formada pela reação de condensação de moléculas de α -glicose com eliminação de água. Na digestão, o amido é hidrolisado em carboidratos menores pela enzima amilase endógena, existente na saliva e no suco pancreático, de forma que seu tempo de permanência intravascular é de 10 minutos. Desta forma, é de grande importância a reação de hidroxiacetilação, na qual há uma substituição de radicais hidroxila, na cadeia de amido, por radicais hidroxietílicos, nas unidades de glicose. O número de glicoses que sofrem tal substituição molar por radicais hidroxietílicos definirá o grau de substituição de uma molécula de hidroxietilamido. Para tanto, a cada grupo de 10 glicoses da molécula de amido, 4 glicoses sofrem hidroxiacetilação no carbono 2, caracterizando o hidroxietilamido, cujo peso molecular é de 130.000 Dalton e o grau de substituição molar é de 0,4 (130/0,4). O hidroxietilamido é formado por cadeias ramificadas e esféricas de glicose, garantindo-lhe uma estrutura molecular muito semelhante ao glicogênio, explicando os baixos índices de reações anafiláticas com este produto. O objetivo para a atuação do hidroxietilamido como expansor e/ou repositor do volume plasmático é restabelecer a pressão oncótica sanguínea, a qual é primordialmente estabelecida pela albumina.

Propriedades farmacocinéticas:

Quando Voluven® é administrado por via intravenosa, as moléculas inferiores ao limiar de filtração renal (60.000 – 70.000 Dalton) são excretadas prontamente na urina, enquanto que as moléculas maiores sofrem metabolização e/ou degradação pela α -amilase sérica, antes de sua excreção na urina. O peso molecular médio *in vivo* do Voluven®, após infusão, é de 70.000 a 80.000 Dalton, permanecendo acima do limiar de filtração renal durante todo período terapêutico. O volume de distribuição é de aproximadamente 5,9 litros. Após 30 minutos da infusão, o nível plasmático de Voluven® ainda é de 75% da concentração máxima e após 6 horas, o nível plasmático decresce 14%. Após 24 horas de uma dose única de 500 mL de hidroxietilamido tem-se o retorno aos níveis plasmáticos iniciais.

Usando-se a mesma dose (500 mL) em indivíduos com insuficiência renal moderada a severa, houve um aumento no fator de 1.7 (95% limite de confiança 1,44 e 2,07) em indivíduos com $Cl_{cr} < 50$ mL/min comparado com > 50 mL/min.

Com um $Cl_{cr} > 30$ mL/min, 59% da droga pode ser eliminada na urina, contra 51% a um Cl_{cr} 15 a 30 mL/min.

Não foram encontrados indícios de acúmulo significante de hidroxietilamido no plasma de voluntários após administração diária de 500 mL de solução a 10% por um período de 10 dias. Em um modelo experimental em ratos, usando doses repetidas de Voluven® por 18 dias, verificou-se que após 52 dias do final da administração o acúmulo tecidual foi de 0,6% da dose utilizada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Voluven® é contraindicado em casos de:

- sepse;
- doença hepática grave;
- na necessidade de hiper-hidratação; - pacientes que não suportariam sobrecarga de volume ou em maior risco de retenção hídrica, dentre eles, pacientes com insuficiência renal com oligúria ou anúria não relacionadas à hipovolemia, cardiopatas e pneumopatas

- pacientes em diálise;
- pacientes com distúrbios hidro-eletrolíticos que favoreçam a retenção hídrica como hipernatremia grave ou hiperclorémia grave;
- pacientes em risco aumentado de apresentarem sangramento clinicamente importante, incluindo sangramento intracraniano;
- pacientes com distúrbios de coagulação ou sangramento pré-existentes;
- hipersensibilidade conhecida a amidos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes em estado crítico, Voluven® deve ser utilizado como segunda opção de tratamento, quando o benefício esperado superar o risco.

Reações anafiláticas / anafilactóides (hipersensibilidade, sintomas tipo gripe leve, bradicardia, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar não-cardíaco) tem sido reportadas com soluções de hidroxietilamido. Se uma reação de hipersensibilidade ocorrer, a administração do produto deve ser descontinuada imediatamente e o tratamento adequado e medidas de suporte devem ser adotados até que os sintomas tenham desaparecido.

Evitar o uso em pacientes com disfunção renal pré-existente. Descontinuar o uso de Voluven® ao primeiro sinal de lesão renal clinicamente relevante. Continue a monitorar a função renal em pacientes hospitalizados por no mínimo 90 dias, uma vez que o uso da terapia de reposição renal tem sido registrado por até 90 dias após a administração de Voluven®.

Monitorar o status de coagulação em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca aberta em associação com circulação extracorpórea como excesso de sangramento tem sido reportado com outras soluções de hidroxietilamido nesta população. Descontinuar o uso de Voluven® ao primeiro sinal de coagulopatia clinicamente relevante.

