

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

ISTARHES[®]

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA INFUSÃO

(60 + 6 + 0,40 + 0,134 + 0,20 + 3,70) mg/mL

Istarhes®

hidroxietilamido + cloreto de sódio + cloreto de potássio + cloreto de cálcio di-hidratado + cloreto de magnésio hexaidratado + acetato de sódio tri-hidratado



APRESENTAÇÃO

Solução para infusão 60 + 6 + 0,40 + 0,134 + 0,20 + 3,70 mg/mL. Caixa contendo 30 bolsas plásticas de 500 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

SISTEMA FECHADO- SOLUFLEX®

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

hidroxietilamido 130/0,42 (D.C.B.: 06930).....	60 mg (6%)
cloreto de sódio (D.C.B.: 02421).....	6 mg (0,6%)
cloreto de potássio (D.C.B.: 02415)	0,4 mg (0,04%)
cloreto de cálcio di-hidratado (D.C.B.: 02370).....	0,134 mg (0,0134%)
cloreto de magnésio hexaidratado (D.C.B.: 02400).....	0,2 mg (0,02%)
acetato de sódio tri-hidratado ((D.C.B.: 00088).....	3,7 mg (0,37%)

Excipientes: ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Osmolaridade: 277 mOsm/L

Conteúdo eletrolítico:

sódio (Na^+).....	130 mEq/L
cloreto (Cl^-).....	112,5 mEq/L
potássio (K^+)	5,50 mEq/L
magnésio (Mg^{++})	2 mEq/L
cálcio (Ca^{++}).....	2 mEq/L
Acetato.....	27 mEq/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de hipovolemia e choque de média duração, podendo também ser utilizado na hemodiluição normovolêmica aguda. A solução destina-se à reposição do volume e é administrada em dose única. Tratamento e prevenção da hipovolemia e hipotensão são essenciais em uma série de condições clínicas, algumas das quais são potencialmente fatais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de Istarhes® é indicado para o tratamento e profilaxia de hipovolemia e choque, podendo também ser utilizado na hemodiluição normovolêmica aguda.

De acordo com Boldt (2005) a hipovolemia está associada com alterações no fluxo sanguíneo, podendo causar um inadequado suporte nutricional as células do organismo.

Segundo Lange e colaboradores (2011) os HES de terceira geração ou tetra-amidos (HES 130/04-0,42 a 6%) não acumulam no plasma e possuem tempo de armazenamento tecidual reduzido, mesmo após a administração de infusões repetidas.

Um estudo prospectivo foi realizado por Osthause e colaboradores (2009) para avaliar a hipótese que o HES 130/0,42 a 6% influência da mesma forma que uma solução de gelatina a 4% no exame de tromboelastografia.

Conforme Sumpelmann e colaboradores (2008) pacientes pediátricos foram avaliados em cinco centros de estudo e a média de volume de HES 130/0,42 a 6% administrada nestes pacientes foi de $11 \pm 4,8$ mL/kg. Os resultados demonstraram que doses moderadas de HES 130/0,42 auxiliam a manter a estabilidade cardiovascular e provocam moderadas alterações no balanço ácido-base em crianças.

De acordo com Feldheiser e colaboradores (2013) a solução de HES está associada a uma adequada estabilidade hemodinâmica e reduz a necessidade de transfusão de plasma fresco.

De acordo com James e colaboradores (2011) no trauma penetrante, a solução de HES providencia um melhor clearance de lactato e um menor dano renal quando comparada a solução salina.

