



Venofundin®
Modelo de Bula do Profissional de Saúde

Venofundin®

Laboratórios B. Braun S.A.
Solução Injetável
amido hidroxietílico

Venofundin®

amido hidroxietílico

APRESENTAÇÕES

Frasco-ampola plástico transparente de polietileno de baixa densidade (PEBD), inerte, atóxico e reciclável - Embalagem contendo: 1 unidade de 500 mL por caixa (SISTEMA FECHADO); 10 unidades de 500 mL por caixa (SISTEMA FECHADO).

Venofundin®, amido hidroxietílico 6% em solução isotônica de cloreto de sódio, é uma solução injetável, isotoncótica, límpida, incolor, estéril e apirogênica.

Via de Administração

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1000mL da Solução de amido hidroxietílico contém:

Constituinte	Quantidade
amido hidroxietílico	60,0 g
(amido de poli (O-2-hidroxietil)	
Substituição molar:	0,42
Peso molecular médio:	130.000 Da
Excipientes (*) q.s.p.	1000 mL

(*) Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis

Conteúdo eletrolítico

Sódio (Na+)	154 mmol/L
Cloreto (Cl-)	154 mmol/L

Osmolaridade teórica: 309 mOsmol/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Venofundin®, é usado principalmente como substituto do volume coloidal de plasma para prevenção e tratamento da hipovolemia e choque.

Para tratamento de hipovolemia em pacientes em estado crítico, amido hidroxietílico deve ser usado somente para estabilização inicial quando cristaloides não são considerados suficientes pelo médico.

Indicações principais:

- Tratamento e profilaxia da hipovolemia e do choque, incluindo primeiros socorros em acidentes, intervenções cirúrgicas ou traumatológicas e terapia intensiva.
- Hemodiluição normovolêmica aguda (auto-transfusão).

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Venofundin®, é um substituto coloidal do volume plasmático que contém 6% de amido hidroxietílico (HES) com peso molecular médio de 130.000 Dalton e substituição molar de 0,42, numa solução salina normal (cloreto de sódio 9 mg/mL).

O amido hidroxietílico utilizado na obtenção de **Venofundin®** é um polímero de glicose originário da amilopectina existente na batata. O amido natural é modificado sinteticamente através da hidroxietilação nos carbonos 2 e 6 das moléculas de glicose do polímero. O número de glicoses modificadas no polímero é

traduzido pelo grau de substituição molar e a relação entre os carbonos 2 e 6 substituídos é chamada de relação C2/C6.

Estes parâmetros definem conjuntamente, o grau de rapidez com a qual o amido é metabolizado e, consequentemente sua duração intravascular e facilidade de eliminação. No caso do **Venofundin®**, o grau de substituição molar é de 0,42 e a relação C2/C6 é 6:1, o que caracteriza como molécula balanceada, de peso molecular médio e eliminação rápida.

A solução de **Venofundin®** é isooncótica, ou seja, o efeito do volume plasmático intravascular é equivalente ao volume infundido.

A duração do efeito do aporte de volume depende primariamente da substituição molar e em menor extensão no peso molecular médio. A hidrólise intravascular dos polímeros de HES resulta na liberação contínua de pequenas moléculas que são também oncoticamente ativas, antes de serem excretadas por via renal.

A hemodiluição com **Venofundin®** pode reduzir o hematócrito e a viscosidade plasmática. Após a hemodiluição isovolêmica, os efeitos resultantes da expansão de volume são mantidos durante, pelo menos, 4-9 horas.

Venofundin também apresenta um efeito na microcirculação por alterar as características de fluxo do sangue.

Segurança e eficácia clínica:

Em estudos clínicos utilizando diferentes tipos de amido hidroxietílico em pacientes com sepse severa ou choque séptico o resultado indica um aumento na mortalidade.

Efeitos adversos na função renal em pacientes em estado crítico:

no estudo CHEST de terapia de reposição-renal randomizado e controlado foram utilizados 235 de 3352 pacientes (7.0%) no grupo de amido hidroetílico e 196 de 3375 (5.8%) no grupo salino (risco relativo, 1.21; 95% CI, 1.00 para 1.45) (ver reações adversas). Em outros estudos controlados randomizados usando diferentes tipos de amido hidroxietílico em pacientes com sepse severa ou choque séptico os resultados indicam um aumento nos efeitos adversos na função renal relacionados ao tratamento com o produto (ver contraindicações)

Propriedades Farmacocinéticas:

Após a perfusão as macromoléculas de amido hidroxietílico são continuamente clivadas pela alfa-amilase plasmática de forma a originarem moléculas de baixo peso molecular oncoticamente ativas. Logo que o peso molecular ou o tamanho destas moléculas se situe abaixo do lúmen renal, estas partículas são eliminadas pela urina após filtração glomerular.

