

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

ISTARPLAS S – HALEX ISTAR

SOLUÇÃO INJETÁVEL

60 MG/ML

glicose. Os grupos hidroxietil são unidos primeiramente por ligações do éter no C-2 da unidade de glicose e em pouca extensão em C-6. Assemelhando-se ao glicogênio, as unidades polimerizadas da d-glicose são unidas primeiramente pelas ligações α -1,4, ramificando-se ocasionalmente com ligações α -1,6. O grau de ramificação é aproximadamente 1:20, o que significa uma média de um ponto α -1,6 ramificando para cada 20 unidades do monômero de glicose. São justamente estas características que determinam o volume de expansão, a hemodiluição e o tempo de ação do produto.

A fórmula estrutural é como segue:

O derivado da amilopectina em que R2 é H ou CH₂CH₂OH e R6 é H, CH₂CH₂OH, ou um ponto ramificado, conectado através de uma ligação α -1,6 no polímero do amido às unidades adicionais de

D-glicopiranosil.

Istarplas S é utilizado para a reposição do volume de plasma perdido e para melhorar as propriedades

do fluxo do sangue. O material de partida para a produção do HES é a amilopectina, um componente

de alto peso molecular extraída da batata. A amilopectina é sujeita a uma hidrólise muito rápida pela amilase endógena, de forma que seu tempo de permanência intravascular seria apenas 10 minutos.

Por este motivo, faz-se necessária a hidroxietilação da molécula.

Istarplas S é uma solução isoncótica hipertônica de cloreto de sódio a 7,2% e poli (O-2 hidroxietil) amido a 6%. Devido à alta osmolaridade de Istarplas S (2464 mOsm/l) o líquido, principalmente do compartimento intersticial, é rapidamente desviado para o compartimento vascular. Os parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial e débito cardíaco, são rapidamente aumentados, dependendo da posologia e da velocidade de infusão. Valores hemodinâmicos baixos voltam ao normal. O aumento do volume intravascular dura apenas um pequeno período de tempo e deve ser estabilizado pela administração imediata de uma terapia convencional de volume adequada (ex: eletrólitos e colóides) após infusão de ISTARPLAS S.

O poli (O-2 hidroxietil) amido sofre decomposição enzimática pelas alfa-amilases que leva à formação de oligossacarídeos e polissacarídeos de pesos moleculares variados.

Farmacocinética

Depois de inúmeras investigações sistemáticas, está absolutamente certo que a duração da ação e o comportamento da eliminação do HES são determinados extensamente pelas características da substituição.

Depois da infusão intravenosa, as moléculas de peso molecular menor de 50.000, são prontamente excretadas inalteradas pelo rim; as moléculas maiores são metabolizadas e eliminadas mais lentamente. A taxa do metabolismo depende, sobretudo, do tamanho da molécula, do grau e da posição da substituição, do peso molecular, do elevado grau de substituição, e da substituição predominante na posição C2, o que conduz a uma taxa de metabolismo mais lenta e conseqüentemente a uma duração de ação maior. Aproximadamente 33% de uma dose de HES

(peso molecular 450.000) e aproximadamente 70% de uma dose de HES de peso molecular médio (peso molecular médio 250.000) é excretada na urina em 24 horas.

De acordo com a conexão entre a substituição molar e a cinética de eliminação do HES, as preparações de HES de médio grau de substituição (HES 200/0,5) têm inevitavelmente uma meia vida mais curta do que aquelas com o HES de elevado grau de substituição (HES 450/0,7 e HES 200/0,62). De fato a meia vida inicial do HES 70/0,5 e HES 200/0,5, resulta de 3 a 7 horas, enquanto

que as demais soluções apresentam meia-vida de 20 a 30 horas.

Contanto que o tamanho molecular do hidroxietilamido (e também de seus produtos de decomposição química) se encontra abaixo do limiar renal, pode-se antecipar que o hidroxietilamido

poderá ser filtrado pelos glomérulos, não sendo reabsorvidos significativamente nos túbulos. A fração molecular das soluções de HES, de massa molar abaixo de 30.000 Dalton, é rapidamente excretada e eliminada pelos rins, e por isso, permanece no sangue por um período de tempo demasiadamente curto, não sendo considerada, portanto, para a ação terapêutica coloidal de HES. Metade das moléculas de HES de alto peso molecular, que permanecem por muito mais tempo no sangue, são quebrados então em moléculas de peso molecular menor, (possivelmente ainda intravascularmente) e excretadas renalmente.

Basicamente, pode-se antecipar que somente uma parte do HES administrado intravenosamente, poderá ser encontrada na urina, porque se deve supor que haverá ao menos um armazenamento provisório de HES e também uma metabolização parcial.

Avaliando as investigações com HES, com diferentes graus de substituição, deve-se reconhecer que a

recuperação na urina é influenciada pelo grau molar de substituição. Quando HES 200/0,5 é usado, 50%, ou mesmo mais de 60% do HES infundido é excretado na urina.

O poli (O-2 hidroxietil) amido (HES 200/0,5) apresenta uma meia-vida plasmática de aproximadamente 4 horas. O poli (O-2 hidroxietil) amido é eliminado principalmente através dos rins; 50% da dose administrada são encontradas na urina em menos de 24 horas. Pequenas quantidades são temporariamente armazenadas nos tecidos. O poli (O-2 hidroxietil) amido (HES 200/0,5) pode ser eliminado por diafiltração, mas não por diálise. Ameia-vida intravascular e o tempo

de retenção, respectivamente, estão correlacionados à gravidade da insuficiência renal. Após 30 minutos, o cloreto de sódio é distribuído por todo o espaço extracelular. O cloreto de sódio é eliminado principalmente por via renal, pequenas quantidades são excretadas por via transcutânea.

3. CONTRA-INDICAÇÕES

- Pacientes nefropatas;

- Pacientes em risco aumentado de sangramento;

- Pacientes graves que não suportam sobrecarga de volume;

- Pacientes com maior risco de retenção hídrica.

Se uma ou mais das seguintes afecções clínicas se aplicarem, Istarplas S não deve ser usado em afecções agudas ou ameaçadoras à vida ou usado apenas após cuidadosa avaliação do

risco/benefício. São contraindicadas aos amidos hidroxietílicos, sobrecarga circulatória, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, insuficiência hepática grave, distúrbios hemostáticos conhecidos, insuficiência renal com anúria, final de gravidez (parto), hiperosmolaridade, desidratação, hipernatremia ou hiponatremia graves, hipercolesterolemia ou hipocloremia graves.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se estar atento ao aumento da osmolaridade sérica, especialmente em pacientes diabéticos.

Eletrólitos séricos, osmolaridade sérica e equilíbrio hídrico devem ser monitorizados regularmente.

Deve-se estar atento à possibilidade de aumento de hemorragia causado por ressuscitação hídrica agressiva (levando a pressões de perfusão aumentadas) e efeitos de hemodiluição de ISTARPLAS S.

O paciente deve ser cuidadosamente monitorizado durante a infusão. A exemplo de todos os outros substitutos de volume coloidal existe um risco de reação anafilactóide, cujo mecanismo patogénico

é desconhecido até o momento. Entretanto, a administração de HES em seres humanos geralmente não leva ao desenvolvimento de anticorpos específicos.

A monitorização da pressão arterial e possivelmente a monitorização hemodinâmica são requeridas a

fim de evitar qualquer risco de sobrecarga vascular.

Se ocorrerem quaisquer sinais anormais, ou seja, calafrios, urticária, eritema, vermelhidão da face ou

queda da pressão arterial durante os primeiros minutos de tratamento, a infusão deve ser

interrompida

imediatamente.

Se administrada em afecções sem choque hipovolêmico acentuado, podem ocorrer sintomas

vasodilatadores (hipotensão transitória) ou sintomas de sobrecarga de volume (insuficiência cardíaca

esquerda, arritmias, hipertensão pulmonar), especialmente em situações nas quais a função cardíaca e

o fluxo sanguíneo coronariano são limitados (ex: cirurgia cardíaca).

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Uso em Crianças: A segurança e a eficácia de Istarplas S em crianças não foram estabelecidas.

Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos suficientes em crianças, resultados de uma avaliação retrospectiva do uso de Istarplas S neste tipo de paciente (perioperatoriamente e UTI) permitem concluir uma relação custo-benefício do uso de Istarplas S em casos de aplicações apropriadas onde foram consideradas as mesmas precauções utilizadas em adultos.

Uma solução de Istarplas S (peso molecular médio 200.000) foi considerada eficaz e segura quando comparada com a albumina humana na conduta da reposição do volume nas crianças com menos de 3

anos de idade que submeteram-se à cirurgias cardíacas.

Para estudar os efeitos renais em recém-nascidos (medidos pela creatininemia), ocasionados pelo uso

de hidroxietilamido de médio peso molecular, foi realizado um estudo duplo-cego e randomizado, com neonatos. O estudo incluiu 26 neonatos, de pesos entre 690 e 4030 g (26 a 40 semanas de idade gestacional), sem falhas cardíacas e renais, ou anormalidades principais de hemostasia, os quais requeriam um catéter central periférico, para a introdução de uma nutrição parenteral. O estudo foi conduzido, com pacientes pediátricos e recém-nascidos, em um hospital universitário. Nestes pacientes foi necessário realizar a expansão do volume do plasma para facilitar a inserção do catéter central. Os pacientes receberam aleatoriamente 10 mL/Kg de peso de albumina 5% ou de hidroxietilamido 200/0,5 - 6%. O volume das soluções administradas foi calculado para detectar um aumento de creatininemia média de > 20 mmol/L. A análise dos resultados não verificou nenhuma diferença clínica ou estatística significativa entre os dois grupos, 6 horas, 24 horas, 48 horas, e 7 dias

após a expansão do volume do plasma. O estudo pôde detectar um aumento na creatininemia \geq 20 mmol/L, com um poder de 80%. O estudo concluiu que as soluções de hidroxietilamido 200/0,5 - 6%,

em condições normais de uso e posologia, não afeta significativamente a função renal, já que em 13 pacientes pediátricos saudáveis, a expansão do volume do plasma com 10 mL/Kg de hidroxietilamido 200/0,5 - 6% não aumentou a creatininemia.

Deve-se considerar os riscos e benefícios do tratamento com Hidroxietilamido de forma individualizada para cada paciente.

Uso em Idosos: Não há necessidade de ajustes posológicos específicos para idosos.

Gravidez e lactação: Não existem experiências clínicas com Istarplas S durante a gravidez. O produto não deve ser administrado a mulheres grávidas durante o parto para prevenir hipotensão induzida por anestesia epidural, uma vez que existe um risco de reação anafilática ou anafilactóide materna.

Categoria de Risco na Gravidez: C

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

Amamentação

Não se sabe se o poli (O-2 hidroxietil) amido é excretado no leite humano, porém tendo em vista a baixa dose de poli (O-2 hidroxietil) amido administrado com este produto, considera-se não haver nenhum risco.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas: Soluções contendo hidroxietilamido não afetam a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade: Quando se discute o potencial mutagênico e carcinogênico de HES tem-se que ter em mente que o mesmo é uma medicação coloidal de reposição do volume. O

local da ação destas soluções é o espaço intravenoso. Todas as preparações de HES que estão em uso

são (massa molar de 70.000 a 450.000 Dalton) moléculas derivadas do amido, de peso molecular relativamente elevado, com um caráter notadamente hidrofílico. Assim, a permeabilidade destas moléculas através da membrana da célula é impedida. HES é muito similar ao próprio glicogênio do corpo. Portanto, considerando as características químicas e físicas do HES, conclui-se que nenhum efeito mutagênico ou carcinogênico poderá ser detectado.

Teratogenicidade: A administração diária de HES, nos ratos e camundongos, durante todo o período

de gestação, não ocasionou malformações e nenhum efeito embriotóxico ou teratogênico.

Depois da administração intravenosa ou intraperitoneal nos ratos, de um total de 300 g de HES 200/0,5 por Kg, por dia, observou-se um sangramento intravaginal e conseqüentemente o aborto.

Atualmente, não existe nenhum estudo que relata as conseqüências da administração de HES nas mulheres, durante a gravidez.

Desta maneira, as soluções de HES devem ser usadas somente após a avaliação mais cuidadosa da relação risco/ benefício.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Dados pré-clínicos não revelam nenhum risco especial para os seres humanos com base nos estudos farmacológicos convencionais de segurança, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

Uso durante a gravidez, nos recém-nascidos e crianças: Existem dados disponíveis, porém insuficientes, sobre o uso de colóides nos estágios iniciais da gravidez (primeiro trimestre), nos recém-nascidos e nas crianças; Nestes pacientes Istarplas S deve somente ser usado após a avaliação

completa da relação risco/benefício. Nos estágios mais tardios da gravidez a preparação deve somente ser usada para indicações cruciais.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São desconhecidas interações entre soluções de hidroxietilamido (de qualquer peso molecular) em cloreto de sódio e outros medicamentos até o momento. No entanto, o uso em conjunto com heparina

pode prolongar o tempo de sangramento.

Deve ser evitada a mistura com outras medicações.

Não deve ser utilizado como veículo de medicamentos.

Hidroxietilamido é incompatível com muitos compostos, incluindo vários antibacterianos injetáveis.

Interações com exames laboratoriais: Comumente os valores de amilase sérica podem aumentar com a administração de hidroxietilamido e interferir no diagnóstico de pancreatite. Sugeriu-se que Istarplas S forma um complexo com a amilase, sendo esta eliminada mais lentamente, resultando em

um aumento na sua concentração circulante. Concentrações elevadas de bilirrubina foram relatadas no plasma em 2 de 20 indivíduos saudáveis que receberam infusões múltiplas de hidroxietilamido; entretanto, a bilirrubina total e os resultados de outros testes de função do fígado permaneceram dentro dos limites normais. As concentrações da bilirrubina retornaram ao normal dentro de 96 horas

após o final da infusão.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Istarplas S deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C) protegido da luz e umidade.

No entanto, uma exposição breve até 40°C não afeta adversamente o produto.

O prazo de validade deste produto é de 24 meses após a data de fabricação, conforme impresso no rótulo.

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 aberto, usar imediatamente. Depois de aberto este medicamento, por ser de caráter estéril, não se pode em hipótese alguma a guarda e conservação das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas. 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. Não utilizar se detectado partículas ou algum tipo de precipitado. A solução remanescente não utilizada deve ser rejeitada.

**HISTÓRICO DE REVISÃO PARA BULA PS ISTARPLAS S
HALEXISTAR**

Data	Concentração	Itens Alterados
Setembro/2013	60 mg/mL	Alteração dos itens: - Contra-Indicações e – Advertência e Precauções, em atendimento a solicitação da Gerência de Farmacovigilância/ANVISA