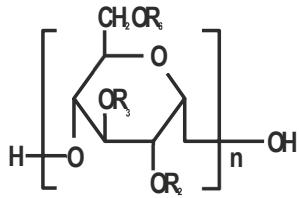
Em um estudo realizado por Schaden e colaboradores (2012) voluntários saudáveis receberam 20 mL/kg de HES 130/0,42 a cada 2 horas por 10 dias e o sangue foi coletado para análise periodicamente. Não houve alteração significante na agregação plaquetária, na formação de coágulo e em nenhum outro parâmetro da tromboelastometria. Desta forma, HES 130/0,42 se mostrou seguro para ser utilizado como repositório de volume plasmático.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Istarhes® contém o hidroxietilamido, um coloide sintético derivado de amido ceroso quase inteiramente composto de amilopectina. Os grupos hidroxietil-éter são adicionados às unidades de glicose do amido e o material resultante é hidrolisado para originar um produto com peso molecular apropriado para o uso como um agente expansor plasmático e sedimentador de eritrócitos. Assim, o hidroxietilamido 130/0,42, 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. Istarhes® 130/0,42 - 6 % é uma preparação que contém o hidroxietilamido a 6% (HES - 6%), com peso molecular de 130.000 Dalton e substituição molar de 0,40-0,44, em solução de ringer acetato. Estas características mostram que o hidroxietilamido tem aproximadamente 42 grupos hidroxietil para cada 100 unidades de 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 ramificado 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.

Estudos clínicos já realizados sobre as características do produto, demonstram que a prevenção e o tratamento da hipovolemia, assim como, do choque e da hemodiluição normovolêmica aguda, são as principais indicações do **Istarhes®**.

A amilopectina (polissacarídeo altamente ramificado que compõe o hidroxietilamido) ou macromoléculas similares como, por exemplo, agregados de glicogênio, são neutros em soluções aquosas e consequentemente, não podem formar soluções verdadeiras na água, além de serem hidrolisadas muito rapidamente. Uma modificação química, isto é, a substituição na amilopectina introduzindo grupos hidroxietil nas unidades de glicose melhora a solubilidade na água e aumenta a sua permanência intravascular. A hidroxiacetilação pode ocorrer nas posições 2, 3 e 6 do carbono da molécula de glicose. Os grupos hidroxietil são unidos pela ligação do éter primeiramente no C-2 da unidade de glicose e em pouca extensão em C-3 e em C-6.

Istarhes® contém poli (O-2 hidroxietil) amido a 6% e uma solução equilibrada de eletrólitos com acetato, denominada ringer acetato. O hidroxietilamido (HES) é uma alternativa terapêutica relevante para a restauração do volume do plasma. Uma variedade de soluções diferentes de HES existe no mercado. Os tipos diferentes de soluções de HES disponíveis são caracterizados por seu peso molecular médio, por sua substituição molar e pela relação de substituição C2/C6. Os dados clínicos disponíveis até o momento supõem que o princípio farmacológico fundamental é comum a todos os tipos de HES, embora existam algumas diferenças delicadas em seus parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos.

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. Assim, as propriedades físicas e químicas do HES são determinadas pelo peso molecular (Mw), pelo grau de hidroxietilação/substituição (DS) ou da substituição molar (MS) e pelo padrão da substituição (relação C2/C6). A substituição molar é um determinante maior da meia-vida. O aumento da substituição molar (>0.6) e a razão C2/C6 elevada, retarda a clivagem dos polímeros de HES, ocasionando assim, no aumento da sua meia-vida intravascular e finalmente no aumento da permanência intravascular. **Istarhes®** tem uma meia-vida de aproximadamente 12 horas. Preparações de HES de alto, médio e baixo peso molecular, possuem um grau considerável de polidispersão, isto é, tamanhos variados de moléculas em toda a extensão da solução. Além disso, ocorre redução do peso molecular médio, à medida que a solução de HES é infundida, sendo que, logo após a administração, nota-se uma modificação do peso molecular inicial.

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 e da substituição predominante na posição C2, o que conduz a uma taxa de metabolismo mais lenta e consequentemente a uma duração de ação maior. 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 quebradas 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.

Istarhes® é um produto parenteral de grande volume, que contém o HES 130/0,4 caracterizado por seu peso molecular médio e por sua baixa substituição, fatores que contribuem para sua tolerância considerável, configurando assim, uma formulação mais homogênea, cuja relação dose-resposta é confiável. A substituição molar reduzida do HES facilita a sua degradação intravenosa e minimiza o seu acúmulo na circulação. Moléculas pequenas, com um peso molecular abaixo do limiar renal são eliminadas rapidamente pela excreção renal, não contribuindo assim para a duração do efeito da expansão do volume. Por outro lado, moléculas grandes, e com substituição molar maior, contribuem em pouca extensão para a duração da ação, mas permanecem por mais tempo na circulação, sendo responsáveis assim, por efeitos adversos como prurido e interferência na coagulação sanguínea. Para evitar estas desvantagens, o HES 130/0,4 foi recentemente desenvolvido, sendo composto por um subconjunto convencional de HES, após a separação das frações com grandes desvios. Consequentemente, **Istarhes®**, pode ser considerado uma fração mais homogênea do HES 200/0,5, do qual moléculas de baixo e alto peso molecular foram removidas.

O produto contém uma solução equilibrada de ringer acetato, composta por uma quantidade menor de cloreto de sódio quando comparado às preparações convencionais de HES. Soluções salinas isotônicas contêm níveis não-fisiológicos do cloreto e uma infusão grande de volume de cloreto de sódio a 0,9%, pode causar hiperclorema e acidose. Os substitutos coloidais do plasma que contém solução salina podem ser responsáveis pelo mesmo tipo de acidose. Quanto à etiologia da acidose, propõe-se que a expansão do volume do plasma e a consequente diluição do bicarbonato do plasma são mecanismos subjacentes. Está aumentando a evidência, nas experiências animais e em estudos clínicos, que esta acidose metabólica está ligada certamente ao aumento da concentração do cloreto do plasma, provocado por sua vez, o aumento dos íons hidrogênio livres, necessário para preservar a neutralidade elétrica, ocasionando assim, na diminuição da concentração de bicarbonato no sangue. Embora a relevância deste tipo de acidose seja incerta, os dados recentes indicam que essa desordem ácido-base pode ter sequelas clínicas significativas. Daí a vantagem de se utilizar **Istarhes®**, um produto que contém a solução de ringer acetato, que por sua vez ajuda a evitar a acidose metabólica.

Hidroxietilamido 130/0,4.

Com relação ao impacto sobre a coagulação do sangue e o acúmulo de HES, HES 130/0,4 – 6% (**Istarhes®**), tem se mostrado favorável e seguro, produzindo um efeito semelhante, quando comparado ao HES 200/0,5 – 6%. Devido ao baixo peso molecular e

substituição molar inferior, HES 130/0,4 – **Istarhes®** é mais rapidamente degradado. Além disso, não há acúmulo relevante após a administração de doses múltiplas ao longo de um período de 10 dias. Uma variedade de estudos *in vivo* e *in vitro*, confirmaram que HES 130/0,4, afeta a coagulação do sangue, em especial a atividade do fator VIII, em uma extensão significativamente menor do que as outras formulações de HES de médio peso molecular. As propriedades benéficas do HES 130/0,4 têm incentivado a sua utilização em doses elevadas e em uma terapêutica de longo prazo. Os doentes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo tratados com uma dose total de 6500 mL de HES 130/0,4 durante 4 dias, não revelou alterações na coagulação do sangue e nenhum aumento do risco de hemorragia. Do mesmo modo, HES 130/0,4 em doses tão elevadas quanto 70 mL/kg de massa corporal administrado durante vários dias, nem comprometeu a coagulação do sangue, nem causou complicações hemorrágicas em pacientes com grave traumatismo cerebral.

Por apresentar reposição de volume efetivo de 100% a meia vida plasmática de aproximadamente 6 horas é indicada em planos terapêuticos de média duração envolvendo tratamento de hipovolemia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Se uma ou mais das seguintes afecções clínicas se aplicarem, **Istarhes®** não deve ser usado em afecções agudas ou ameaçadoras à vida ou usado apenas após cuidadosa avaliação do risco/benefício.

Soluções HES são contraindicadas nos seguintes casos:

- insuficiência renal com reduzida (oligúria) ou ausente (anúria) eliminação de urina;
- reconhecida sensibilidade a Poli (0-2-hidroxietil) amido ou a qualquer outro componente da fórmula;
- grave distúrbio de função hepática;
- final de gravidez (parto);
- sobrecarga circulatória, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, distúrbios hemostáticos conhecidos, hiperosmolaridade e desidratação;
- pacientes com sepse;
- coagulopatias severas;
- pacientes desidratados;
- pacientes hiperhidratados (inclusive edema pulmonar);
- pacientes com hemorragia cerebral ou intracraniana;
- pacientes com lesões por queimadura;
- hipercalemia grave (elevado teor de potássio no sangue);
- hipernatremia (elevado teor de sódio no sangue);
- hipercloremia (elevado teor de cloro no sangue);
- insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes transplantados;
- pacientes com disfunção hepática;
- pacientes nefropatas;
- pacientes em risco aumentado de sangramento;
- pacientes graves que não suportam sobrecarga de volume;
- pacientes com maior risco de retenção hídrica.

Gravidez e lactação: Não existem experiências clínicas com **Istarhes®** 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 anafilactoide materna.

CATEGORIA DE RISCO C.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

5. 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 **Istarhes®**. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado durante a infusão. A exemplo de todos os outros substitutos de volume coloidal existe um risco de reação anafilactoide, cujo mecanismo patogênético 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 é requerida 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 (p.ex., cirurgia cardíaca).

Soluções de HES não devem ser usadas em pacientes com sepse, insuficiência renal ou em pacientes gravemente enfermos, devido ao risco de lesão renal e óbito.

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

Uso em Crianças: A segurança e a eficácia de **Istarhes®** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em Idosos: Para idosos com função renal diminuída, a posologia deve ser adequada à situação do doente, conforme critério médico, através do monitoramento da função renal. Para idosos com função renal normal não há necessidade de ajustes posológicos específicos.

Gravidez e lactação: Não existem experiências clínicas com **Istarhes®** 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 C.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Amamentação:

Não há atualmente dados clínicos disponíveis sobre o uso de **Istarhes®** durante a amamentação.

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. Atualmente, não existe nenhum estudo que relate as consequências 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.

Dados de Segurança Pré-Clinica:

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 coloides nos estágios iniciais da gravidez (primeiro trimestre), nos recém-nascidos e nas crianças. Sabe-se, entretanto, que um fornecimento adequado de fluidos e eletrólitos, em caso de desidratação, é de grande importância, especialmente durante a gravidez. Os eletrólitos e acetato contidos no **Istarhes®** estão fisiologicamente presentes no corpo em quantidades consideráveis. Além disso, soluções semelhantes ao **Istarhes®**, têm sido usadas em mulheres grávidas, sem efeitos nocivos. Por outro lado, não estão disponíveis dados adequados e estudos pré-clínicos sobre a utilização do produto em mulheres grávidas e recém-nascidos. Por isso, **Istarhes®** deve ser administrado com precaução durante a gestação e a lactação, sendo que seu uso só se justifica se existir benefício em relação ao risco potencial.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A aplicação concomitante de **Istarhes®** e Heparina, e outros medicamentos inibidores da coagulação, anticoagulantes (princípio ativo mais importante: Ácido acetilsalicílico), pode levar a um aumento do tempo de coagulação. **Istarhes®**, em razão de contaminação microbiana, e de riscos de incompatibilidade, não pode ser misturado a outros medicamentos.

Não é recomendável misturar Istarhes® com outras drogas, ainda que os estudos de compatibilidade sejam escassos.

Assim, algumas incompatibilidades são conhecidas, como com sais de cálcio, carbonatos, fosfatos, sulfatos, tartaratos ou agentes quelantes de tetraciclínas, apesar de não existir nenhuma relevância clínica. Não deve ser utilizado como veículo de medicamentos. Hidroxietilamido é incompatível com muitos compostos, incluindo vários antibacterianos injetáveis. Pacientes usando digoxina e **Istarhes®** concomitantemente, com leve hipocalêmia (3.0-3.5 mmol/L), predispõe para arritmias cardíacas, diminuição da depuração renal da digoxina e aumento do acúmulo da digoxina no coração.

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 **Istarhes®** 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Istarhes® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) protegido da luz e umidade.

O prazo de validade deste produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e data 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.

Características do produto: Líquido límpido, incolor, inodoro, isento de partículas estranhas.

A solução remanescente não utilizada deve ser rejeitada. Não congelar.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intravenosa.

Uso Adulto.

Istarhes® deve ser administrado em dose única intravenosa em bolo ou infusão por pressão (uma dose completa dentro de dois a cinco minutos). **Istarhes®** pode ser administrado por via venosa periférica, embora a via venosa central seja preferida, mas não obrigatória. Deve ser utilizado imediatamente após a bolsa ser aberta. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada. Não reconecte bolsas parcialmente usadas.

A dose diária e a velocidade de infusão dependem da extensão da perda de sangue, do estado e do desenvolvimento dos parâmetros hemodinâmicos e do grau de diluição do sangue. Os primeiros 10-20 mL devem ser injetados lentamente e sob cuidadosa observação do paciente, para se poder conhecer o quanto antes as possíveis reações anafiláticas.

Duração da aplicação:

Istarhes® é administrado exclusivamente pela via endovenosa. Em situação de risco de vida, recomenda-se a aplicação de 500 mL com infusão rápida (sob pressão). Neste caso, para a infusão sob pressão é preciso assegurar uma prévia desaeração completa da bolsa e do conjunto de infusão. A velocidade da infusão normalmente deve ser baixa, principalmente durante ou após uma operação e choque séptico. A duração do tratamento depende da duração e da extensão da hipovolemia, dos efeitos hemodinâmicos e do grau de diluição do sangue.

Velocidade máxima de infusão:

A velocidade máxima de infusão depende da situação clínica do paciente. Nos pacientes sob choque agudo podem ser administrados até 20 mL por kg do peso corporal/ hora (correspondente a 0,33 mL/kg ou 1,2 g de hidroxietilamido por peso corporal/ hora).

Eletrólitos:

Todos os eletrólitos presentes na solução de **Istarhes®**, estão presentes em concentrações suficientes para evitar a diluição dos níveis séricos extra e intracelulares durante a infusão, mantendo-os dentro da faixa da normalidade. Ainda assim, os eletrólitos séricos, o equilíbrio dos fluidos e a função renal devem ser monitorizados, sendo que os regimes posológicos têm que ser adaptados à situação do doente.

Acetato:

No tratamento da acidose moderada, a administração de bicarbonato de sódio é comumente indicada por via oral em doses que fornecem 100-200 mmol/d. Na acidose metabólica aguda, infusões intravenosas de até 300 mmol de bicarbonato de sódio têm sido empregadas. No que diz respeito ao bicarbonato de sódio (precursor do acetato) é recomendado na literatura que a dose deve ser baseada na gravidade da acidose, nas determinações laboratoriais adequadas, bem como na idade do paciente, peso, e condição clínica. Especialmente durante a terapia prolongada com acetato de sódio, contínua avaliação clínica é necessária para acompanhar a evolução do eletrólito e a concentração de glicose no sangue e nos fluidos e eletrólitos e equilíbrio ácido-base. Para prevenir a acidose metabólica em doentes que receberam nutrição parenteral, acetato é dado numa dose de 20-40 mmol/l. **Istarhes®** contém 27 mmol/l de acetato. A dose máxima diária recomendada de **Istarhes®** é de 3500 mL/70 kg, o que corresponde a 94,5 mmol de acetato. Assim, nenhum regime terapêutico irá exceder a dose recomendada para a aplicação de acetato.

Dose máxima:

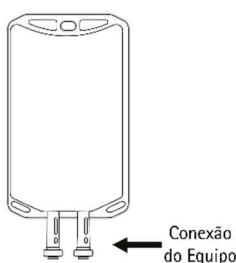
Recomenda-se até 50 mL de **Istarhes®** por kg de peso corporal (correspondente a 3,0 g hidroxietilamido, 6,5 mmol de sódio e 0,275 mmol de potássio por kg de peso corporal). Isto corresponde a 3.500 mL de **Istarhes®** em um paciente com 70 kg de peso.

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 límpida 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 expelido da bolsa através do ponto de infusão.

Soluflex (Trilaminado)



9. REAÇÕES ADVERSAS

Na avaliação dos efeitos colaterais deve-se tomar por base os seguintes dados de frequência:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	Muito comum
> 1/100 e ≤ 1/10 (> 1% e ≤ 10%)	Comum (frequente)
> 1/1.000 e ≤ 1/100 (> 0,1% e ≤ 1%)	Incomum (infrequente)

> 1/10.000 e ≤ 1/1.000 (> 0,01% e ≤ 0,1%)	Rara
≤ 1/10.000 (≤ 0,01%)	Muito rara

Os efeitos colaterais mais relatados se encontram em conexão direta com o efeito terapêutico da solução de amido e a dosagem administrada, por exemplo, diluição do sangue (hemodiluição) como resultado do alargamento do espaço intravenoso sem o temporário fornecimento de componentes de sangue. Também é possível a rarefação dos fatores de coagulação. As raras reações de hipersensibilidade não estão relacionadas com a dosagem.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): (relacionado à dose): As altas dosagens de hidroxietilamido produzem uma rarefação dos fatores de coagulação, e com isto podem influir na coagulação. O tempo de circulação e o PPT podem aumentar e a concentração do Complexo FVIII/v WF (fatores que integram a coagulação) pode ser reduzida após o fornecimento de dosagem mais alta.

Reação muito rara (≤ 1/10.000): Hematócrito deprimido e concentração de proteína reduzida no plasma sanguíneo como resultado do efeito de diluição.

Distúrbios gerais:

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): a infusão repetida de hidroxietilamido por vários dias, especialmente se altas quantias cumulativas alcançam o corpo, pode levar a grave comichão tratável. O comichão pode aparecer várias semanas após o fim da infusão do amido e permanecer por meses. A probabilidade destes efeitos colaterais para o **Istarhes®** não foi especificamente pesquisada.

Distúrbios do sistema imunológico:

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000): reações anafiláticas de diferentes intensidades.

Pesquisas:

Reação muito rara (≤ 1/10.000): a infusão de hidroxietilamido levou a elevada concentração de α-amilase na linfa. Este efeito é o resultado da formação de um complexo da amilase com hidroxietilamido com retardada emissão sobre os rins e outros órgãos (Eliminação renal e extra-renal). Este efeito não pode ser interpretado como evidência de distúrbio de função do pâncreas.

Reações anafiláticas:

Com o fornecimento de hidroxietilamido podem aparecer reações anafiláticas de diferentes intensidades. Todos os pacientes que recebem infusão de amido devem, por isto, ser observados com rigor, para se reconhecerem de imediato as possíveis reações anafiláticas. Nos casos de reações anafiláticas a infusão deve ser imediatamente suspensa para se tomar as medidas necessárias para o caso.

Informe ao seu médico ou farmacêutico se for notado algum efeito colateral que não esteja introduzido nesta informação de uso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Como todo repositor de volume, a superdose pode levar a uma sobrecarga aguda do sistema circulatório (ex. edema pulmonar). Em relação aos sinais e sintomas relacionados a uma superdose tem-se: hipervolemia e aumento da pressão venosa central e pulmonar, distúrbio de coagulação, hipernatremia e hiperclorémia. O aumento da quantia de sangue circulante (hipervolemia) é o maior risco em ligação com superdose aguda. Neste caso, o médico tem que suspender a infusão imediatamente e levar em consideração o fornecimento de medicamento diurético. A superdose pode causar hipernatremia (elevado teor de sódio no sangue). Neste caso, compensação hídrica e indução de diurese forçada em condições hipervolêmicas devem ser iniciadas.

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

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

Reg. MS nº: 1.0311.0135
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO ° 5554



Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halestar.com.br | www.halestar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
--	--	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	--	--	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	--	- Alteração do Responsável Técnico	VP/VPS	(60 + 6 + 0,40 + 0,134 + 0,20 + 3,70) MG/ML SOL INFUS IV CX 30 BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML
--	--	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	--	--	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	--	- Adequações no Texto da Bula - Alteração no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Alteração no item 9. REAÇÕES ADVERSAS - Alteração do Responsável Técnico - Alteração nos Dizeres Legais	VP/VPS	(60 + 6 + 0,40 + 0,134 + 0,20 + 3,70) MG/ML SOL INFUS IV CX 30 BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML
15/10/2018	0997004/18-5	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	15/10/2018	0997004/18-5	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	15/10/2018	Inclusão de informações nos itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, para atendimento de ofício nº 0933283189/2018, determinado pela Anvisa. Correções ortográficas.	VP/VPS	(60 + 6 + 0,40 + 0,134 + 0,20 + 3,70) MG/ML SOL INFUS IV CX 30 BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML
13/08/2018	0798444/18-8	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	13/08/2018	0798444/18-8	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	13/08/2018	Alteração dos Dizeres Legais e correções ortográficas.	VP/VPS	(60 + 6 + 0,40 + 0,134 + 0,20 + 3,70) mg/ml sol infus iv cx 30 bols pp trans sist fech x 500 ml
02/10/2015	0878143/15-5	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	02/10/2015	0878143/15-5	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	02/10/2015	Retificação do cabeçalho.	VP	Caixa com 30 bolsas PP transparente sistema fechado de 500 mL
25/08/2015	0757492/15-4	10454- ESPECÍFICO- Notificação de	25/08/2015	0757492/15-4	10454- ESPECÍFICO- Notificação de	25/08/2015	Retificação ao assunto peticionado.	VP	Caixa com 30 bolsas PP transparente sistema fechado de 500 mL

		Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12			
16/09/2014	0765985/14-7	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	16/09/2014	0765985/14-7	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	16/09/2014	Inclusão de Nova Apresentação comercial: (60 + 6 + 0,40 + 0,134 + 0,20 + 3,70) mg/ml sol inj iv cx 30 bols PP trans sist fech x 500 mL	VP/VPS Caixa com 30 bolsas PP transparente sistema fechado de 500 mL
16/09/2014	0765985/14-7	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	16/09/2014	0765985/14-7	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	16/09/2014	Correção ortográfica da palavra diidratado para di-hidratado, no item composição.	VPS ct com 01 bolsa trilaminada transparente de 500 mL
11/09/2014	0754085/14-0	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	11/09/2014	0754085/14-0	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	11/09/2014	Inclusão do item: Segurança e eficácia Inclusão no item 4: *Informações a respeito do uso por mulheres grávidas; Inclusão no item 5: *frase “Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento”. Inclusão no item 5: *frases com o número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem; Inclusão no item 7: *frases: “Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.” “Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.” Inclusão no item 8. *Inclusão do risco de uso por via de administração não recomendada.	VPS ct com 01 bolsa trilaminada transparente de 500 mL

							<p>Inclusão no item 10. da frase: “Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 60001, se você precisar de mais orientações”.</p>		
06/09/2013	0752955/13-4	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	---	---	---	---	Alteração dos itens: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Em atendimento a solicitação da Gerência da Farmacovigilância /ANVISA	VPS	ct com 01 bolsa trilaminada transparente de 500 mL