

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PENTASPAN*

**(pentastarch à 10% dans une solution injectable
de chlorure de sodium 0,9 %)**

Injectable

Expandeur du volume plasmatique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
le 19 novembre 2001

* Usager autorisé de la marque déposée
Bristol-Myers Squibb Canada

Date de révision :
le 22 août 2013

No. de contrôle: 166295

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PENTASPAN (pentastarch à 10 % dans une solution injectable de chlorure de sodium 0,9 %) Injectable

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Expandeur du volume plasmatique

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les propriétés colloïdales du pentastarch le rendent utilisable comme expandeur du volume plasmatique. La perfusion intraveineuse de PENTASPAN (pentastarch) entraîne une expansion volémique supérieure au volume perfusé. Cette expansion se maintient pendant environ 18 à 24 heures et devrait améliorer les paramètres hémodynamiques pendant 12 à 18 heures.

Les molécules de pentastarch de poids moléculaire inférieur à 50 000 sont rapidement éliminées par voie rénale. Une dose unique de PENTASPAN d'environ 500 ml sera éliminée dans l'urine à environ 70 % dans les 24 heures qui suivent l'administration et à environ 80 % en une semaine. Le pourcentage restant de la dose administrée est présumé être éliminé plus lentement. Bien que ce processus soit variable, la concentration intravasculaire de pentastarch qui en résulte généralement sera inférieure à celle du niveau de détection une semaine après l'administration. Le groupe hydroxyéthyl retrouvé dans l'urine n'est pas clivé, mais demeure intact et lié aux unités de glucose.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PENTASPAN (pentastarch) est indiqué comme solution d'appoint lorsqu'une expansion du volume plasmatique est souhaitable dans le traitement des chocs provoqués par l'hémorragie, la chirurgie, la septicémie, au cours de brûlures et d'autres traumatismes. Cependant, ce produit n'est pas un substitut des globules rouges ou des facteurs de coagulation du plasma.

CONTRE-INDICATIONS

PENTASPAN (pentastarch) est contre-indiqué chez les patients présentant une septicémie.

PENTASPAN est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie hépatique grave.

Les contre-indications du PENTASPAN sont l'hypersensibilité connue au pentastarch, les troubles de la coagulation et l'insuffisance cardiaque congestive où la surcharge volémique peut présenter des risques potentiels. PENTASPAN ne devrait pas être utilisé chez les patients insuffisants rénaux qui présentent une oligurie ou une anurie qui n'est pas liée à l'hypovolémie.

MISES EN GARDE

Mises en garde et Précautions importantes

Chez les patients présentant une hypovolémie qui exigent des soins intensifs ou très urgents, il faut procéder à une évaluation minutieuse du risque de lésions rénales ou d'insuffisance hépatique avant d'instaurer un traitement par PENTASPAN. En présence d'un tel risque, il faut envisager l'administration de solutions cristalloïdes de préférence à PENTASPAN

Générale

L'administration de grandes quantités de PENTASPAN (pentastarch) diminue la concentration en hémoglobine et dilue les protéines plasmatiques de manière excessive. La posologie devrait être maintenue en deçà du volume maximal de 2 000 ml par 24 heures (voir posologie et mode d'emploi).

Comme pour d'autres expanseurs du volume plasmatique, l'administration de grandes quantités de PENTASPAN modifie les mécanismes de coagulation en ce sens que des augmentations des temps de prothrombine, de thromboplastine partielle et de coagulation ne sont produites. Le médecin devrait également considérer la possibilité d'une augmentation momentanée du temps de saignement.

On a observé des réactions d'hypersensibilité (sibilance respiratoire, urticaire et hypotension). Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été signalées avec PENTASPAN, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie. Si des réactions d'hypersensibilité se produisent, il faut cesser d'administrer le médicament et entreprendre, s'il y a lieu, le traitement approprié.

Systeme immunitaire

Des réactions anaphylactoïdes (symptômes pseudogrippaux légers, bradycardie, tachycardie, bronchospasme, œdème pulmonaire non cardiaque) ont été signalées lors de l'administration de solutions contenant de l'hydroxyéthylamidon.

