

**ADDAVEN**  
poliminerais

Solução para diluição para infusão

Cartucho contendo 20 ampolas com 10 mL cada.

**USO INTRAVENOSO**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

<b>Substância</b>	<b>Conteúdo por 1 mL</b>
cloreto férrico hexahidratado	540 micrograma
cloreto de zinco	1050 micrograma
dicloreto de manganês tetrahidratado	19,79 micrograma
cloreto cúprico dihidratado	102,3 micrograma
selenito de sódio	17,29 micrograma
molibdato de sódio dihidratado	4,850 micrograma
iodeto de potássio	16,60 micrograma
cloreto crômico hexahidratado	5,330 micrograma
fluoreto de sódio	210 micrograma

Addaven possui a seguinte composição de oligoelementos a cada 1 ml:

Cr	0.020 micromol	1.0 micrograma
Cu	0.60 micromol	38 micrograma
Fe	2.0 micromol	110 micrograma
Mn	0.10 micromol	5.5 micrograma
I	0.10 micromol	13 micrograma
F	5.0 micromol	95 micrograma
Mo	0.020micromol	1.9 micrograma (Mo <sup>6+</sup> )
Se	0.10 micromol	7.9 micrograma (Se <sup>4+</sup> )
Zn	7.7 micromol	500 micrograma

O conteúdo de sódio e potássio em 1 ml corresponde a:

Sódio	120 micrograma	5.2 micromol
Potássio	3.9 micrograma	0.1 micromol

Excipientes: xilitol, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Osmolalidade aproximada 3100 mOsmol/kg de água  
pH: 2,5

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Addaven é indicado para atingir as necessidades basais a moderadamente aumentadas de oligoelementos na nutrição intravenosa.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito dos nove oligoelementos na combinação fixa é equivalente ao efeito de cada oligoelemento se adicionado individualmente à nutrição parenteral. Mas a combinação fixa proporciona um melhor perfil de segurança e é mais prática.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacocinética

Quando infundidos por via intravenosa, os oligoelementos contidos no Addaven são metabolizados de forma semelhante aos provenientes da dieta oral que foi absorvida pelo intestino<sup>1</sup>. Os diferentes órgãos absorvem oligoelementos em diferentes graus da corrente sanguínea. As células nos tecidos de órgãos utilizam os respectivos oligoelementos para manter a função ou para reabastecer estoques, dependendo do tecido.

Para os fármacos administrados por via intravenosa, a absorção é definida como 100%.

Os oligoelementos que são primariamente excretados na urina são: cromo, molibdênio, selênio, iodo e flúor; enquanto os oligoelementos para os quais a principal via de excreção é através da bile são: cobre e manganês<sup>2,3,4</sup>.

A excreção de zinco é principalmente nas fezes por transporte através da mucosa intestinal, com uma quantidade menor na bile e na urina<sup>5</sup>. A infusão com zinco aumenta a reabsorção renal distal de zinco, mas a infusão com aminoácidos aumenta a secreção proximal de zinco no rim que pode resultar em aumento das perdas urinárias de zinco. Perdas de ferro são por meio de pele desacamada, *turnover* normal de células intestinais e perda de sangue e, portanto, não está sob controle direto<sup>2</sup>.

### Farmacodinâmica

Oligoelementos têm efeitos no corpo bem documentados. Seu principal papel é funcionar como cofatores para a atividade de muitas enzimas<sup>2</sup>. Algumas estão envolvidas no metabolismo intermediário dos principais substratos de energia e proteína.

- Cromo: potencializa a ação da insulina, provavelmente amplificando a atividade da tirosina quinase do receptor da insulina<sup>6</sup>. Os principais efeitos da deficiência reduzem a atividade da insulina, resultando em diminuição da tolerância à glucose, aumento dos ácidos graxos livres no plasma e perda de peso<sup>7</sup>.

- Cobre: o papel bioquímico do cobre é principalmente catalítico. As metaloenzimas de cobre atuam como oxidases e reduzem o oxigênio molecular<sup>2</sup>. Essas metaloenzimas de cobre incluem as aminas oxidases, lisil oxidase, ferroxidase e superóxido dismutase citoplasmática. Os efeitos clínicos da deficiência são, portanto, em grande parte, resultado do metabolismo prejudicado do ferro, levando a anemia e a complicações nas funções de elastina e colágeno<sup>2</sup>.

- Flúor: embora o papel do flúor na prevenção da cárie dentária esteja bem estabelecido, os mecanismos para seus efeitos não são totalmente compreendidos. Originalmente, acreditava-se que o fluoreto incorporado no esmalte durante o desenvolvimento do dente resulta em mais esmalte resistente ao ácido. Pesquisas adicionais indicam que a ação primária do flúor ocorre topicamente na superfície, após a erupção dos dentes da gengiva, mas o flúor também tem um papel no metabolismo dentário e ósseo sistematicamente<sup>4</sup>.