O amido hidroxietílico forma um complexo de farmacocinética não linear que depende em parte do volume perfundido, da taxa de perfusão e do modo de administração (perfusão normovolêmica versus hipervolêmica).

Após uma perfusão única de 1000 mL de **Venofundin®**, a taxa de depuração plasmática é de 19 mL /min e a AUC é de 58 mg/mL/h e a meia-vida plasmática é de 4-5 horas.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com disfunção renal severa ou moderada somente um leve aumento da AUC e uma ligeira diminuição na excreção urinária foram relatadas. Da dose de amido hidroxietílico administrada em pacientes com CLcr \geq 30 mL/min 59% foram detectados na urina e 51% foram detectados naqueles com insuficiência renal severa e um CLcr de 15 a <30 mL/min.

Dados de segurança pré-clínica:

Venofundin® não foi estudado em ensaios de toxicologia animal. Os estudos publicados sobre toxicologia animal com relação a administrações repetidas de tratamento hipervolêmico com fármacos similares ao HES revelaram sintomas como hemorragias e histiocitose extensa (acumulação de histiócitos vacuolizados / macrófagos) em vários órgãos, acompanhados de aumento de peso do fígado, rins e baço. Também foram relatados depósitos de lipídeos e vacuolização de órgãos, associados a níveis plasmáticos elevados de ASAT (aspartato aminotransferase) e de ALAT (alanina aminotransferase). Foi sugerido que alguns dos efeitos descritos são devidos a hemodiluição, a sobrecarga circulatória e a recuperação e acumulação de amido nas células fagocíticas.

Produtos similares ao HES têm sido descritos como não genotóxicos em testes padronizados para demonstração deste parâmetro. Os estudos de toxicidade reprodutiva não evidenciaram quaisquer indícios de teratogenicidade. No entanto, foram relatadas hemorragias vaginais e efeitos embriotóxicos após administrações repetidas em animais de laboratório.

3.CONTRAINDICAÇÕES

- Estados de hiperidratação ;

- edema pulmonar;
- sepse;
- pacientes queimados;
- Insuficiência renal acompanhada de oligúria ou anúria ou creatinina sérica ≥ 2 mg/dl (177 micromol/l) ou terapia de substituição renal;
- Hemorragia intracraniana ou cerebral;
- Hipernatremia grave ou hipercloremia grave;
- Hipersensibilidade conhecida aos amidos, ou a qualquer um dos constituintes da fórmula;
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência cardíaca congestiva grave;
- Em pacientes nefropatas;
- Em pacientes com risco aumento de sangramento;
- Em pacientes graves que não suportam sobrecarga de volume;
- Em pacientes com maior risco de retenção hídrica.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

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

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A sobrecarga de fluidos decorrente de superdosagem deve ser evitada. A dosagem deve ser cuidadosamente ajustada, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca e/ou pulmonar, pelo risco aumentado de hiperidratação nesses pacientes.

Assim como para todas as soluções para reposição volêmica contendo amido hidroxietílico, cuidado especial deve ter tomado para pacientes em estado crítico e em pacientes com insuficiência renal ou com risco de insuficiência renal. A indicação para reposição volêmica com amido hidroxietílico deve ser cuidadosamente considerada e monitoramento hemodinâmico é requerido para controle de dose e volume.

Devem ser assegurados o fornecimento adequado de fluidos e os níveis séricos de eletrólitos; o balanço de fluidos e a função renal devem ser monitorados, especialmente nos casos de um nível de creatinina sérica de 1.2 mg/dl (106 micromol/l).

Pacientes com desidratação grave devem primeiro receber soluções eletrolíticas por via intravenosa.

Deve-se ter cuidado especial em pacientes com insuficiência hepática e com alterações graves na coagulação sanguínea, particularmente hemofilia e doença de Von Willebrand.

Testes de compatibilidade sanguínea e provas cruzadas devem ser realizadas com amostras de sangue retiradas previamente à administração de grandes volumes de soluções contendo amidos, pois pode haver interferência nos resultados dos testes imuno-hematológicos.

