

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

Não utilizar em caso de sépsis, compromisso renal ou em doentes em estado crítico.

Ver secção 4.3.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como comunicar efeitos secundários, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voluvén Fresenius 60 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão

Solução a 6% para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml de solução para perfusão contém:

Poli(O-2-hidroxietil)amido (Ph. Eur) 60,00 g
- Substituição molar 0,38 - 0,45
- Peso molecular médio: 130 000 Da
(fabricado a partir de amido de milho
ceroso)

Cloreto de sódio 9,00 g

Eletrólitos:

Na⁺ 154 mmol

Cl⁻ 154 mmol

Osmolaridade teórica 308 mosm/l

pH 4,0 - 5,5

Acidez titulada < 1,0 mmol NaOH/l

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipovolemia provocada por perda aguda de sangue quando os cristaloides por si só não são considerados suficientes (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4)

4.2 Posologia e modo de administração

Por via intravenosa por perfusão.

A administração do Hidroxietilamido (HES) deve ser restringida a uma fase inicial de volume de ressuscitação com um intervalo de tempo máximo de 24h.

Os 10 a 20 ml iniciais devem ser perfundidos lentamente, mantendo o doente sob observação cuidadosa para detetar tão precocemente quanto possível qualquer reação anafilática/anafilactóide.

A dose diária e a velocidade de perfusão dependem da perda sanguínea do doente, da manutenção ou recuperação da hemodinâmica e da hemodiluição (efeito de diluição).

A dose diária máxima é 30 ml/kg para o Voluven Fresenius 6%.

Deve ser aplicada a menor dose eficaz possível. O tratamento deve ser monitorizado através da monitorização hemodinâmica contínua, de modo que a perfusão seja interrompida assim que os objetivos hemodinâmicos apropriados sejam alcançados. A dose diária máxima recomendada não deve ser excedida.

População Pediátrica:

Os dados são limitados em crianças, por conseguinte, não é recomendada a administração de medicamentos contendo HES nesta população.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Sépsis

Queimaduras

Compromisso renal ou terapêutica de substituição renal

Hemorragia intracraniana ou cerebral

Doentes em estado crítico (geralmente admitidos na unidade de cuidados intensivos)

Hiperhidratação

Edema pulmonar

Desidratação

Hipernatremia grave ou hiperclóremia grave

Compromisso hepático grave

Insuficiência cardíaca congestiva

Coagulopatia grave

Doentes submetidos a transplante de órgãos

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e a perfusão instituída a uma velocidade reduzida devido ao risco de reações alérgicas (anafilática/anafilactóides). (ver secção 4.8).

Cirurgia e trauma:

Não existem dados robustos de segurança a longo prazo em doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos e em doentes com trauma. O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente ponderado em relação à incerteza relativamente à segurança a longo prazo. Devem ser consideradas outras opções de tratamento disponíveis.

A indicação de terapêutica de volume de substituição com HES tem de ser considerada com cuidado, e é necessária uma monitorização hemodinâmica para controlo do volume e da dose. (Ver também a secção 4.2).

Deve sempre ser evitado a sobrecarga de volume por sobredosagem ou perfusão demasiado rápida. A dose deve ser ajustada com cuidado, particularmente em doentes com problemas pulmonares e cardiocirculatórios. Os eletrólitos, o equilíbrio hídrico e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizados.

Os medicamentos contendo HES são contraindicados em doentes com compromissorenal ou terapêutica de substituição renal (ver secção 4.3). A administração de HES deve ser interrompida ao primeiro sinal de lesão renal.

Foi relatada uma maior necessidade de terapêutica de substituição renal até 90 dias após a administração de HES. A monitorização da função renal em doentes é recomendada durante pelo menos 90 dias.

Deve haver um cuidado especial no tratamento de doentes com compromisso hepático ou em doentes com distúrbios de coagulação do sangue.

A hemodiluição grave resultante de doses elevadas de soluções de HES deve também ser evitada no tratamento de doentes hipovolémicos.

No caso de administração repetida, os parâmetros de coagulação do sangue devem ser cuidadosamente monitorizados. Descontinuar a administração de medicamentos contendo HES, ao primeiro sinal de coagulopatia.

Em doentes submetidos a cirurgia de coração aberto, em associação com bypass cardiopulmonar, a administração de medicamentos contendo HES não é recomendada devido ao risco de hemorragias excessivas.

