

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

ISTARPLAS 200/0,5 – HALEX ISTAR

SOLUÇÃO INJETÁVEL

60 MG/ML e 100 MG/ML

de infusão dependem da quantidade de plasma e de sangue perdido e da hemoconcentração resultante. Adultos: Istarplas 6%: a quantidade administrada geralmente é de 500 a 1.000 mL por dia. Doses de mais de 2.000 mL por dia, para um paciente típico de 70 quilogramas (aproximadamente 28 mL por quilograma de peso corporal) não são requeridos geralmente. Nos pacientes com choque hemorrágico agudo, a solução de hidroxietilamido pode ser administrada em uma taxa que aproxima 1,2 g/kg por hora (20 mL/kg por hora). O volume diário máximo administrado é 33 mL/Kg de peso corporal, o que equivale a aproximadamente 2 g de hidroxietilamido/Kg de peso corporal. O uso de soluções por períodos superiores a 72 horas não foi estudado. Istarplas 10%: A dose máxima diária recomendada é de até 20 mL/Kg de peso corporal/dia, o que equivale a 2,0 g de hidroxietilamido/Kg de peso corporal/dia ou a 1.500 mL/75 Kg de peso corporal/dia.

Pacientes Pediátricos: Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em pacientes pediátricos, para estabelecer a segurança e a eficácia de Istarplas.

Da mesma maneira, quando HES 200/0,5 é usado como um adjuvante no tratamento de hipovolemia e choque, a dose e a taxa de infusão dependem da perda de fluidos e da hemoconcentração resultante e devem ser determinadas de acordo com a necessidade do paciente. A dose usual no adulto da solução de Istarplas 6%, considerando as indicações acima expostas é 30-60 g (500-1000 mL). A dose diária do total da solução a 6% geralmente não deve exceder 1,2 g/kg (20 mL/kg) ou 90 g (1500 mL). Taxas mais lentas da administração são usadas geralmente nos pacientes com queimaduras ou choque séptico. Nos pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina menor que 10 mL/minuto), a dosagem inicial usual de hidroxietilamido pode ser administrada, mas a dose subsequente deve ser reduzida a aproximadamente 25-50% da dose usual.

Recomendação de Dose para Doadores de Sangue - Hemodiluição Normovolemica Aguda (ANH):

Substituição de sangue autólogo imediatamente antes da cirurgia com valores definidos de hematócrito. Os valores de hematócrito não devem cair abaixo de 30% após a ANH. A proporção de substituição é de 1:1 (Istarplas 6% e sangue).

- Sangue - retirado: 2 - 3 x 500 mL (sangue autólogo)
- Dose diária: 2-3 x 500 mL (Istarplas 6%)
- Velocidade de retirada de sangue: 1000mL/ 15-30 minutos
- Velocidade de infusão: 1000 mL/15 - 30 minutos

Recomendação de Dose para Terapia de Hemodiluição:

Istarplas 6%: 500 mL/dia dentro de 1 a 2 horas por um máximo de 10 dias.

Istarplas 10%: 500 mL/dia dentro de 1 a 2 horas por um máximo de 5 dias ou 250 mL/dia dentro de 30 a 60 minutos por um máximo de 10 dias.

A interrupção precoce do tratamento pode gerar instabilidade hemodinâmica no paciente.

Dose em Leucoféreses: - 250 a 700 mL da solução de hidroxietilamido 200/0,5 - 6%/10% juntamente com o anticoagulante citrato, são tipicamente administrados pela adição asséptica à linha de entrada do instrumento de centrifugação, em uma proporção de 1:8 ou 1:13 com o sangue venoso. A solução de hidroxietilamido e o citrato devem ser misturados completamente para assegurar uma anticoagulação eficaz do sangue, e para ter um ótimo fluxo na máquina de leucoférese. Quando armazenado em temperatura ambiente, a mistura de Istarplas de 500 - 560 mL com concentração até 2,5% de citrato, são compatíveis por 24 horas.

Salvo prescrições médicas contrárias, as doses diárias máximas recomendadas são:

* Hidroxietilamido

O tempo de tratamento depende da duração e da extensão da hipovolemia, da hemodinâmica e da hemodiluição. A dose diária e a taxa de infusão serão determinadas de acordo com a perda sanguínea e a hemoconcentração. O efeito da diluição limita a aplicação terapêutica.

