

**VOLUVEN<sup>®</sup> 6%**  
**(hidroxiethylamido)**

**Fresenius Kabi**  
Solução para infusão  
**0,06 g/mL**

**VOLUVEN® 6%**  
hidroxiethylamido 130/0,4

**Forma farmacêutica e apresentações:**

Solução para infusão

60 mg/mL

Frasco plástico de 500 mL

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada 1000 mL contém:

hidroxiethylamido 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<sup>+</sup> 154 mEq/L

Cl<sup>-</sup> 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® apresen-

tou 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  $\alpha$ -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 hidroxiaacetilação, 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 hidroxiaacetilação 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  $\alpha$ -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 significativo 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;
- pacientes criticamente doentes;
- doença hepática grave;
- desidratação ou 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, cardio-

patas e pneumopatas

- pacientes em diálise;
- pacientes com distúrbios hidro-eletrolíticos que favoreçam a retenção hídrica, como hipernatremia grave ou hipercloremia grave;
- em casos de hipercalemia grave;
- em casos de pacientes com lesões por queimaduras;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes em risco aumentado de apresentarem sangramento clinicamente importante, incluindo sangramento intracraniano ou cerebral;
- pacientes com distúrbios severos de coagulação ou sangramento pré-existentes;
- pacientes transplantados;
- hipersensibilidade conhecida a amidos.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Voluven® não deve ser usado em pacientes com sepse, insuficiência renal ou em pacientes criticamente doentes (ver seção 4. Contraindicações).

Reações anafiláticas / anafilactoides (hipersensibilidade, sintomas tipo gripe leve, bradicardia, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar não-cardíaco) têm 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 a 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 cristalóide 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 cirurgião-dentista.**

#### Pacientes pediátricos

Em um estudo, recém-nascidos e crianças < 2 anos de idade submetidos a cirurgia eletiva foram randomizados para receber Voluven® (n= 41) ou albumina 5% (n= 41). A dose média de Voluven® foi de  $16 \pm 9$  mL/kg. Em um estudo adicional, crianças de 2 – 12 anos de idade submetidas a cirurgia cardíaca foram randomizadas para receber Voluven® (n= 31) ou albumina 5% (n= 30). A dose média administrada foi de  $36 \pm 11$  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 coloides 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  $\geq 65$  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 podem 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°C - 30°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.

Isento de PVC e látex.

**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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 frascos 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.**

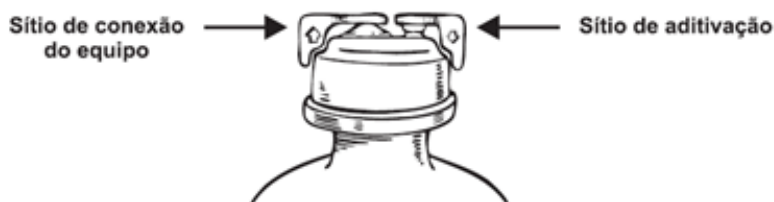
Para abrir:

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 dos frascos, este sítio está protegido pelo lacre de maior diâmetro (figura 1);
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.

**Figura 1**



### **Posologia**

Voluvan<sup>®</sup> 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  $16 \pm 9$  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 sub-cutâneo	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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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 23/04/2021.**