População pediátrica:

Os dados são limitados em crianças, por conseguinte, não é recomendada a administração de HES nesta população. (ver secção 4.2)

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Consultar a secção4.8 relativa à concentração de amilase sérica que pode aumentar durante a administração de hidroxietilamido e pode interferir com o diagnóstico de pancreatite.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Voluven Fresenius 6% sobre a fertilidade humana.

Estudos em animais efectuados com doses terapêuticas em humanos, não indicaram efeitos nocivos respeitantes à fertilidade, no entanto observaram-se alterações na fertilidade na dose tóxica materna (ver secção 5.3).

Gravidez

Para o Voluven Fresenius não existem dados clínicos disponíveis da exposição em grávidas.

Existem dados limitados de estudos clínicos disponíveis sobre a utilização de uma dose única de Voluven Fresenius em mulheres grávidas submetidas a cesariana com raquianestesia. Nenhuma influência negativa de Voluven Fresenius na segurança do doente pode ser detetada; uma influência negativa sobre o recém-nascido também não pode ser detetada (ver secção 5.1).

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos relativamente toxicidade reprodutiva em doses terapêuticas em humanos (ver secção 5.3).

O Voluven Fresenius só deve ser utilizado durante a gravidez, apenas se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o hidroxietilamido é excretado no leite materno humano. A excreção de hidroxietilamido no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/interromper o aleitamento ou continuar/interromper a terapêutica com Voluven Fresenius deve ser efetuada tendo em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício do tratamento com Voluven Fresenius para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevantes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis estão divididos em: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raro (em doses elevadas): Com a administração de hidroxietilamido perturbações na coagulação do sangue podem ocorrer dependendo da dose.

Doenças do sistema imunitário

Raro: Os medicamentos contendo hidroxietilamido podem levar a reações anafiláticas/anafilatóides (hipersensibilidade, sintomas moderados semelhantes à influenza, bradicardia, taquicardia, broncospasmos, edema pulmonar não cardíaco). Nos acontecimentos de reação de intolerância que ocorram, a perfusão deve ser

descontinuada imediatamente e o tratamento de emergência médica apropriado iniciado.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente (dependente da dose): A administração prolongada de elevadas doses de hidroxietilamido pode provocar prurido (comichão) que é um conhecido efeito indesejável aos hidroxietilamidos.

Exames complementares de diagnóstico

Frequente (dependente da dose): A concentração do nível de amílase sérica pode aumentar durante a administração de hidroxietilamido e pode interferir com o diagnóstico de pancreatite. A amilase elevada é devida a formação de um complexo enzima-substrato de amílase e hidroxietilamido sujeita a uma eliminação lenta e não pode ser considerado diagnóstico de pancreatite.

Frequente (dependente da dose): Em doses elevadas os efeitos de diluição podem resultar na correspondente diluição dos componentes sanguíneos tais como fatores de coagulação e proteínas plasmáticas e numa diminuição do hematócrito.

Afeções hepatobiliares

Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):
Lesão hepática

Doenças renais e urinárias

Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):
Lesão renal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Tal como todos os substitutos de volemia, a sobredosagem pode levar à sobrecarga do sistema circulatório (por. ex. edema pulmonar). Neste caso, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e, caso seja necessário, deve administrar-se um diurético.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 12.6. Corretivos da volemia e das alterações eletrolíticas. Substitutos do plasma e das frações proteicas do plasma. Código ATC: B05AA07

O Voluven Fresenius é um coloide artificial para substituição da volemia cujo efeito na expansão da volemia intravascular e hemodiluição depende da substituição molar por grupos hidroxietil (0,4), do peso molecular médio (130 000 Da), da concentração (6%), assim como da dosagem e da velocidade de perfusão. O hidroxietilamido (HES 130/0,4) contido no Voluven Fresenius é fabricado a partir de amido de milho ceroso e tem um padrão de substituição (rácio C2/C6) de aproximadamente 8-12.

A perfusão de 500 ml de Voluven Fresenius, durante 30 minutos, em voluntários, resulta num aumento do volume não expansivo estável de aproximadamente 100% do volume perfundido, que dura aproximadamente 4 a 6 horas.

A troca isovolêmica de sangue com o Voluven Fresenius mantém a volemia sanguínea durante, pelo menos, 6 horas.