Em casos de administração repetida, parâmetros de coagulação sanguínea, especialmente tempo de sangramento e tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT, INR), deve-se monitorar cuidadosamente.

Hemodiluição aguda resultante de altas doses de solução de amido hidroxietílico também deve ser evitados no tratamento de pacientes hipovolêmicos.

Devido à possibilidade de reações alérgicas (anafilática e anafilactóide), faz-se necessário adequada monitoração de pacientes, e uma taxa de infusão baixa no início da infusão.

Venofundin® deve ser utilizado em crianças menores de 12 anos somente após uma cuidadosa análise risco versus benefício e com precauções adequadas.

Todos os estudos toxicológicos mostram que **Venofundin®** é um substituto de volume com grau de toxicidade muito baixo. Administração intravenosa de HES em camundongos, ratos e coelhos produziram valores de DL50 que sugerem baixa toxicidade.

Não há evidência de reações graves de toxicidade nas doses clínicas usuais.

Os principais sintomas de toxicidade subaguda observados após a administração intravenosa de soluções de HES por um a três meses foram devidos à sobrecarga de fluidos mantida nos animais.

Não use se houver turvação, depósito ou violação do recipiente. Não utilizar o produto após a data de vencimento.

Considerar os riscos e benefícios do tratamento, de forma individualizada para cada paciente.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**Pacientes Idosos**

Pacientes idosos com hipovolemia deve ser cuidadosamente monitorado, e a dosagem deve ser adaptada, a fim de evitar complicações cardiocirculatórias e falha na função renal.

Gravidez e Aleitamento

Não existem dados disponíveis quanto à segurança de **Venofundin®** no tratamento de mulheres grávidas. **Venofundin®** não foi testado em estudos de toxicologia reprodutiva em animais. No entanto, estudos com produtos similares revelaram a ocorrência de hemorragias vaginais e efeitos teratogênicos e embriotóxicos após tratamentos repetidos em animais de laboratório.

As reações anafiláticas relacionadas com o emprego de HES no tratamento da mulher grávida podem ter efeitos nocivos sobre o feto.

Venofundin® só deve ser utilizado na mulher grávida se os benefícios antecipáveis prevalecerem ao risco potencial para o feto; isto deve ser considerado principalmente quando a administração de **Venofundin®** é planejada nos três primeiros meses da gravidez.

Uma vez que se desconhece se o amido modificado que constitui o princípio ativo de **Venofundin®** é excretado através do leite materno, a administração do medicamento à mãe em fase de aleitamento deve ser encarada com precaução. Pode ser considerada a interrupção temporária do aleitamento materno.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de **Venofundin®** pode aumentar o tempo de coagulação em pacientes tratados com heparina ou com anticoagulantes orais.

O uso concomitante de **Venofundin®** com medicamentos com potencial nefrotóxico, por exemplo, antibióticos aminoglicosídeos agentes de contraste podem potencializar o efeito adverso nos rins. Portanto, a coadministração prolongada de tais drogas devem ser evitada.

Como o produto contém eletrólitos, deve ser avaliada a administração de produtos que possam causar retenção de sódio.

Não são conhecidas interações com outras drogas ou produtos nutricionais até esta data.

Na ausência de estudos de compatibilidade, não se recomenda a administração concomitante de **Venofundin®** com outras drogas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use o medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não existem dados disponíveis que demonstrem que o produto influencie a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Venofundin® (amido hidroxietílico) deve ser mantido em sua embalagem original.

Conservar abaixo 25°C. Não congelar. Proteger da luz.

Somente para uso único. Usar imediatamente depois de aberto e descartar qualquer produto não utilizado.

Usar somente se a solução estiver límpida, praticamente livre de partículas, contida em recipientes intactos, ou seja, recipientes não violados.

Prazo de validade: Frasco-ampola : 36 meses, a partir da data de fabricação, desde que a embalagem original esteja intacta.

Após abertura do recipiente: Somente para uso único. Usar imediatamente depois de aberto e descartar qualquer produto não utilizado.

Número de Lote e datas de fabricação e validade: Vide embalagem.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7.POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

A dose diária e a taxa de infusão dependem da quantidade de sangue perdida, da manutenção e da restauração dos parâmetros hemodinâmicos, bem como do nível de hemodiluição.