- Iodo: o iodo é um componente essencial dos hormônios tireoidianos tiroxina e triiodotironina. Esses hormônios e, portanto, iodo são essenciais para a vida regulando principais reações bioquímicas no metabolismo energético e síntese proteica<sup>2</sup>.

- Ferro: cerca de dois terços de todo o ferro encontrado no corpo está na hemoglobina em eritrócitos. O restante está na mioglobina e em enzimas que são primariamente necessárias para o metabolismo oxidativo. O corpo normalmente tem estoques de ferro no fígado e medula óssea. Deficiência de ferro leva à anemia, com sintomas de cansaço e capacidade cognitiva prejudicada<sup>2</sup>.

- Manganês: o manganês é um nutriente essencial envolvido na atividade de muitas metaloenzimas. Estas metaloenzimas incluem arginase, glutamina sintetase e manganês superóxido dismutase. Além disso, o manganês é necessário para a atividade das glicosil transferases, que são importantes para a síntese de proteoglicanos e a formação óssea em animais, embora não haja evidência no homem<sup>8</sup>. A partir da corrente sanguínea, é retirado do fígado e ligado a transferrina e albumina para distribuição aos tecidos.

- Molibdênio: o molibdênio funciona como um cofator para um pequeno número de enzimas no homem: sulfito-oxidases, xantina-oxidases e aldeído-oxidases<sup>2,9</sup>. A confirmação bioquímica da essencialidade do molibdênio veio de um defeito genético que impede a síntese de sulfito-oxidase e leva a danos neurológicos graves.

- Selênio: o selênio funciona em grande parte através da sua presença na selenocisteína de aminoácidos dentro de várias proteínas, isto é, selenoproteínas. As funções mais bem caracterizadas são quatro glutatona peroxidases conhecidas que defendem contra o estresse oxidativo. Há também três iodotironina

deiodinases que são importantes no metabolismo do hormônio da tireoide, e três tioredoxin-redutases que ajudam a regular o estado redox da vitamina C e outras moléculas<sup>3,10</sup>.

- Zinco: quase 100 enzimas específicas dependem do zinco para atividade catalítica. Estas enzimas ocorrem em todas as classes de enzimas e têm uma ampla gama de funções ao longo do metabolismo. Os papéis em RNA polimerase e síntese de proteínas, álcool desidrogenase, anidrase carbônica e fosfatase alcalina têm sido particularmente bem estudados<sup>11</sup>. Além disso, o zinco pode facilitar a dobragem de proteínas, isto é, a formação de "dedos de zinco" que mantêm funções na regulação de genes como fatores de transcrição de ligação a ADN<sup>2</sup>.

1. Shenkin A, Wretling A. Parenteral nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1978;28:1-111.
2. Food and Nutrition Board IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
3. Food and Nutrition Board IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
4. Food and Nutrition Board IoM. Fluoride. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington DC: National Academy Press; 1997.
5. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009 Nov;137(5 Suppl):S7-12.
6. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004 Feb;63(1):41-7.
7. Jeejeebhoy K. Chromium and Parenteral Nutrition. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1999;12(2):85-9.
8. Leach RM, Harris ED. Manganese. In: O'Dell BL, Sunde RA, editors. *Handbook of nutritionally essential mineral elements*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 335-56.
9. Johnson JL. Molybdenum. In: O'Dell BL, Sunde R, editors. *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 413-38.
10. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology* 2009 Nov;137(5 Suppl):S61-S69.
11. Chesters JK. Zinc. In: O'Dell BL, Sunde RA, editors. *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker; 1997. p. 185-230.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado em casos de:

- hipersensibilidade ou alergia a qualquer um dos ingredientes deste medicamento. Observar se o paciente desenvolver rash ou qualquer outra reação alérgica (como coceira, inchaço dos lábios ou do rosto, ou encurtamento da respiração);
- se a eliminação de bile está bloqueada;
- se o paciente tem doença de Wilson ou hemocromatose;
- Addaven não deve ser administrado em crianças com menos de 15 kg.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Os pacientes devem ser observados clinicamente para verificação de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade. No caso de reações de hipersensibilidade, a infusão deve ser interrompida imediatamente e as medidas apropriadas devem ser aplicadas.

Soluções administradas via parenteral contendo ferro ou iodo podem causar reações de hipersensibilidade em raras ocasiões, incluindo reações anafiláticas graves e potencialmente fatais.

Informe seu médico sobre sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade.

Addaven deve ser administrado com cautela em pacientes com disfunção do fígado. A disfunção do fígado, incluindo excreção biliar alterada, pode interferir na eliminação dos oligoelementos de Addaven, levando ao risco de acúmulo. Addaven deve ser usado com cautela em pacientes com função renal alterada, pois a eliminação de alguns oligoelementos na urina pode ser significativamente diminuída.