Tratamento de mulheres grávidas submetidas a cesariana

Existem dados limitados de estudos clínicos disponíveis da utilização de uma dose única de Voluven Fresenius em mulheres grávidas submetidas a cesariana com raquianestesia. A ocorrência de hipotensão foi significativamente menor para Voluven Fresenius em comparação com cristaloide controlo (36,6% vs 55,3%). De modo geral, a avaliação da eficácia demonstrou benefícios significativos para Voluven Fresenius na prevenção da hipotensão e na ocorrência de hipotensão grave em relação ao cristaloide controlo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do hidroxietilamido é complexa e depende do peso molecular e principalmente do grau de substituição molar. Quando aplicado por via intravenosa, as moléculas mais pequenas do que o limiar renal (60 000-70 000 Da) são prontamente excretadas na urina enquanto que os maiores são metabolizados pela α -amilase plasmática antes dos produtos da degradação serem excretados pelo rim.

O peso molecular médio in vivo do Voluven Fresenius no plasma é de 70 000 – 80 000 Da imediatamente após a perfusão e permanece acima do limiar renal durante o período terapêutico.

O volume de distribuição é de cerca de 5,9 litros. Após 30 minutos de perfusão, o nível plasmático de Voluven Fresenius é ainda de 75% da concentração máxima. Depois de 6 horas, o nível plasmático desceu para 14%. Após uma dose única de 500 ml de hidroxietilamido, os níveis plasmáticos regressaram praticamente ao nível basal após 24 horas.

A depuração plasmática foi de 31,4 ml/min, quando se administraram 500 ml de Voluven Fresenius, com uma AUC de 14,3 mg/ml h, que demonstra uma farmacocinética não linear. As semividas plasmáticas foram $t_{1/2\alpha} = 1,4$ h e $t_{1/2\beta} = 12,1$ h quando os 500 ml foram administrados de uma única vez.

Usando a mesma dose (500 ml) em doentes com compromisso renal ligeiro estável a grave a AUC aumenta moderadamente segundo um fator de 1,7 (limites de confiança a 95% de 1,44 e 2,07) em doentes com CLCr < 50 ml/min, comparativamente com os de ≥ 50 ml/min. O tempo de semivida final e o pico de concentração do HES não foram afetados pelo compromisso renal. A uma CLCr ≥ 30 ml/min, 59% do fármaco pode ser recuperado na urina, contra 51% a uma CLCr entre 15 e 30 ml/min.

Não ocorreu acumulação plasmática significativa mesmo após uma administração diária de 500 ml de uma solução a 10% contendo HES 130/0,4 a voluntários, durante um período de 10 dias. Num modelo experimental com ratos utilizando doses repetidas de 0,7 g/kg de peso corporal (p.c.) por dia de Voluven Fresenius durante 18 dias, 52 dias após a última administração, a acumulação nos tecidos era de 0,6% da dose total administrada.

Num outro estudo farmacocinético, oito doentes estáveis com doença renal em estado terminal (DRET) a necessitarem de hemodiálise, receberam uma dose única de 250 ml (15 g) de HES 130/0,4 (6%).

3,6 g (24%) da dose de HES foi eliminado durante uma sessão de hemodiálise de 2 horas (500 ml dialisado por minuto, Filter HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Alemanha). Após 24 horas, a concentração plasmática média de HES foi de 0,7 mg/ml. Após 96 horas, a concentração média no plasma de HES foi de 0,25 mg/ml. O HES 130/0,4 (6%) é contraindicado em doentes que recebem tratamento de diálise (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade subcrónica:

A perfusão intravenosa de 9 g do hidroxietilamido contido no Voluven Fresenius/kg p.c./dia em ratos e cães durante 3 meses não provocou sinais de toxicidade, exceto para uma toxicidade causada pela sobrecarga de trabalho do rim e do fígado, captação e metabolismo do hidroxietilamido no sistema reticulo-endotelial, parênquima hepático e outros tecidos associados ao estado não fisiológico dos animais durante o período de teste.

A dose tóxica mais baixa é superior a 9 g do hidroxietilamido contido no Voluven Fresenius/kg p.c./dia, que é, pelo menos, 5 vezes superior aos níveis da dose terapêutica máxima para o ser humano.