Grossesse

PENTASPAN a entraîné la mort des embryons au cours d'études effectuées sur des lapins de Nouvelle-Zélande et des souris suisses ayant reçu des doses cinq fois supérieures à la dose chez l'homme. Aucune étude clinique spécifique et bien contrôlée du pentastarch n'a été effectuée chez la femme enceinte. Par conséquent, PENTASPAN ne devrait pas être administré au cours de la grossesse à moins que les avantages potentiels justifient les risques pour le fœtus.

Allaitement

Le passage du pentastarch dans le lait maternel n'est pas connu. Par contre, comme de nombreux médicaments se retrouvent dans le lait maternel, l'administration de PENTASPAN lors de

l'allaitement doit être faite avec prudence.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de PENTASPAN chez les enfants n'ont pas été établies.

PRÉCAUTIONS

PENTASPAN (pentastarch), comme tous les expanseurs du volume plasmatique, n'est pas un substitut des globules rouges ou des facteurs de coagulation du plasma.

Il ne faut pas oublier que les risques de surcharge cardiovasculaire sont possibles.

La prudence est de mise lorsque les risques d'œdème pulmonaire et/ou d'insuffisance cardiaque congestive sont augmentés. Une attention particulière devrait être portée aux insuffisants rénaux en raison de l'élimination rénale du pentastarch.

Chez 16 volontaires sains ayant reçu des doses de 500 à 2 000 ml de PENTASPAN (deux perfusions de 1 000 ml effectuées à des jours différents), la composition chimique du sérum est demeurée pratiquement inchangée entre le début du traitement et le septième jour qui a suivi l'administration du médicament, mis à part les effets de dilution. Il n'y a eu aucune valeur anormale significative sur le plan clinique à l'exception d'un taux de créatinine-phosphokinase résultant d'un épisode de phlébospasme. Cependant, des concentrations de bilirubine indirecte de 8,3 mg/l (normale : 0-7 mg/l) ont été signalées chez deux sujets sains sur 20 ayant reçu plusieurs perfusions d'un produit d'hétastarch à 6 %. La bilirubine totale est demeurée dans les limites normales en tout temps; la bilirubine indirecte est revenue à la normale dans les 96 heures qui ont suivi la dernière perfusion. La signification de ces élévations n'est pas connue. Il faut toutefois faire preuve de prudence lorsqu'on administre PENTASPAN à des patients ayant des antécédents de maladie hépatique.

La prudence s'impose également lorsqu'on administre PENTASPAN à des patients allergiques au maïs, car ces patients peuvent aussi être allergiques à PENTASPAN.

À la suite de l'administration de PENTASPAN, on a pu observer une élévation temporaire de la concentration en amylase sérique, bien qu'aucune association avec une pancréatite n'ait été prouvée. Il n'a pas été démontré qu'un produit injectable d'hétastarch à 6 % pouvait augmenter la lipase sérique. Des effets similaires peuvent être obtenus avec PENTASPAN.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Des troubles de la coagulation ou des hémorragies ont été signalés à la suite de l'utilisation de PENTASPAN (pentastarch) comme expanseur du volume plasmatique. Céphalées, diarrhée, nausées, faiblesse, prise de poids temporaire, insomnie, fatigue, fièvre, œdème, paresthésies, acné, malaise, tremblements, étourdissements, douleurs dans la poitrine, frissons, congestion nasale, anxiété et augmentation du rythme cardiaque ont également été rapportés au cours d'études cliniques avec le PENTASPAN.

Il est difficile de dire si ces réactions indésirables sont imputables au médicament, aux procédures médicales, à une médication prise en concomitance ou à une combinaison de ces facteurs.

On a observé des réactions d'hypersensibilité (sibilance respiratoire, urticaire et hypotension). Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été signalées avec PENTASPAN. (voir la section MISES EN GARDE)

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Le traitement des surdosages de PENTASPAN (pentastarch) sera essentiellement symptomatique et de soutien.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

PENTASPAN (pentastarch) doit être perfusé par voie intraveineuse seulement. La posologie et la vitesse de perfusion dépendent de l'intensité de la perte de sang ou de plasma. La posologie usuelle chez l'adulte est comprise entre 500 et 2 000 ml. La quantité totale administrée par jour ne dépasse pas usuellement 2 000 ml ou approximativement 28 ml par kg de poids corporel pour un patient moyen pesant 70 kg. Au cours d'un choc hémorragique aigu, il sera possible d'administrer des taux approchant 20 ml par kg par heure. Une utilisation d'une durée supérieure à 72 heures n'a pas été étudiée.