A administração prolongada por vários dias é indicada apenas em casos excepcionais. Há que se considerar que o risco de efeitos indesejados aumenta com a dose total administrada.

No caso de uso repetido de soluções de hidroxietilamido os parâmetros de coagulação sanguínea deverão ser monitorados.

Recomendação de dosagem em caso de distúrbio de irrigação

A aplicação deverá ser hipervolemica (sem sangramento) para se evitar queda da frequência cardíaca. Por isso, os riscos cardíacos presentes devem ser observados.

Dose diária e velocidade de infusão:

- Dosagem baixa: 1 x 250 mL/dia no período de 0,5-2 horas.
- Dosagem média: 1 x 500 mL/dia no período de 4-6 horas.
- Dosagem alta: 2 x 500 mL/dia no período de 8-24 horas.

Atenção: A literatura descreve uma relação entre dose e frequência no aparecimento de prurido em doença otoneurológica como por exemplo, queda de audição. Para esta e outras doenças recomenda-se uma redução da dose no máximo de 250 mL/dia (correspondente a 25 g HES/dia), para se diminuir a frequência de aparecimento de prurido.

Recomendação de Dose para Doadores de Sangue - Hemodiluição Normovolemica Aguda (ANH):

Substituição de sangue autólogo imediatamente antes da cirurgia com valores definidos de hematócrito. Os valores de hematócrito não devem cair abaixo de 30% após a ANH. A proporção de substituição é de 1:1 (Istarplas 6% e sangue).

- Sangue - retirado: 2 - 3 x 500 mL (sangue autólogo)
- Dose diária: 2-3 x 500 mL (Istarplas 6%)
- Velocidade de retirada de sangue: 1000mL/ 15-30 minutos
- Velocidade de infusão: 1000 mL/15 - 30 minutos

Recomendação de Dose para Terapia de Hemodiluição:

Istarplas 6%: 500 mL/dia dentro de 1 a 2 horas por um máximo de 10 dias.

Istarplas 10%: 500 mL/dia dentro de 1 a 2 horas por um máximo de 5 dias ou 250 mL/dia dentro de 30 a 60 minutos por um máximo de 10 dias.

A interrupção precoce do tratamento pode gerar instabilidade hemodinâmica no paciente.

Recomendações Gerais:

Não usar o recipiente plástico em série, na conexão. Se a administração for controlada por um dispositivo bombeador, cuidados devem ser tomados para interromper a ação bombeadora antes que o recipiente fique seco ou resulte em embolismo de ar. Recomenda-se que o instrumento intravenoso da administração seja substituído ao

menos uma vez a cada 24 horas. Use somente se a solução estiver limpa e o recipiente e os selos estiverem intactos. O medicamento parenteral deve ser inspecionado visualmente para a verificação de partículas, antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitir. Na administração por pressão de infusão, todo o ar deve ser retirado ou expulso da bolsa através do ponto de infusão.

No início, infundir lentamente de 10 - 20 mL da solução e manter o paciente sob observação intensa (devido a possibilidade de reações anafilactóides). Deve ser evitada a sobrecarga do sistema circulatório devido a infusão muito rápida e/ou altas dosagens. A dose diária e a velocidade de infusão visam controlar a perda de sangue e o índice de hematócrito. Para os pacientes isentos de riscos cardiovasculares ou pulmonares, visa-se um limite inferior de 30% de hematócrito para a entrada de substitutos coloidais.

Cuidados na administração

Istarplas é uma solução de uso intravenoso, a qual exige técnicas assépticas para administração.

Utilizar o produto imediatamente após a abertura da bolsa. Qualquer solução não utilizada deverá ser descartada.

A administração do produto somente deve ser feita com o acompanhamento médico. A dosagem recomendada deve ser obedecida, pois a hemodiluição exagerada pode acarretar em reações indesejáveis.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Administrações prolongadas diárias, em médias e altas doses, podem causar prurido praticamente intratável. Isso também pode ocorrer semanas após o término da terapia, persistindo por meses e sendo desagradável para o paciente. O prurido também foi relatado em alguns pacientes com depósitos de hidroxietilamido nos nervos periféricos.

Foram reportados casos raros de dores transitórias na área renal. Em alguns casos a infusão deve ser interrompida imediatamente, deve ser dado suprimento suficiente e os valores de creatinina monitorados.

Em altas dosagens, os efeitos de diluição podem resultar em correspondente diluição dos componentes sanguíneos, como fatores de coagulação e outras proteínas plasmáticas e diminuição do hematócrito. Com a administração de hidroxietilamido, podem ocorrer raras distúrbios da coagulação sanguínea, os quais são dependentes da dosagem. Istarplas aumenta a taxa de sedimentação dos eritrócitos. Istarplas pode interferir com a função das plaquetas e a administração da droga pode resultar na prolongação transitória da protrombina, da tromboplastina parcial e do tempo de coagulação. Em um estudo, a prolongação do tempo do sangramento ocorreu nos pacientes que receberam a solução de Istarplas 6% em uma dose de 1,2-1,8 g/kg (20-30 mL/kg). Diminuições substanciais na contagem de plaquetas e nas concentrações de hemoglobina ocorreram nos doadores que se submeteram a procedimentos repetidos de leucoférese, em consequência da expansão do volume, decorrente da ação de Istarplas. A concentração da hemoglobina retorna geralmente ao normal dentro de 24 horas.

Os seguintes efeitos adversos também foram relatados: vômitos, febre, sensação de frio, depressão, destimio, prurido, hipertrofia das glândulas submaxilares e parótidas, suaves sintomas de gripe, enxaquecas, dores musculares, edema periférico das extremidades mais baixas, reações anafiláticas (edema facial e periorbital, urticária), sangramento devido a hemodiluição, sobrecarga circulatória, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão severa, edema pulmonar não cardíaco, edema laríngeo, broncoespasmo, angioedema, dificuldade e deficiência respiratórias, taquipnéia, dor no peito, bradicardia, taquicardia, tosse, espirro, eritema multiforme e rash. Como consequência do uso de Istarplas, podem acontecer reações cujo quadro clínico pode se estender desde queixas subjetivas menores até distúrbios circulatórios, choque, broncoespasmo e parada cardíaca e respiratória.

Em casos de intolerância, a infusão deve ser interrompida imediatamente e as seguintes medidas de emergência devem ser tomadas:

- Sintomas subjetivos (dores, náuseas, etc.): descontinuar a infusão.
- Erupções cutâneas: administração de anti-histamínicos (antagonistas H1 e H2).
- Aumento da frequência cardíaca e queda da pressão sistólica abaixo de 90 mmHg: administração de corticosteróides intravenosos (100 mg de prednisona).
- Sintomas respiratórios e choque: administração de altas doses de corticosteróides (1 g de prednisona), oxigênio, adrenalina (gotas) e a substituição de volume, usando um expansor de volume diferente.
- Parada cardíaca ou respiratória: ressuscitação. Há possibilidade de desenvolvimento de insuficiência renal aguda em pacientes idosos com retenção renal compensada (níveis limitados do valor de creatinina), sob terapia com Istarplas e administração insuficiente paralela de líquidos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotline/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9. SUPERDOSE

Como todo repositor de volume, a superdosagem pode levar a uma sobrecarga aguda do sistema circulatório (ex. edema pulmonar). Em relação aos sinais e sintomas relacionados a uma superdosagem tem-se: hipervolemia e aumento da pressão venosa central e pulmonar, distúrbio de coagulação, hipernatremia e hiperclorêmia. Os valores acima dos limites normais: dispnéia indicando sobrecarga pulmonar; mudança na frequência e débito cardíaco, indicando sobrecarga cardíaca; edemas periféricos; possibilidade de edema pulmonar e ganho geral de peso. A terapia nestes casos envolve as seguintes medidas:

Descontinuar a infusão, restrição de sódio, administração de salmúreticos, forçar a diurese e hemo-filtração.

Nestes casos a infusão deve ser interrompida imediatamente e se necessário, administrar diurético.

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

Reg. MS nº: 1.0311.0130
Resp. Técnico: Viviane Davidari - CRF-GO nº 2362.

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



R-182 Km 3 Caminho Índia - Brasília-DF CEP 70895-020
Tel: (61) 3046-6800 Fax: (61) 3046-6805 SAC: (0800) 096 0960
CNPJ: 01.871.302/0001-00 Insc. Estadual: 10.681.621-6
sac@halexistar.com.br www.halexistar.com.br
Indústria Farm/Ind
Bras - 09 - 09/13

Istarplas 200/0,5 - 6% e 10%

hidroxietilamido em solução de cloreto de sódio 0,9%

Hidroxietilamido 200/0,5 (D.C.B.: 06930)



APRESENTAÇÕES

Solução injetável
Hidroxietilamido 200/0,5 60 mg/mL e 100 mg/mL.
Sistema Fechado
Cartucho com 01 bolsa trilaminada transparente de 500 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA E INDIVIDUALIZADA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Istarplas - HES 200/0,5 - 6% em cloreto de sódio 0,9%

Cada mL da solução contém:
hidroxietilamido (D.C.B.: 06930) 60 mg
Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio q.s. pH e água para injetáveis.

Istarplas - HES 200/0,5 - 10% em cloreto de sódio 0,9%

Cada mL da solução contém:
hidroxietilamido (D.C.B.: 06930) 100 mg
Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio q.s. pH e água para injetáveis.

Gran de substituição: 0,45 - 0,55
Peso molecular: 200.000
Osmolaridade teórica 308 mOsm/L

Conteúdo eletrolítico:
sódio (Na⁺) 154 mEq/L
cloro (Cl⁻) 154 mEq/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

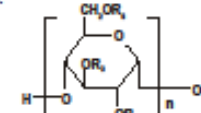
Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de deficiência de volume (hipovolemia) e choque, e em situações nas quais a expansão do volume do plasma é desejada, como: ferimentos; intervenções cirúrgicas ou traumatológicas (choque hemorrágico e choque traumático); infecções (choque séptico); queimaduras (choque de queimados); hemodiluição normovolemica aguda (auto-transfusão) em intervenções cirúrgicas; diluição terapêutica do sangue (hemodiluição), como na terapia de distúrbios circulatórios congênitos e placentários (hemodiluição isovolemica e hipervolemica).

Istarplas 6% e 10%, em solução de cloreto de sódio 0,9% é indicado em planos terapêuticos que exijam uma reposição do volume plasmático. Assim, são soluções para infusão intravenosa propostas para atuar como reposidores e expansores plasmáticos.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Istarplas 6% e 10% contém o hidroxietilamido, um colóide sintético derivado de amido ceroso quase inteiramente composto de amilopectina. Os grupos hidroxietil-ster são adicionados às unidades de glicose do amido e o material resultante é hidrolizado para originar um produto com peso molecular apropriado para o uso como um agente expansor plasmático e sedimentador de eritrócitos. Assim, o hidroxietilamido 200/0,5, é um derivado hidroxietil da amilopectina, o principal componente do amido da batata. O hidroxietilamido é caracterizado por sua substituição molar e também por seu peso molecular. Istarplas 200/0,5 - 6%/10%, tem peso molecular médio 200.000 e substituição molar média 0,5, o que significa que o hidroxietilamido tem 50 grupos hidroxietil para cada 100 unidades de glicose. Os grupos hidroxietil são unidos primeiramente por ligações do eter 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 é utilizado para a reposição do volume de plasma perdido, para melhorar as propriedades do fluxo do sangue e para a profilaxia da trombose. 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.

A pressão oncótica sanguínea é estabelecida primordialmente pela albumina plasmática. Uma vez que se perden certo volume de sangue, é necessário restabelecer a pressão oncótica natural através de substitutos funcionais da albumina, o hidroxietilamido representa um substituto muito eficiente a esta função coloidosmótica da albumina.

Istarplas possui tempo de permanência intravascular de 100% de 3 a 4 horas e meia vida de eliminação renal de aproximadamente 24 horas.

Istarplas 6% e 10% apresentam respectivamente, um aumento do volume plasmático efetivo de aproximadamente 100 % e 145% e uma meia vida plasmática de 6 horas. Istarplas 6% e Istarplas 10% são indicados em planos terapêuticos de média duração envolvendo hipovolemia e choque (efeito platô = 4 horas). Em ambas concentrações, quantidades residuais mínimas são encontradas no SER (Sistema Reticulo Endotelial) do fígado, rins, pulmões e baço, sendo metabolizados continuamente por 1.4 glicosídeos e, eliminadas via renal e gastrintestinal. O hidroxietilamido infundido no organismo exerce a sua função de forma quase imediata e segue até a excreção sem atuar farmacologicamente, isto é, não tem uma ação medicamentosa convencional e atuação em receptores específicos. 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. Afração 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.

Observa-se que nas primeiras 12 horas após a infusão de 500 mL de Istarplas 10%, uma média de 20 g de HES é recuperada na urina (aproximadamente 40% da quantidade de HES infundida). De modo geral, durante dez dias de investigação, mais de 50%, da quantidade de HES infundida foi detectada analiticamente na urina. Nenhuma diferença significativa entre as duas concentrações pôde ser detectada.

Segue abaixo, algumas informações adicionais, referentes à ação e farmacocinética das soluções:

Istarplas 6%: Depois da infusão de Istarplas 6% (500 mL/15 minutos) para o tratamento de hipovolemia, há um aumento no volume do plasma equivalente a aproximadamente 100% do volume infundido em aproximadamente 4 a 8 horas. Assim, Istarplas 6% traz uma melhoria na circulação e microcirculação durante um período de mais ou menos 4 a 6 horas. Istarplas 6% é degradado continuamente pela amilase plasmática e eliminado predominantemente através dos rins. Aproximadamente 47% aparece na urina dentro de 24 horas, e 10% pode ainda ser detectado no plasma.

Istarplas 10%: Depois da infusão de Istarplas 10% (500 mL/15 minutos) para o tratamento de hipovolemia, há um aumento no volume do plasma equivalente a aproximadamente 145% do volume infundido em aproximadamente 1 hora e um aumento adicional de 100%, em aproximadamente 2 horas. Istarplas 10% traz aproximadamente uma melhoria na circulação e microcirculação durante um período de 4 a 8 horas. Istarplas 10% é degradado continuamente pela amilase plasmática e eliminado predominantemente através dos rins. Aproximadamente 54% aparece na urina dentro de 24 horas, e 10% pode ainda ser detectado no plasma.

Eficácia na microcirculação:

Aterapia de infusão com a solução de Istarplas, leva ao efeito de hemodiluição, melhor microcirculação e melhor hemodinâmica nos grandes vasos sangüíneos.

Além disso, o hematócrito será aumentado e a agregação dos eritrócitos será reduzida. Com isso o transporte de oxigênio e a nutrição serão influenciados positivamente.

Eficácia na coagulação sangüínea:

Hidroxietilamido influencia nos parâmetros de coagulação por causa do efeito da diluição.

Boa tolerância:

Novos estudos estão mostrando a boa tolerância de hidroxietilamido 200/0,5. Estes mostraram que o hidroxietilamido 200/0,5 quando usado como expansor plasmático e substituto do plasma, tem a mais baixa taxa de efeitos colaterais. O fato do hidroxietilamido ser formado por cadeias ramificadas e esféricas de moléculas de glicose similares à estrutura do glicogênio, explica seus baixos índices de reações anafiláticas/anafilactóides.

3. CONTRA-INDICAÇÕES

Este medicamento é contra-indicado nos casos de hiperidratação, hipervolemia e notadamente na falha ou deficiência cardíaca severa (insuficiência cardíaca descompensada).

- **Pacientes nefropatas;**

- **Pacientes em risco aumentado de sangramento;**

- **Pacientes graves que não suportam sobrecarga de volume;**

- **Pacientes com maior risco de retenção hídrica.**

Afalência renal, especialmente com oligúria ou anúria (creatinina sérica > 2 mg/dL ou > 177 µmol/L, incluindo pacientes recebendo tratamento dialítico) terminal ou pré-terminal, deve ser considerada uma contra-indicação adicional, porque o rim é a principal via de eliminação para o HES. Hipernatremia, hipercloremia e reações de hipersensibilidade ao amido são contra-indicações existentes, devido à composição das soluções. Adesidratação, a hipocalemia, estados de hiperidratação, incluindo o edema pulmonar, a hemorragia intracranial e os distúrbios severos de coagulação sangüínea também são fatores considerados como contra-indicações. **Estas soluções não devem ser usadas nos pacientes com infarto cerebral agudo onde o edema cerebral é um problema potencial. Soluções de hidroxietilamido não devem ser usadas durante o primeiro trimestre da gravidez. Administrarno final da gravidez, somente se a indicação for vital. Nos casos de deficiência de fibrinogênio, usarapenas em emergências com risco de vida.**

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

No início do tratamento é necessário verificar o nível de creatinina do soro sangüíneo. Se o nível de creatinina for próximo ao limite estabelecido (1.2-2.0 mg/dLou 106-177 µmol/L, limite este verificado nos pacientes com falha renal compensatória), é necessário um controle regular dos níveis séricos de eletrólitos e do balanço de fluidos, assim como das taxas da função renal. Nas terapias com duração de vários dias, mesmo naquelas com valores de creatinina sérica e resultados dos testes de urina normais, é essencial monitorar regularmente os valores de retenção renal. Se na ocorrência de tratamento de longo prazo for excedido o limite de 2 mg/dL para creatinina no

plasma, a infusão deverá ser imediatamente descontinuada.

A possibilidade de sobrecarga circulatória deve ser considerada nos pacientes que recebem hidroxietilamido. A expansão excedente do volume do sangue pode melhor ser detectada monitorando a pressão venosa central. Hidroxietilamido deve ser usado com cuidado nos pacientes muito novos ou nos idosos, naqueles com edema pulmonar e/ou insuficiência cardíaca congestiva e também naqueles com função renal danificada, desde que estes pacientes sejam particularmente suscetíveis à sobrecarga circulatória. Naqueles pacientes para os quais a limitação do sódio é indicada, deve-se ressaltar que 500 mL do hidroxietilamido 6% em solução de cloreto de sódio 0,9% contem 77 mEq de sódio e cloreto. O volume urinário é um guia útil no tratamento do choque hipovolêmico; entretanto, a persistência de oligúria depois que o paciente recuperou do choque indica possível insuficiência renal, e a terapia com hidroxietilamido deve ser interrompida nestes pacientes.

A segurança do hidroxietilamido em situações que requerem o uso freqüente da droga por períodos de tempo prolongados (à exceção da leucoferese) não foi avaliada inteiramente, embora determinadas circunstâncias pareçam estar associadas com o uso crônico de hidroxietilamido. Desta maneira, um sangramento clínico importante pode ocorrer nos pacientes com hemorragia subaracnóide, os quais receberam hidroxietilamido repetidamente durante vários dias para a prevenção de vasoespasmo. Coagulopatias cerebrais, sangramento local e sangramento intracranial foi relatado nos pacientes tratados com hidroxietilamido que se submeteram à cirurgia de aneurisma cerebral. Conseqüentemente, atualmente recomenda-se que o hidroxietilamido não seja usado para o tratamento do vasoespasmo cerebral e nos pacientes com hemorragia subaracnóide. Deve ser evitado também naquelas condições que exigem uso prolongado (à exceção da leucoferese) durante diversos dias. **Além disso, alguns clínicos sugerem que o uso do hidroxietilamido seja evitado em todos os pacientes neurocirúrgicos, desde que seja necessária nestes pacientes a prevenção da hemorragia intracranial.** Em casos de desidratação severa, primeiramente deverá ser oferecida uma solução cristalóide (preferencialmente soluções eletrolíticas). **Devem ser dispensados cuidados particulares para pacientes com doenças hepáticas crônicas severas ou casos severos de doença de Von Willebrand.** A redução da função renal pode incrementar uma insuficiência hepática existente (com alta pressão arterial) e levar ao impedimento mecânico do fluxo biliar. Níveis indiretos ligeiramente aumentados de bilirrubina podem ocorrer muito raramente. **Conseqüentemente, as soluções de Istarplas 6% e 10%, devem ser usadas com cuidado nos pacientes com uma história de doença do fígado.**

Tem sido descrita na literatura a correlação entre dose e freqüência de prurido em pacientes com desordens otoneurológicas, como perda súbita de audição, zumbido ou trauma acústico. Para terapias com Istarplas 10% é aconselhável reduzir a dosagem para 250 mL/dia no máximo. Isto reduzirá o risco de prurido como efeito colateral. Se ocorrer prurido, o tratamento deverá ser descontinuado. Uma atenção maior deve ser oferecida para a

infusão adequada e correta da solução, devendo-se assegurar o suprimento suficiente de fluidos (2 a 3 litros de fluidos por dia). Infusões de hidroxietilamido conduzem a uma redução dose-dependente no nível do hematócrito e da proteína do plasma devido ao efeito da diluição. É possível que ocorra um prolongamento do tempo de coagulação, e conseqüentemente do tempo de sangramento. Aadministração de células vermelhas, de plaquetas, e de plasma congelado fresco deve ser considerada se uma diluição excessiva ocorrer.

Durante as infusões das soluções de hidroxietilamido, reações de intolerância de todas as classes de severidade podem ocorrer, o que pode ser observado também com outros expansores coloidais de volume, ainda que não seja comum. Estas reações anafiláticas manifestam-se como sintomas da pele ou conduzem-se através de uma vermelhidão e ruborização repentina da face e da garganta, níveladas a uma queda na pressão sangüínea, choque e

parada cárdiorrespiratória. Se as reações de intolerância ocorrerem, a infusão deve ser interrompida e as medidas habituais aplicadas imediatamente; A administração de um agente anti-histamínico pode ser necessária. Níveis elevados de amilase plasmática podem ser observados temporariamente após a administração de Istarplas 6%, embora nenhuma associação com pancreatite tenha sido demonstrada.

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

Uso em Leucoferese

Declínios ligeiros na contagem de plaquetas e nos níveis de hemoglobina, podem ocorrer nos doadores que se submetem a procedimentos repetidos de leucoferese usando solução de hidroxietilamido 200/0,5 - 6%/10%, devido aos efeitos de expansão do volume e à coleta de plaquetas e eritrócitos. Os níveis de hemoglobina retornam geralmente ao normal dentro de 24 horas. A hemodiluição ocasionada pelo uso de soluções de hidroxietilamido 200/0,5 - 6%/10%, pode também resultar, no período de 24 horas, em declínios nos valores da proteína total, da albumina, do cálcio e do fibrinogênio. Nenhumas destas diminuições ocorrem em um grau reconhecido, para serem riscos clinicamente significativos aos doadores saudáveis. A avaliação clínica regular e freqüente e as contagens de sangue completas são necessárias para a monitoração apropriada do uso de Istarplas durante a leucoferese.

Uso excedente por períodos prolongados

A solução de Istarplas 6% e 10%, não foi avaliada adequadamente para estabelecer sua segurança em outras situações (à exceção da leucoferese) que requerem o uso freqüente de soluções coloidais por extensos períodos.

Uso em idosos, durante a gravidez, nos recém-nascidos, crianças e outros grupos de risco:

Idosos: Istarplas 6% e 10% não apresentam contra-indicações ou efeitos colaterais quando usados por pacientes com mais de 65 anos de idade, desde que atendidas às indicações e posologia descritas na bula. Gravidez e Lactação: Existem dados disponíveis, porém insuficientes, sobre o uso de colóides nos estágios iniciais da gravidez (primeiro trimestre), desta forma, o uso de Istarplas 6% e 10% deve ser evitada neste estágio. Nos estágios mais tardios da gravidez a preparação deve somente ser usada para indicações cruciais.

***Gravidez: Categoria de risco C. Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos**

disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

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

Uma solução de Istarplas 6% (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 >= 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.

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 benefício/risco.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São desconhecidas interações entre soluções de hidroxietilamido (de qualquer peso molecular) em cloreto de sódio e outros medicamentos até o momento.

Não deve ser utilizado como veículo de medicamentos.

Relata-se também que a segurança e a compatibilidade com outros aditivos, à exceção do anticoagulante citrato, não foram estabelecidas. 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 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 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.

Prazo de validade a partir da data de fabricação: 24 meses (vide rótulo do produto).

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. Este medicamento é um líquido, límpido, incolor e inodoro. Isento de partículas estranhas.

Asolução remanescente não utilizada deve ser rejeitada. Não congelar.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve sermantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIAE MODO DE USAR

Via de administração: Intravenosa e individualizada.

Uso adulto.

As soluções de Istarplas 6% e 10% devem ser administradas somente por infusão intravenosa. Adose e a taxa total

**HISTÓRICO DE REVISÃO PARA BULA PS ISTARPLAS 200/0,5
HALEXISTAR**

Data	Concentração	Itens Alterados
Setembro/2013	60 mg/mL e 100 mg/mL	Alteração dos itens: - Contra-Indicações e – Advertência e Precauções, em atendimento a solicitação da Gerência de Farmacovigilância/ANVISA