Toxicidade reprodutiva:

O tipo de hidroxietilamido presente no Voluven Fresenius não teve propriedades teratogénicas em ratos ou coelhos. Em coelhos, foram observados efeitos letais para o embrião com uma dose de 5g de HES 130/0,4 (50 ml de Voluven 10% por /kg peso corporal/dia. Em ratos, a injeção por bólus de 5 g HES 130/0,4 (50ml Voluven 10%) por Kg peso corporal/dia durante a gravidez e lactação reduziu o peso corporal das crias e induziu atrasos no crescimento. Foram observados sinais de sobrecarga hídrica nas fêmeas. Estes efeitos ocorreram numa dose 2,8 vezes superior à dose terapêutica máxima em humanos. Num estudo de fertilidade em ratos, apenas para a dose tóxica materna mais elevada de 5g HES 130/0,4 por kg de peso corporal administrada em bólus, observou-se uma ligeira diminuição do número de corpo lúteo e locais de implantação e consequentemente do número médio de fetos. Esta dose é 2,8 vezes maior que a dose terapêutica máxima em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio
Ácido clorídrico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A mistura com outros fármacos deve ser evitada. Se, em casos excepcionais, for necessária uma mistura com outros fármacos, deve tomar-se algum cuidado com a compatibilidade (turvação ou precipitação), injeção asséptica e boa mistura.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do produto embalado para venda:

Frasco de vidro: 5 anos

Saco freeflex: 3 anos

Kabipac: 3 anos

Saco em PVC: 2 anos

Prazo de validade após a primeira abertura da embalagem:

O produto deve ser utilizado imediatamente após a abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro incolor de tipo II com tampa de borracha em halobutilo e cápsula de alumínio:

1, 5, 10 x 250 ml; 1, 5, 10 x 500 ml

Saco em poliolefina (freeflex)

com invólucro protetor

1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 ml

1, 5, 10, 15, 20 x 500 ml;

Frasco de Polietileno (KabiPac)

1, 10, 20, 30 x 250 ml

1, 10, 20 x 500 ml

saco em PVC

1, 5, 25 x 250 ml, 1, 5, 15 x 500 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única.

Para ser utilizado imediatamente depois do frasco ou saco terem sido abertos.
Não utilizar o Voluven Fresenius depois de expirar a data de validade. Qualquer solução remanescente deve ser eliminada.
Utilizar apenas soluções límpidas, isentas de partículas e contentores não danificados.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiros
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4765988 – 1 unidade, 250 ml, frasco de vidro incolor
N.º de registo: 4766085 – 5 unidades, 250 ml, frasco de vidro incolor
N.º de registo: 3369089 – 10 unidades, 250 ml, frasco de vidro incolor
N.º de registo: 4766184 – 1 unidade, 500 ml, frasco de vidro incolor
N.º de registo: 4766283 – 5 unidades, 500 ml, frasco de vidro incolor
N.º de registo: 3369188 – 10 unidades, 500 ml, frasco de vidro incolor
N.º de registo: 4766382 – 1 unidade, 250 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 4766481 – 5 unidades, 250 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 3369287 – 10 unidades, 250 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 3369386 – 20 unidades, 250 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 5459920 – 30 unidades, 250 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 5459938 – 35 unidades, 250 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 5459946 – 40 unidades, 250 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 4766580 – 1 unidade, 500 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 4766689 – 5 unidades, 500 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 3369485 – 10 unidades, 500 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 3369584 – 15 unidades, 500 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 5459953 – 20 unidades, 500 ml, saco freeflex com invólucro protetor
N.º de registo: 5732557 – 1 unidade, 250 ml, Frasco de Polietileno (Kabipac)
N.º de registo: 5732565 – 10 unidades, 250 ml, Frasco de Polietileno (Kabipac)
N.º de registo: 5732573 – 20 unidades, 250 ml, Frasco de Polietileno (Kabipac)
N.º de registo: 5732607 – 30 unidades, 250 ml, Frasco de Polietileno (Kabipac)
N.º de registo: 5732615 – 1 unidades, 500 ml, Frasco de Polietileno (Kabipac)
N.º de registo: 5732623 – 10 unidades, 500 ml, Frasco de Polietileno (Kabipac)
N.º de registo: 5732631 – 20 unidades, 500 ml, Frasco de Polietileno (Kabipac)
N.º de registo: 4767182 – 1 unidade, 250 ml, saco em PVC
N.º de registo: 4767281 – 5 unidades, 250 ml, saco em PVC
N.º de registo: 3369881 – 25 unidades, 250 ml, saco em PVC
N.º de registo: 4767380 – 1 unidade, 500 ml, saco em PVC
N.º de registo: 4767489 – 5 unidades, 500 ml, saco em PVC
N.º de registo: 3369980 – 15 unidades, 500 ml, saco em PVC

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27/10/2000.

Data da última renovação: 21/09/2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO