

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

PLASMIN[®]

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA INFUSÃO

60 mg/mL

Plasmin®

hidroxietilamido



APRESENTAÇÃO:

Solução para infusão de hidroxietilamido 60 mg/mL. Caixa contendo 30 bolsas plásticas de 500mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA SISTEMA FECHADO - SOLUFLEX® USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

hidroxietilamido (D.C.B.: 06930)..... 60mg (6%)

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

Osmolaridade.....312 mOsm/L

Conteúdo eletrolítico:

sódio (Na⁺) 154 mEq/L

cloreto (Cl⁻) 154 mEq/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de hipovolemia, choque, lesões, infecções quando a expansão do volume do plasma é desejada.

Por apresentar um volume efetivo de aproximadamente 100% e uma meia-vida volumétrica de 6 a 8 horas, o **Plasmin**® 450/0,7-6% é indicado em planos terapêuticos envolvendo hipovolemia de longa duração (6 a 8 horas).

O uso de **Plasmin**® na leucoferese demonstrou também ser seguro, e eficiente em melhorar o rendimento da coleta de granulócitos por meio de centrifugação.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Ogilvie e colaboradores (2010) e Allen e colaboradores (2014) relataram que o uso de HES 450/0,7 a 6% foi efetivado como fluido de reposição de volume em pacientes que sofreram trauma.

O HES 450/0,7 a 6% foi utilizado em pacientes com hipovolemia após cirurgia abdominal (GAR& BOCK, 1981) e cirurgia ortopédica (Gandhi ET AL, 2005), demonstrando ser eficaz e seguro para expansão do volume plasmático.

Shatney e colaboradores (1983) utilizaram o HES a 6% (*hetastarch*) em pacientes com trauma multissistêmico e choque hemorrágico e a solução foi considerada efetiva e segura na ressuscitação destes pacientes.

Brutocao e colaboradores (1996) utilizaram o *hetastarch* a 6% em crianças submetidas a uma cirurgia para tratamento de uma doença congênita do coração como fluido de expansão do volume plasmático, sendo que o mesmo foi considerado efetivo e seguro.

A utilização de HES (*hetastarch* a 6%) foi avaliada durante a cirurgia de bypass coronário por Canver & Nichols (2000) para reposição de volume plasmático, sendo considerada efetiva e segura, não alterando a necessidade de transfusão de sangue, plaquetas ou plasma, além de não aumentar o tempo de permanência no hospital em relação as outras utilizadas.

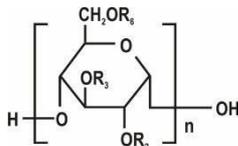
Segundo Taniuchi e colaboradores (2001) o HES 450/0,7 a 6% em salina pode ser empregado na separação de granulócitos de eritrócitos.

Conforme Solanke (1968) anormalidades no processo de coagulação podem ser observadas em alguns pacientes após a administração de doses mais altas de HES 450/0,7 a 6% em salina (doses acima de 20 mL/kg).

Portanto, baseando-se nos estudos realizados, pode ser comprovada a eficácia e segurança do HES 450/0,7 a 6% para reposição do volume sanguíneo e para coleta de granulócitos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O hidroxietilamido é um colóide sintético derivado de amido ceroso quase inteiramente composto de amilopectina. Os grupos hidroxietil-éter são introduzidos nas 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. O hidroxietilamido é caracterizado por sua substituição molar e também por seu peso molecular. A substituição molar é aproximadamente 0,75, isto significa que o hidroxietilamido tem uma média de aproximadamente 75 grupos hidroxietil para cada 100 unidades de glicose. O peso molecular, da média dos pesos, de 450.000 a 800.000 e com pelo menos 80% dos polímeros dentro da escala de 20.000 a 2.600.000. Os grupos hidroxietil são unidos primeiramente por ligações do éter no C-2 da unidade de glicose e em pouca extensão em C-3 e 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, que significa uma média de um ponto α -1,6 ramificando para cada 20 unidades do monômero de glicose. A fórmula estrutural é como segue:



O derivado da amilopectina em que R2 e R3 são 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.

O hidroxietilamido está relacionado à baixos índices de reações anafiláticas por ser formado por cadeias ramificadas e esféricas de moléculas de glicose, semelhante à estrutura do glicogênio.

Mecanismo de Ação:

O hidroxietilamido age como expansor plasmático e sua atuação está intimamente ligada à substituição de radicais hidroxila por radicais hidroxietílicos nas unidades de glicose, em especial no carbono 2. O número de glicoses que sofrem tal substituição de radicais define o grau de substituição de um amido hidroxietílico. No caso do **Plasmin**[®], em cada grupo de 10 glicoses da molécula de amido hidroxietílico ocorre a hidroxiaacetilação em 7 glicoses (grau de substituição 0,7).

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

O grau de expansão do volume do plasma e a melhoria no estado hemodinâmico intravenoso dependem das condições do paciente. As moléculas de hidroxietilamido abaixo de 50.000 são eliminadas rapidamente pela excreção renal. Uma única dose intravenosa de, aproximadamente, 500 mL (30 g) resulta na eliminação na urina de, aproximadamente, 33% da dose dentro de 24 horas. Este é um processo variável, mas resulta geralmente em uma concentração intravenosa do hidroxietilamido de menos de 10% da dose total injetada por duas semanas. Um estudo de excreção biliar de **Plasmin**[®] em 10 machos saudáveis apresentou menos de 1% das doses sobre um período de 14 dias. O grupo hidroxietil não se liga ao corpo, mas permanece intacto, e se une às unidades de glicose quando excretado. As quantidades significativas de glicose não são produzidas enquanto a hidroxietilação impede o metabolismo completo dos polímeros menores. A adição do hidroxietilamido ao sangue aumenta a taxa de sedimentação de eritrócitos. **Plasmin**[®] é usado para melhorar a eficiência da coleta de granulócitos por meio de centrifugação. Na randomização, em estudos controlados, comparativos de **Plasmin**[®] (n=92) e albumina (n=85) em pacientes cirúrgicos, nenhum paciente em um ou outro grupo do tratamento tiveram uma complicação do sangramento e nenhuma diferença significativa foi encontrada na quantidade de perda do sangue entre os grupos do tratamento.

O amido hidroxietílico infundido no organismo exerce a sua função de forma quase imediata e segue até a excreção sem atuar farmacologicamente, isto é, não tem ação medicamentosa.

O volume efetivo de infusão de um coloide é definido em proporção e duração pela:

- estrutura molecular
- peso molecular médio
- localização do peso molecular
- concentração na solução
- reação de eliminação
- dosagem.

Clinicamente o mais importante é a duração de infusão do coloide. A duração depende principalmente das características físico-químicas e do resultado do tempo de eliminação. A dissociação e a eliminação renal das moléculas de hidroxietilamido são principalmente influenciadas pela amilase sérica. O rompimento enzimático das moléculas maiores em fragmentos menores resulta em uma mudança da localização do peso molecular no sangue. Isto conduz para o aumento do volume sanguíneo.

Para uma solução de **Plasmin**[®] 10% é demonstrável o efeito da expansão do volume de 1,2-1,4.

Eficácia na microcirculação: a terapia de infusão com a solução de **Plasmin**[®] leva ao efeito de hemodiluição, melhor microcirculação e melhor hemodinâmica nos grandes vasos sanguíneos.

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.

Na seleção de diferentes soluções de **Plasmin**[®] para hemodiluição, a dinâmica da viscosidade própria é muito importante, porque a alta viscosidade da solução leva a um aumento da viscosidade do plasma. Por isso, as soluções são qualificadas por esta indicação.

A viscosidade própria da solução de **Plasmin**[®] depende de três parâmetros:

- média do peso molecular
- grau de substituição
- concentração

Eficácia na coagulação sanguínea: o volume coloidal de substituição pelo dextran influencia nos parâmetros de coagulação por causa do efeito da diluição.

Então o conhecimento sobre a eficácia de hidroxietilamido na coagulação sanguínea é muito importante para o uso clínico.

Eliminação:

São muitas as possíveis influências das características físico-químicas do **Plasmin**[®] referindo-se ao grau de substituição MS e DS ao padrão de substituição (C2:C6 -quociente) e às especificações dos pesos moleculares Mw e Mn e tão complexos quanto a reação de eliminação do hidroxietilamido no sangue humano.

A eliminação do coloide da localização intravenosa já inicia durante a infusão, por isso não existe eliminação clássica do tempo de meia-vida para o **Plasmin**[®].

Mishler distinguiu 2 períodos de eliminação. Durante a rápida diminuição da concentração sérica do **Plasmin**[®] ocorre principalmente eliminação das moléculas de hidroxietilamido com baixo peso molecular.

O segundo período, mais lento, é principalmente destinado à diminuição do hidroxietilamido pela amilase sérica em pequenas partes, para a entrada e redução das moléculas no RHS. Por esta razão, alguns minutos depois do início da infusão, pode ser notado que a distribuição do peso molecular está ficando menos densa.

Também se referindo à composição, podem ser vistas diferenças claras. As partes não substituídas das moléculas de glicose caem seguidas pela diminuição da parte do C6 e C3 substituindo restos de glicose. Este aumento proporcional dos restos de glicose hidroxietilados resulta em um alto valor MS e DS. Estas mudanças no grau de substituição e no padrão de substituição do resto de **Plasmin**[®] são provavelmente a razão para uma eliminação lenta do **Plasmin**[®] nas infusões repetidas. Além disso, a eliminação pode ser influenciada pela velocidade da infusão. Durante uma infusão lenta, em cima de um metabolismo já começado, o grau e o padrão de substituição aumentam. Isto é expresso em um multiperíodo de meia-vida.

Boa tolerância: Como o **Plasmin**[®] tem uma alta ligação molecular (com outras substituições do volume do coloide), pode resultar em alguns efeitos colaterais anafiláticos. Mas a referência para a incidência de tal ocorrência é muito diferente na literatura.

Novos estudos estão mostrando a boa tolerância do **Plasmin**[®]. Estes mostraram que o **Plasmin**[®] como substituição do volume do colóide tem a mais baixa taxa de efeitos colaterais. A diferença das preparações do dextran e da gelatina provavelmente depende do produto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao hidroxietilamido.

É contraindicado também nas seguintes condições clínicas:

- Distúrbios hemorrágicos graves.
- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Aos pacientes alérgicos ao amido.
- Alteração renal com oligúria ou anúria.
- Estados de hiper-hidratação.
- Doenças graves de coagulação ou sangramento.
- Pacientes nefropatas;
- Pacientes em risco aumentado de sangramento;
- Pacientes graves que não suportam sobrecarga de volume;
- Pacientes com maior risco de retenção hídrica.
- Pacientes com sepse;
- Coagulopatias severas;
- Pacientes desidratados;
- 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);
- Hiperclôremia (elevado teor de cloro no sangue);
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Pacientes transplantados;
- Pacientes com disfunção hepática;

São consideradas contraindicações relativas:

- O uso na fibrinogenia, onde o **Plasmin**[®] deve ser usado apenas em emergência que apresente risco de vida, até que se tenha sangue disponível para substituição.
- O uso em início da gravidez deve ser restringido a casos de extrema necessidade, seguindo critério adotado a quaisquer medicações neste período. Testes não revelam qualquer efeito embriotóxico ou teratogênico.
- O uso em crianças, uma vez que não existem dados com respeito a esta indicação.

CATEGORIA DE RISCO C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas/anafilatóides raramente foram relatadas com **Plasmin**[®]. Os pacientes que desenvolverem reações

anafiláticas/anafilatóides severas podem necessitar de cuidados de suporte continuado até que os sintomas desapareçam. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer mesmo depois que **Plasmin**[®] for interrompido.

Uso na Expansão do Volume Plasmático:

Plasmin[®] não foi avaliado adequadamente para estabelecer sua segurança em outras situações, à exceção do tratamento da hipovolemia na cirurgia. Grandes volumes de **Plasmin**[®] podem alterar o mecanismo de coagulação devido à hemodiluição e a ação inibitória direta no fator VIII. A administração de grandes volumes de **Plasmin**[®], maiores que 25% do volume de sangue no período de 24 horas pode causar hemodiluição significativa, refletindo em valores mais baixos do hematócrito e de proteína plasmática. A administração de hemácias, plaquetas ou de plasma congelado fresco, deve ser considerada na indicação clínica.

Plasmin[®] não é recomendado no uso com bomba de desvio cardíaco, quando o paciente estiver com desvio cardio-pulmonar, ou no período imediato depois que a bomba for desligada, devido ao risco de aumentar anormalidades na coagulação e de sangramento nos pacientes cuja condição de coagulação já está danificada. Entretanto, o risco do sangramento diminui dentro de horas.

O hematócrito pode ser diminuído e as proteínas do plasma diluídas excessivamente pela administração de volumes grandes de **Plasmin**[®]. A administração de hemácias, de plaquetas e do plasma congelado fresco deve ser considerada se a diluição excessiva ocorrer.

Uso por períodos prolongados: **Plasmin**[®] não foi avaliado adequadamente para estabelecer sua segurança em outras situações nas quais a leucoferese requer o uso frequente de soluções coloidais por períodos prolongados. Em alguns casos, o hidroxietilamido foi associado com as anormalidades da coagulação em conjunto com a adquirida pela síndrome reversível de Willebrand's e/ou pela deficiência do fator VIII quando usado por um longo período de dias. A terapia da recolocação deve ser considerada se uma deficiência severa do fator VIII for identificada. Se tornar-se uma coagulopatia, pode levar diversos dias para resolver. Determinadas circunstâncias podem afetar o uso seguro de **Plasmin**[®] em uma base crônica. Por exemplo, nos pacientes com hemorragia subaracnóidea, onde **Plasmin**[®] é usado repetidamente por um longo período de dias para a prevenção do vaso-espasmo cerebral, o sangramento clínico significativo pode ocorrer. O sangramento intracranial, tendo por resultado a morte, foi relatado.

Uso em Leucoferese: Declínios ligeiros em contagens de plaquetas e os níveis de hemoglobina foram observados nos doadores que se submetem a procedimentos repetidos de leucoferese, usando **Plasmin**[®] devido aos efeitos de expansão do volume do hidroxietilamido e à coleta de plaquetas e dos eritrócitos. Os níveis de hemoglobina retornam geralmente ao normal dentro de 24 horas. A hemodiluição por **Plasmin**[®] pode também resultar em 24 horas de declínios da proteína total, da albumina, do cálcio e dos níveis de fibrinogênio. Nenhuma destas diminuições possui um grau reconhecido, para ser significativo o risco clínico aos doadores saudáveis.

Se a administração for por pressão de infusão, todo o ar deve ser retirado ou expelido do saco através do ponto de medicação antes da infusão.

Deve-se ter cuidado ao administrar **Plasmin**[®] aos pacientes alérgicos ao amido, porque tais pacientes podem também ser alérgicos ao hidroxietilamido.

Se o efeito de hipersensibilidade ocorrer, a administração da droga deve ser diminuída.

Ao usar **Plasmin**[®] para a expansão do volume do plasma, cuidados devem ser tomados para evitar a hemodiluição excessiva e a sobrecarga circulatória, especialmente naqueles pacientes que correm o risco de desenvolver a falha congestiva do coração e edema pulmonar. **Plasmin**[®] é excretado primeiramente através dos rins, assim deve-se ter cuidado com pacientes que danificaram a função renal. Embora o risco da sobrecarga circulatória seja pela maior parte dependente das circunstâncias clínicas, o uso de doses mais altas, de 20 mL/kg/24h aumentará o risco significativamente. O risco do aumento de anormalidades de coagulação e de sangramento é associado também com as doses mais elevadas. Os sinais vitais e a hemoglobina dos pacientes, o hematócrito, a contagem de plaquetas, o tempo da protrombina e o tempo parcial da tromboplastina devem ser monitorados. **Plasmin**[®] deve ser usado com cuidado nos pacientes que foram tratados com outras drogas anticoagulantes que influenciam negativamente o sistema de coagulação. A avaliação clínica regular e frequente e as contagens de sangue completas (CSC) são necessárias para a monitoração apropriada do uso de **Plasmin**[®] durante a leucoferese. Se a frequência da leucoferese exceder o que é estabelecido nos guias, para a doação do sangue completo, você pode considerar o seguinte teste adicional: contagens totais de leucócitos e de plaquetas, contagem diferencial de leucócitos, hemoglobina e hematócrito, tempo de protrombina (PT) e tempo parcial da tromboplastina (PTT). Os níveis indiretos da bilirrubina de 8.3 mg/L (mg/L normal 0.0 - 7.0) foram relatados em 2 casos de 20 casos normais que receberam a infusão múltipla de **Plasmin**[®] (hidroxietilamido a 6% em solução de cloreto de sódio 0.9% para infusão). A bilirrubina total estava dentro dos limites normais em todas às vezes; a bilirrubina indireta retornou ao normal após 96 horas do término da infusão. O significado, se existir, destas elevações não foram descobertas; entretanto, o cuidado deve ser observado antes de administrar **Plasmin**[®] aos pacientes com um histórico de doença hepática. Os níveis elevados de amilase sérica podem ser observados após administração de **Plasmin**[®], embora nenhuma associação com pancreatite seja demonstrada. Os níveis de amilase sérica não podem ser usados para avaliar a pancreatite de 3 a 5 dias após a administração de **Plasmin**[®]. Os níveis elevados de amilase sérica persistem por um período de tempo mais longo nos pacientes com debilidade renal. O hidroxietilamido não mostrou aumento da lipase sérica. Um relatório sugere que na presença de danos dos glomérulos renais, as moléculas maiores de **Plasmin**[®] podem escapar na urina e elevar a densidade específica. A elevação da densidade específica pode obscurecer o diagnóstico da falha renal. **Plasmin**[®] não é eliminado pela hemodiálise. A utilidade de outras técnicas extracorpóreas de eliminação não foi avaliada.

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

CATEGORIA DE RISCO C.

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

Pacientes Idosos: o **Plasmin**[®] 450/0,7-6% não apresenta contraindicações ou efeitos colaterais quando usado por pacientes com mais de 65 anos de idade, desde que atendidas as indicações e posologia descritas na bula.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São desconhecidas interações entre o **Plasmin**[®] 450/ 0,7- 6% e outros medicamentos até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto **Plasmin**[®] ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se empilhar no máximo 05 caixas

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, pois este medicamento é de caráter estéril, não podendo 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 detectar partículas ou algum tipo de precipitado. Este medicamento é um líquido, límpido, incolor e inodoro. Isento de partículas estranhas.

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.

A dose do **Plasmin**[®] para o uso agudo na expansão do volume do plasma é administrada somente por infusão intravenosa. A dose e as taxas totais de infusão dependem da quantidade de sangue ou plasma perdido e da hemoconcentração resultante.

Adultos: A quantidade administrada geralmente é de 500 a 1000 mL. Doses superiores a 1500 mL por dia para paciente típico de 70 kg (aproximadamente 20 mL por quilograma de peso corpóreo) não são requeridos geralmente, embora doses mais elevadas sejam relatadas em pós-operatório e pacientes de trauma, onde ocorre a perda severa de sangue (Ver item 5. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**).

Em choque hemorrágico:

20 mL/kg PC/horas: 0,33mL/kg PC/minuto
: 1500mL /75kg PC/hora
: 25mL/75kg PC/minuto

Pacientes Pediátricos: As experimentações clínicas controladas para estabelecer a segurança e a eficácia de **Plasmin**[®] em pacientes pediátricos não foram conduzidas.

Dose em Leucoferese: 250 a 700 mL de **Plasmin**[®] (hidroxietilamido a 6% em solução de cloreto de sódio 0.9% para infusão), no qual o anticoagulante citrato foi adicionado, é administrado tipicamente pela adição asséptica à linha de entrada do instrumento de

centrifugação numa relação de 1:8 a 1:13 ao sangue venoso. O **Plasmin**[®] e o citrato devem ser misturados completamente, para assegurar a eficácia anticoagulante no sangue, para ter um ótimo fluxo na máquina de leucoferese. Quando armazenado em temperatura ambiente, a mistura de **Plasmin**[®] de 500 - 560 mL com concentração até 2.5% de citrato são compatíveis por 24 horas. A segurança e a compatibilidade dos aditivos à exceção do citrato não foram estabelecidas. Duração do tratamento a critério médico.

Recomendações Gerais:

Quanto à duração do tratamento, não existem objeções em se repetir a administração sob o ponto de vista farmacológico ou clínico. A duração e extensão do tratamento são determinadas pela extensão e duração da hipovolemia.

Em vista da possibilidade de ocorrerem reações anafilatóides, os primeiros 10 a 20 mL de hidroxietilamido, devem ser infundidos lentamente enquanto o paciente é cuidadosamente monitorado. Deve-se levar em consideração, para tal atitude, que o risco da sobrecarga circulatória é grande, em decorrência de infusão rápida e alta dosagem.

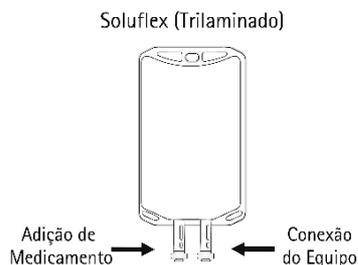
Não usar o recipiente plástico em série, na conexão.

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. Esta solução é projetada para a administração intravenosa usando o equipamento estéril. 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.

Na administração por pressão de infusão, todo o ar deve ser retirado ou expelido da bolsa através do ponto de infusão.

A segurança e a compatibilidade de outros aditivos não foram estabelecidas.



9. REAÇÕES ADVERSAS

- Hipersensibilidade (Ver item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Foram relatadas reações adversas com hidroxietilamido, incluindo:

- Hipotensão severa, edema pulmonar não cardíaco, edema laringeal, broncoespasmo, angioedema, dificuldade respiratória, taquipneia, febre, dor no peito, bradicardia, taquicardia, deficiência respiratória, frio, urticária, prurido, edema facial e periorbital, tosse, espirro, eritema multiforme e rash.

- Cardiovascular

Sobrecarga circulatória, falha congestiva do coração e edema pulmonar (Ver item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Hematológicos

Sangramento intracraniano, sangramento e/ou anemia devido à hemodiluição (Ver item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) e/ou deficiência do fator VIII, síndrome de Von Willebrand's, e coagulopatia adquirida, incluindo raros casos disseminados de coagulopatia intravenosa e de hemólise.

- Metabolismo

Acidose metabólica.

- Outros: vômito, edema periférico das extremidades baixas, ampliação da glândula submaxilar e da parótida, suaves sintomas de gripe, dores de cabeça e dores musculares. O prurido associado ao hidroxietilamido foi relatado em alguns pacientes com depósitos de hidroxietilamido nos nervos periféricos.

O **Plasmin**[®] não é imunogênico, o que faz com que o choque por reações anafilatóides ou alérgicas seja extremamente raro.

Quando usado em altas doses, o **Plasmin**[®] pode afetar o mecanismo da coagulação, sem causar hemorragia clínica.

O médico, neste caso, deve estar atento à possibilidade de prolongamento do tempo de sangramento. Deve também dar importância à queda do hematócrito e à diluição das proteínas plasmáticas.

Como consequência do uso de **Plasmin**[®], 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 medidas de emergência devem ser tomadas:

- Sintomas subjetivos (dores, náuseas, etc.): descontinuar a infusão.

- Erupções cutâneas: administração de anti-histamínicos (antagonista H1 e H2).

- Aumento da frequência cardíaca e queda da pressão sistólica abaixo de 90 mmHg: administração de corticosteroides intravenosos (100 mg de prednisolona).

- Sintomas respiratórios e choque: administração de altas doses de corticosteroides (1g de prednisolona), oxigênio, adrenalina 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 hidroxietilamido e administração insuficiente paralela de líquidos.

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 hiperclôremia. Os valores acima dos limites normais: dispneia 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 saluréticos, 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.

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

Reg. MS nº: 1.0311.0080

Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza

CRF-GO nº 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@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br

Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500

Indústria Brasileira



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/05/2020.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PROFISSIONAL DE 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 – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	- Alteração do Responsável Técnico - Inclusão da frase de empilhamento máximo	VP/VPS	60 MG/ML SOL INFUS CX 30 BOLS PLAS PP TRANS X 500 ML
27/04/2020	1301303/20-3	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	27/04/2020	1301303/20-3	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	27/04/2020	- Adequação na Escrita da Apresentação - Adequação 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 MG/ML SOL INFUS CX 30 BOLS PLAS PP TRANS X 500 ML
15/10/2018	0997129/18-7	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	15/10/2018	0997129/18-7	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	15/10/2018	Inclusão de informações para atendimento de ofício nº 0933311188/2018, determinado pela Anvisa. Correções ortográficas.	VP/VPS	60 MG/ML SOL INFUS CX 30 BOLS PLAS PP TRANS X 500 ML
21/06/2018	0497919/18-2	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	21/06/2018	0497919/18-2	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	21/06/2018	Atualização dos dizeres legais.	VP/VPS	60 mg/ml sol infus cx 30 bols plas PP trans x 500 ml
06/10/2017	2085966/17-0	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	06/10/2017	2085966/17-0	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	06/10/2017	Correção ortográfica.	VPS	60 mg/ml sol inj cx 30 bols plas PP trans x 500 ml
01/07/2016	2013377/16-4	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	01/07/2016	2013377/16-4	10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	01/07/2016	Para retificação da Bula PA e PS correta.	VP	60 mg/ml sol inj cx 30 bols plas PP trans x 500 ml

28/09/2015	0860152/15-6	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	28/09/2015	0860152/15-6	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	28/09/2015	Retificação das Apresentações Comerciais	VP	60 mg/ml sol inj cx 30 bols plas PP trans x 500 ml
25/08/2015	0757522/15-0	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	25/08/2015	0757522/15-0	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	25/08/2015	Retificação ao assunto peticionado	VPS	60 mg/ml sol inj cx 12 bols plas trans x 500 ml 60 mg/ml sol inj cx 30 bols plas PP trans 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	---	Inclusão de Nova Apresentação comercial: Solução injetável 60 mg/ml sol inj cx 30 bols plas PP trans x 500 ml	VPS	60 mg/ml sol inj cx 12 bols plas trans x 500 ml 60 mg/ml sol inj cx 30 bols plas PP trans x 500 ml
19/03/2015	0244070/15-9	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	19/03/2015	0244070/15-9	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	19/03/2015	Alteração de texto de bula conforme a RDC 47/09 e alteração da apresentação comercializada.	VPS	60 mg/ml sol inj cx 12 bols plas trans x 500 ml
06/09/2013	0752953/13-8	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	06/09/2013	0752953/13-8	10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	06/09/2013	Alteração de texto de bula conforme a RDC 60/12.	VPS	60 mg/ml sol inj cx 12 bols plas trans x 500 ml
11/04/2013	0273960/13-7	10471- ESPECÍFICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12.	11/04/2013	0273960/13-7	10471- ESPECÍFICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12.	11/04/2013	Adequação a RDC 60/12.	VPS	60 mg/ml sol inj cx 12 bols plas trans x 500 ml
09/07/2010	582352/10-8	10273ESPECÍFICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui bula padrão) - Adequação a RDC 47/09.	---	----	----	---	Alteração inicial a todos os itens da RDC 47/09.	VPS	60 mg/ml sol inj cx 12 bols plas trans x 500 ml