Evitar a sobrecarga de fluido; ajustar a dose em pacientes com disfunção cardíaca ou renal.

O fluxo e a taxa de infusão devem ser monitorados regularmente durante o tratamento, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção renal grave.

Em casos de desidratação grave, uma solução cristaloide deve ser administrada primeiramente. Geralmente, quantidade suficiente de solução deve ser administrada a fim de evitar desidratação.

Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes com distúrbios eletrolíticos.

Avaliação clínica e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar o balanço fluido, concentrações eletrolíticas séricas, função renal, balanço ácido-base e parâmetros de coagulação durante a terapia parenteral prolongada ou sempre que a condição do paciente determinar tal avaliação. Monitorar a função hepática em pacientes recebendo soluções de hidroxietilamido, incluindo Voluven®.

A mistura do Voluven® com outras drogas deve ser evitada.

Voluven® não deve ser utilizado como veículo de drogas.

Não use se houver turvação, depósito ou violação do recipiente.

Uso em idosos e outros grupos de risco:

Adultos e crianças:

O volume e a velocidade de infusão deverão ser ajustados conforme orientação médica.

Não há recomendações especiais de administração para estes grupos de pacientes.

Gravidez e lactação

Há estudos clínicos limitados disponíveis do uso de uma dose única de Voluven® em mulheres grávidas submetidas à cesárea com raquianestesia. Nenhuma influência negativa do Voluven® na segurança da paciente pode ser detectada; influência negativa no recém-nascido também não pode ser detectada.

Estudos com animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na gestação, desenvolvimento embrionário, parto ou no desenvolvimento pós-natal. Não foi observada evidência de teratogenicidade.

Voluven® deve ser administrado durante a gravidez apenas se o benefício justificar o risco potencial ao feto.

Informações sobre o uso de Voluven® durante a gravidez não são conhecidas, exceto durante a cesárea. Usar apenas se for realmente necessário.

Não se sabe se o hidroxietilamido é excretado no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando Voluven® é administrado em mulheres que estejam amamentando.

Categoria de risco na gravidez B:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirugião-dentista.

Pacientes pediátricos

Em um estudo, recém-nascidos e crianças < 2 anos de idade submetidos à cirurgia eletiva foram randomizados para receber Voluven® (n= 41) ou albumina 5% (n= 41). A dose média de Voluven® foi de 16 ± 9 mL/kg. Em um estudo adicional, crianças de 2 – 12 anos de idade submetidas à cirurgia cardíaca foram randomizados para receber Voluven® (n= 31) ou albumina 5% (n= 30). A dose média administrada foi de 36 ± 11 mL/kg.

O uso de Voluven® em adolescentes > 12 anos é suportado por evidências de estudos adequados e bem controlados de Voluven® em adultos.

A dose em crianças deve ser adaptada às necessidades individuais de colóides do paciente, levando em consideração a doença de base, hemodinâmica e estado de hidratação.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes ≥ 65 anos de idade e pacientes jovens. Outras experiências clínicas reportadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, no entanto, uma sensibilidade maior de alguns pacientes idosos não pode ser descartada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas até o momento interações medicamentosas.

Níveis séricos elevados de amilase podem ser observados temporariamente após a administração do produto e pode interferir com o diagnóstico de pancreatite.

Em doses elevadas, os efeitos dilucionais podem resultar em níveis reduzidos dos fatores de coagulação e outras proteínas plasmáticas e uma diminuição no hematócrito.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a temperatura ambiente ($15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$).

Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após abertura do recipiente, a solução deve ser administrada imediatamente. O conteúdo não utilizado deve ser descartado.

Características físicas e organolépticas: solução límpida, levemente amarelada, inodora e livre de evidência visível de contaminação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar:

Antes da preparação:

A solução de Voluven® é de uso intravenoso e deve ser administrada sob orientação médica, assepticamente, conforme a necessidade de cada paciente.

Após a abertura do recipiente a solução deve ser administrada imediatamente. O conteúdo não utilizado deve ser descartado.

A interrupção precoce do tratamento pode gerar instabilidade hemodinâmica no paciente.

Voluven® não deve ser utilizado como veículo de drogas.

A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.

A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso das condições clínicas do paciente e das determinações em laboratório. A dosagem recomendada deve ser obedecida, pois a hemodiluição exagerada pode acarretar em reações indesejáveis.

Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

A solução é acondicionada em bolsas em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.

Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.

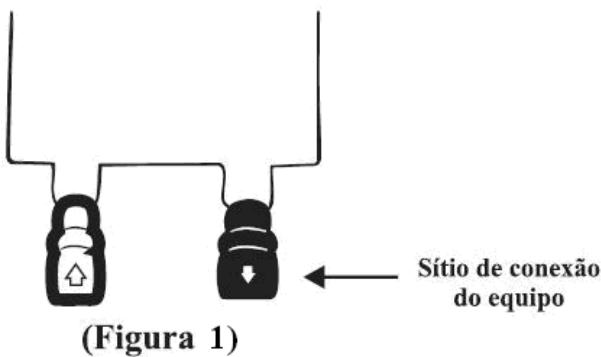
NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO.