Os primeiros 10-20 mL devem ser infundidos lentamente e com o paciente sob cuidadosa monitoração, de forma a detectar precocemente quaisquer sinais e sintomas de reações anafiláticas /anafilactoides.

Quando possível, prioritário à administração de amido hidroxietílico, a indicação de hipovolemia deve ser confirmada por reação de fluido positiva do paciente por levantamento passivo da perna ou outro tipo de desafio de fluido. Portanto, a dose mais baixa deve ser aplicada.

Infusão de amido hidroxietílico para tratamento de hipovolemia deve ser interrompido assim que a normovolemia for atingida. Nenhuma dose adicional da solução deve ser aplicada a menos que o paciente torne-se hipovolêmico novamente.

Limitações de volume dados pelo grau de hemodiluição deve ser observado.

Adultos

Taxa máxima de infusão: A taxa máxima de infusão depende da situação clínica. Aos pacientes em fase aguda de choque podem ser administrados até 20 mL por kg de peso corporal, por hora, (equivalente a 0,33 mL /kg/min ou 1,2 g de amido hidroxietílico por kg de peso corporal por hora).

Em situações onde existe risco de vida podem ser administrados 500 mL por infusão manual sob pressão. Ver “Modo de Usar”.

Dose máxima diária: Até 50 mL de **Venofundin®** por kg de peso corporal (equivalente a 3,0 g de amido hidroxietílico por kg de peso corporal). Isto é equivalente a 3.500 mL de **Venofundin®** para um paciente com 70 kg. Se não é possível obter reação ao fluido pelo paciente, a dose deve ser limitada à 30 mL de Venofundin 60 mg/mL por kg de peso corporal.

Pacientes em estado crítico

Como existem dados sugerindo que o amido hidroxietílico pode aumentar o risco de efeitos renais em pacientes em estado crítico, o tratamento médico deve usar somente o amido hidroxietílico após cuidadosamente avaliar os benefícios contra os riscos do produto.

Antes da administração de amido hidroxietílico, a indicação de hipovolemia deve ser confirmada se a reação positiva ao fluido do paciente, por exemplo, por levantamento passivo da perna ou outro tipo de desafio de fluido. Portanto, a dose mais baixa deve ser aplicada.

Dose máxima diária: Em pacientes em estado crítico, até 30 mL de Venofundin 60 mg/mL por kilo de peso corporal (equivalente à 1,8 g de amido hidroxietílico por peso corporal) até a estabilização do volume estiver alcançada.

Tratamento pediátrico

Quando Venofundin 60 mg/mL é usado em crianças a dose deve ser individualizada levando em consideração o estado hemodinâmico, a reação ao fluido e a doença de base. A dose máxima diária de 50 mL/kg não deve ser excedida. Dados clínicos revelam que doses diárias moderadas de 10 - 20 mL/kg de peso corporal por dia independente da idade do grupo não mostra um padrão diferente de incidência de efeitos indesejáveis comparados à adultos. Há somente dados clínicos limitados no uso prolongado de **Venofundin®** em crianças.

Modo de Usar:

Via de administração intravenosa.

Se a administração for efetuada por infusão manual sob pressão, deve-se retirar todo o ar existente na embalagem de plástico e no kit de infusão, caso contrário há risco de embolia devido ao ar produzido durante a infusão.

A duração da terapia depende da duração e da dimensão da hipovolemia, dos efeitos hemodinâmicos do tratamento administrado e do nível de hemodiluição.

Ao recipiente plástico deve ser adaptado o equipo de uso único. Não se recomenda administração concomitante de **Venofundin®** com outras drogas.

Administrar conforme orientação médica.

Risco de uso por via de administração não recomendada:

Não há estudos dos efeitos de **Venofundin®** (amido hidroxietílico) administrados por vias não recomendadas. Portanto, para segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser realizada somente por via intravenosa.

8.REAÇÕES ADVERSAS

A reações adversas foram classificadas numa escala de tipo e freqüência utilizando a seguinte convenção: Muito comum ($>1/10$), Comum ($>1/100, <1/10$), Incomum ($>1/1.000, <1/100$), Rara ($>1/10.000, <1/1.000$), Muito rara ($<1/10.000$), não-conhecida (não podem ser estimados a partir de dados clínicos).