La vérification de l'absence de particules et de décoloration dans les médicaments administrés par voie parentérale, devrait toujours être effectuée au préalable si la solution et l'emballage le permettent.

La solution doit être administrée par voie intraveineuse à l'aide d'un matériel stérile. Il est recommandé de remplacer le dispositif de perfusion au moins une fois toutes les 24 heures.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance

Nom propre : Pentastarch (USAN)

Nom chimique : Hydroxyéthylamidon ayant un faible poids moléculaire et un faible degré de substitution

Structure :

Dérivé de la molécule d'amylopectine dans laquelle R₂, R₃ et R₆ sont remplacés par des hydrogènes (H) ou des groupements hydroxyéthyl (CH₂CH₂OH), où R₆ est un point de ramification du polymère de l'amidon relié à des unités supplémentaires α-D-glucopyranosyl par une liaison 1-6.

Poids moléculaire moyen : 200 000-300 000

Le pentastarch est un colloïde artificiel dérivé d'un amidon cireux composé presque entièrement d'amylopectine. Des groupes hydroxyéthyl éther sont introduits dans les molécules de glucose de l'amidon et le composé résultant est hydrolysé pour donner naissance à un produit de poids moléculaire convenable pour son utilisation comme expanseur de volume plasmatique. Le pentastarch est caractérisé par son degré de substitution et son poids moléculaire.

Le degré de substitution est compris entre 0,40 et 0,50, signifiant que la molécule de pentastarch comporte environ 45 groupes hydroxyéthyl pour chaque centaine d'unités de glucose. Le poids moléculaire moyen du pentastarch est de 200 000 à 300 000. Les groupes hydroxyéthyl sont rattachés par une liaison éther principalement au niveau de C-2 de l'unité du glucose et de manière moindre au niveau de C-3 et de C-6. La structure du polymère est proche de celle du glycogène et les unités de glucose polymérisées sont reliées par des liaisons 1-4 avec parfois des liaisons de ramification 1-6. Le degré de ramification est d'environ 1 pour 20, ce qui signifie qu'il existe une ramification 1-6 pour chaque 20 unités de polymère de glucose.

Composition

PENTASPAN est livré stérile et apyrogène dans des sacs à perfusion intraveineuse en plastique de 250 et 500 ml. La composition de chaque 100 ml de PENTASPAN est la suivante:

Pentastarch	10,0 g
Chlorure de sodium USP	0,9 g
Eau sterile pour injection USP	qs
pH ajusté par l'hydroxyde de sodium	

Concentration approximative d'électrolytes (mEq/litre) : sodium 154, chlorure 154
pH : environ 5,0 ; Osmolalité calculée : environ 326 mOsm/Kg

Stabilité et conservation

PENTASPAN est livré stérile et apyrogène dans des sacs à perfusion intraveineuse en plastique de 250 et 500 ml. Il faut minimiser l'exposition des produits pharmaceutiques à la chaleur. Éviter la chaleur excessive. Protéger du gel. Il est recommandé de conserver le produit à la température ambiante (15 à 25 °C).

PENTASPAN se présente sous la forme d'une solution transparente, dont la couleur varie de jaune pâle à ambre. Si le produit est soumis à des conditions de conservation autres que celles recommandées, cela peut conduire à l'apparition d'une solution trouble brun foncé ou à la formation d'un précipité cristallin. Ne pas utiliser la solution en cas d'apparition de l'un de ces phénomènes.

Instructions particulières

Attention : Avant d'administrer au patient, passer en revue les directives suivantes :

Vérification visuelle

1. Ne pas enlever le contenant de perfusion en plastique de son emballage jusqu'à l'usage.
2. Avant d'ouvrir l'emballage, identifier la solution (PENTASPAN), le numéro de lot et la date d'expiration.
3. Vérifier que la solution est transparente.
4. Examiner le contenant pour déceler toute anomalie. En cas d'anomalie, l'ensemble ne devrait pas être utilisé.