Para abrir:

Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.

No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

1. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool a 70%;
2. Identificar e remover o lacre do sítio de conexão do equipo. No caso de bolsas, o sítio de conexão do equipo poderá ser identificado através da porta de infusão (Figura 1), que deverá ser retirada para a conexão ao equipo;
3. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
4. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
5. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.



Posologia

Voluven® é uma solução para infusão intravenosa contínua. A dose depende da idade, do peso e do quadro clínico do paciente.

Em vista da possibilidade de ocorrerem reações anafilactoides, os primeiros 10 a 20 mL de hidroxietilamido devem ser infundidos lentamente enquanto o paciente é cuidadosamente monitorado.

A dose diária e a taxa de infusão dependem da perda de sangue do paciente, da manutenção ou restauração da hemodinâmica e da hemodiluição (efeito de diluição).

A dose diária máxima é de 50 mL/kg peso corpóreo/dia.

Voluven® pode ser administrado repetidamente durante vários dias conforme as necessidades do paciente. A duração do tratamento depende da duração e extensão da hipovolemia, da hemodinâmica e da hemodiluição.

Deve-se levar em consideração para tal atitude que o risco de sobrecarga circulatória é grande, em decorrência de infusão rápida e alta dosagem.

Para tratamento de pacientes em estado crítico, ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Tratamento pediátrico

Estão disponíveis alguns dados clínicos mostrando o uso de Voluven® em crianças.

Em 41 crianças incluindo neonatos e crianças menores de 2 anos, uma dose média de 16 ± 9 mL/kg foi seguramente administrada e bem tolerada para estabilização hemodinâmica.

A dosagem em crianças pode ser adaptada à necessidade individual de coloide de cada paciente, considerando a doença de base, a hemodinâmica e o estado de hidratação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O hidroxietilamido pode raramente levar a reações anafiláticas / anafilactoides (hipersensibilidade, sintomas moderados similares a gripe, bradicardia, taquicardia, broncoespasmos, edema pulmonar não-cardíaco). Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade, a infusão deve ser descontinuada imediatamente e tratamento médico adequado de emergência deve ser iniciado.

Quando usado em altas doses, o hidroxietilamido pode causar distúrbios de coagulação, além dos efeitos de diluição. Contudo, o médico deve estar atento à possibilidade de se prolongar o tempo de sangramento nestes casos.

A administração prolongada de altas doses de hidroxietilamido pode causar prurido (coceira), que é um efeito indesejável conhecido dos hidroxietilamidos. A coceira pode não aparecer até semanas após a última infusão e pode persistir por meses.

A concentração dos níveis séricos de amilase pode aumentar durante a administração de hidroxietilamido e pode interferir no diagnóstico de pancreatite. A amilase elevada se deve à formação de um complexo enzima-substrato de amilase e hidroxietilamido que retarda a eliminação e não deve ser considerada diagnóstico de pancreatite.

Em altas doses, os efeitos de diluição podem resultar em uma diluição dos componentes sanguíneos tais como fatores de coagulação e outras proteínas plasmáticas e em diminuição do hematócrito.

Tabela: Frequência de ocorrência de Eventos Adversos

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco comum	$\geq 1/1000, < 1/100$
Rara	$\geq 1/10000, < 1/1000$

Muito rara, incluindo relatos isolados	< 1/10000
--	-----------

	Evento Adverso	Frequência
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Distúrbios de coagulação além dos efeitos de diluição	Rara (em altas doses)
Distúrbios do sistema imune	Reações anafiláticas / anafilactoides	Rara
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Prurido	Comum (dose dependente)
Investigações	Aumento da amilase sérica	Comum (dose dependente)
	Diminuição do hematócrito	Comum (dose dependente)
	Diminuição das proteínas plasmáticas	Comum (dose dependente)

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Como com todos os expansores plasmáticos, a superdose pode levar à sobrecarga do sistema circulatório (por exemplo, edema pulmonar). Neste caso, a infusão deve ser interrompida imediatamente e, se necessário, um diurético deve ser administrado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0099

Farmacêutica responsável: Cíntia M. P. Garcia - CRF SP 34.871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Aquiraz – CE

Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J 49.324.221/0001-04

Indústria Brasileira

SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/01/2014.





Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados das Alterações de Bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
16/04/2013	0288672/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula	Todos	VP e VPS	Todas
10/07/2013	0556547/13-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	Contraindicações, Advertências e Precauções	VP e VPS	Todas
29/01/2014	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula	Contraindicações, Advertências e Precauções	VP e VPS	Todas