Em pacientes com função renal ou biliar prejudicada, há um risco aumentado de acúmulo de oligoelementos. Em casos de sobrecarga crônica de ferro, há risco de hemossiderose.

Se o tratamento for continuado por mais de 4 semanas, os níveis de oligoelementos no plasma, especialmente manganês, devem ser avaliados.

Se o paciente possui maior necessidade de algum dos oligoelementos, o tratamento pode ser ajustado utilizando suplementos separados.

Addaven não tem impacto em dirigir ou operar máquinas.

#### **Uso em crianças**

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg.

#### **Gravidez e Amamentação**

Verificar se a paciente está grávida ou amamentando, ou se pretende ficar grávida.

Estudos de reprodução de animais e investigações clínicas durante a gravidez não foram realizados com Addaven. No entanto, as necessidades de oligoelementos em uma mulher grávida são ligeiramente aumentadas quando comparado com mulheres não grávidas. Não são esperados eventos adversos quando Addaven é administrado durante a gravidez.

As substâncias ativas de Addaven são secretadas no leite humano e foram observados efeitos em recém-nascidos e crianças em amamentação com mulheres tratadas com Addaven.

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

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não existem interações medicamentosas.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

O prazo de validade de Addaven é de 36 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.**

Solução límpida, levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Após preparo, a solução deverá apresentar aparência que pode variar de acordo com o medicamento utilizado para a diluição.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via intravenosa, sob o risco de danos à eficácia terapêutica.

Addaven deve ser adicionado a outra solução antes da administração e deve ser administrado somente por via intravenosa. Addaven não pode ser administrado sem diluição. Este medicamento não pode ser adicionado a outros medicamentos que não têm compatibilidade documentada.

É recomendado que a solução de macronutrientes (aminoácidos e glicose com ou sem emulsão lipídica) seja preparada antes da adição de Addaven e administrado ao paciente. Addaven não deve ser adicionado primeiro na emulsão lipídica (isolada) pois a presença de eletrólitos poderá desestabilizar a emulsão.

A dose recomendada para adultos com necessidades basais a moderadamente aumentadas de oligoelementos é de 10 mL por dia.

A dose recomendada para crianças pesando mais de 15 kg é de 0,1 mL por kg de peso corpóreo por dia.

Pacientes com problemas renais ou hepáticos, ou colestase moderada, devem ter a dose adaptada.

O limite máximo diário de administração do medicamento é 10 mL.

Qualquer solução não utilizada deve ser descartada. Toda infusão parenteral deve ser preparada e finalizada em 24 horas.

Addaven é compatível para ser utilizado em soluções parenterais com ou sem adição de lipídios, observados os cuidados já descritos para a manipulação do produto. Os seguintes produtos da Fresenius Kabi são compatíveis com Addaven:

- SMOFlipid
- Aminoven 10%
- Aminoven 15%
- Dipeptiven
- Omegaven
- Glycophos
- SmofKabiven
- Kabiven

Como a administração de Addaven depende da necessidade do paciente e suas condições de saúde, a preparação das soluções deverá obedecer a prescrição médica e às Boas Práticas de Preparação de Nutrição Parenteral.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Soluções administradas via parenteral contendo ferro ou iodo podem causar reações de hipersensibilidade em raras ocasiões, incluindo reações anafiláticas graves e potencialmente fatais.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Em pacientes com insuficiência renal ou função biliar, há um risco aumentado de acúmulo de oligoelementos. No caso de uma sobrecarga crônica de ferro, existe o risco de hemossiderose, que em casos graves e raros pode ser tratada por via venosa.

É muito difícil que o paciente receba uma quantidade maior de medicamento do que a indicada. No entanto, em caso de suspeita, a condição do paciente deve ser imediatamente verificada.

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

## DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0165

**Farmacêutica Responsável:** Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

**Fabricado por:**

**Fresenius Kabi Norge AS**

Halden - Noruega

**Importado por:**

**Fresenius Kabi Brasil Ltda.**

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

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

SAC 0800 7073855

**Uso restrito a hospitais**

**Venda sob prescrição médica**



<b>Histórico de Alteração da Bula</b>									
<b>Dados da Submissão Eletrônica</b>			<b>Dados da petição/notificação que altera a bula</b>				<b>Dados das Alterações de Bulas</b>		
<b>Data do expediente</b>	<b>Nº do expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data do expediente</b>	<b>Nº do expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data de aprovação</b>	<b>Itens de Bula</b>	<b>Versões (VP/VPS)</b>	<b>Apresentações Relacionadas</b>
17/05/2023	----	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP/VS	SOL DIL INFUS CX 20 AMP PLAS TRANS X 10 ML
23/04/2021	1558117/21-9	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9 REAÇÕES ADVERSAS	VPS	SOL DIL INFUS CX 20 AMP PLAS TRANS X 10 ML
06/10 /2020	3437679/20-8	ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VS	SOL DIL INFUS CX 20 AMP PLAS TRANS X 10 ML