As reações adversas mais freqüentes relatadas estão diretamente relacionadas com os efeitos terapêuticos das soluções de amido e as doses administradas, isto é, hemodiluição resultante da expansão do espaço intravascular sem a administração concomitante de componentes sanguíneos. Também pode ocorrer diluição dos fatores de coagulação.

Reações anafiláticas

Reações anafiláticas de intensidades variadas podem ocorrer após a administração de amido hidroxietílico. Não existem testes que possam prever a ocorrência de uma reação anafilática, tampouco sua gravidade e resultado caso ocorram. Portanto os pacientes recebendo infusões de amido devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao surgimento de quaisquer sinais e sintomas de reações anafiláticas. No caso de ocorrer uma reação anafilática a infusão deve ser imediatamente interrompida e instituído o tratamento habitual de emergência. O uso profilático de corticosteróides não foi comprovado eficaz.

Reações de hipersensibilidade não são dose-dependentes.

• Reação muito comum ($>1/10$):**Alterações no sangue e no sistema linfático**

Como resultado da hemodiluição, redução nos valores de hematócrito e diminuição nas concentrações das proteínas plasmáticas.

Investigações

A infusão de amido hidroxietílico produz um aumento nas concentrações séricas de alfa-amilase. Este efeito é o resultado da formação de um complexo entre a amilase e o amido hidroxietílico, com uma eliminação renal e extra renal atrasada. Este efeito não deve ser confundido ou mal interpretado como evidência de uma alteração pancreática.

• Reação comum ($>1/100, <1/10$):**Alterações no sangue e no sistema linfático**

Elevadas doses de amido hidroxietílico causam diluição dos fatores de coagulação e podem, portanto afetar a coagulação sanguínea. O tempo de coagulação e a APTT podem ser aumentados, enquanto que os níveis do complexo FVIII/vWF podem ser reduzidos, após a administração de doses elevadas. Ver "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"

• Reação incomum ($>1/1.000, <1/100$)**Alterações de âmbito geral e condições no local de administração**

Infusões repetidas de HES durante vários dias, particularmente quando se atingem doses cumulativas elevadas, podem comumente provocar o surgimento de prurido, que responde muito fracamente à terapia. Este prurido pode ocorrer várias semanas após descontinuação das infusões de amido e pode persistir durante meses. No entanto, a probabilidade da ocorrência deste efeito adverso não se encontra especificamente estudada no caso de **Venofundin®**

• Reação rara ($>1/10.000, <1/1.000$)**Alterações no sistema imunológico**

Reações anafiláticas de diferentes intensidades. Para mais detalhes ver abaixo "Reações anafiláticas".

• Não-conhecida (não podem ser estimados a partir de dados disponíveis)

Insuficiência renal ou falha renal foram associadas com o uso de soluções de amido hidroxietílico em pacientes em estado crítico.

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.

9. SUPERDOSE

Superdose com **Venofundin®** pode levar a hipervolemia, aumento, acima do normal, da pressão venosa com uma significante queda no hematócrito e proteínas do plasma.

O maior risco associado a uma superdosagem aguda é a hipervolemia.

Neste caso, a infusão deve ser imediatamente interrompida e ser considerada a administração de diuréticos. O paciente deve ser tratado sintomaticamente e eletrólitos devem ser monitorados.

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

10. DIZERES LEGAIS

MS - 1.0085.0137

Farm. Resp.: Rosane G. R. da Costa - CRF-RJ nº 3213

Importado e distribuído por:

Laboratórios B. Braun S.A.

Av. Eugênio Borges, 1092 e Av. Jequitibá, 09

Arsenal - CEP: 24751-000

São Gonçalo - RJ - Brasil

CNPJ: 31.673.254/0001-02

Indústria Brasileira

SAC: 0800-0227286

Fabricado por:

B. Braun Medical AG

Route de Sorge, 9

CH-1023 - Crissier – Suíça

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica



HISTÓRICO

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
06/09/13	0750949/13-9	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/13	0750949/13-9	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/13	Adequação dos textos de bula à RDC 47/2009 e à RDC 60/2012.	VP e VPS	frasco-ampola de 500 mL.
17/11/14	1032660/14-0	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/14	1032660/14-0	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/14	Ampliação de uso (Adulto e Pediátrico.	VP e VPS	frasco-ampola de 500 mL.
13/03/15		ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/15		ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Alteração de dados legais	VP e VPS	frasco-ampola de 500 mL.