Retrait de surenveloppe

Pour séparer les deux bords, soulevez la portion pelable située dans le coin inférieur droit (en plaçant l'étiquette vers le haut et l'orifice vers le bas). Vous pouvez également déchirer la surenveloppe au niveau de n'importe quelle encoche située à l'une ou à l'autre extrémité de l'unité. Une fois l'emballage enlevé, vérifier que le contenant ne fuit pas en appuyant fortement sur celui-ci. En cas de fuite, jeter l'ensemble car la stérilité peut être altérée.

Préparation avant administration (utiliser des techniques aseptiques)

1. Fermer la pince de contrôle du flux du dispositif d'administration.
2. Dévisser le bouchon de son embouchure désignée par «Infusion Set Port» (Embouchure de la perfusion).
3. Introduire l'aiguille du dispositif de perfusion dans l'embouchure avec un mouvement de rotation jusqu'à ce que l'unité soit fermement scellée.
4. Suspendre le contenant ou support.
5. Suivre les procédures recommandées par le fabricant pour le dispositif d'administration.
6. Dès l'apparition de signes d'effets indésirables, interrompre l'administration du produit et prévenir le médecin.

FORMES ET PRÉSENTATION

Disponibilité

PENTASPAN (pentastarch) est livré stérile et apyrogène dans des contenants à perfusion intraveineuse en plastique de 250 et 500 ml.

PHARMACOLOGIE

Un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques ont été évalués au cours d'une étude clinique dans laquelle le pentastarch a été utilisé comme agent de sédimentation des érythrocytes lors d'une leucaphérèse. Au cours de la procédure de leucaphérèse, 500 ml de pentastarch (10 % dans 0,9 % de NaCl) ont été ajoutés au tube d'alimentation du séparateur de cellules dans une proportion de 1 pour 13 avec le sang total. La demi-vie d'élimination, aire sous la courbe (ASC) et la clairance rénale ont été mesurées à des moments précis avant, pendant et après le traitement. On a noté les résultats suivants : élimination d'environ 70 % de la dose dans les 24 heures et d'environ 80 % dans la semaine suivant l'administration. La demi-vie mesurée sur une période de sept jours était de $1,9 \pm 0,5$ jours. Cette élimination rapide de pentastarch diminue le potentiel d'accumulation s'il y a répétition des doses.

Au cours d'une seconde étude pharmacocinétique, le pentastarch (10 % dans 0,9 % de NaCl) a été administré en une perfusion intraveineuse unique de 500 ml en 30 minutes. Le volume plasmatique a été mesuré directement par la technique à l'albumine de sérum humain marqué à I^{125} et indirectement à partir des concentrations en protéines et en albumine et des déterminations de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Des évaluations ont été effectuées avant le traitement et à des intervalles de temps déterminés pendant 24 heures après la perfusion de pentastarch. Des échantillons de plasma et d'urine ont été prélevés avant le traitement et pendant 24 heures après la perfusion. Le pentastarch a été évalué en déterminant les hydrates de carbone totaux dans le plasma et dans les urines.

Les mesures effectuées par la méthode à l'albumine marquée à I^{125} ont montré statistiquement une augmentation significative du volume plasmatique supérieure au volume de base, dans l'heure suivant la perfusion de pentastarch, et qui s'est maintenue pendant six heures. Les mesures effectuées par la méthode protéine/albumine ont montré une augmentation significative du volume plasmatique supérieure au volume de base immédiatement après la perfusion et qui s'est maintenue pendant la durée totale du suivi (24 heures). Des résultats semblables ont été facilement montrés lors de la détermination du volume plasmatique par la méthode hématocrite/hémoglobine. Une élévation du volume plasmatique au-dessus des niveaux de base s'est maintenue pendant une durée de neuf heures suivant l'administration. Après l'administration de pentastarch, on a pu également observer une diminution immédiate et continue de la concentration du plasma. L'excrétion cumulée de pentastarch reflète le fait que 72 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine 24 heures après l'administration.

TOXICOLOGIE

En plus des études de toxicologie qui suivent, des effets mutagènes dus à l'administration de pentastarch n'ont pas été relevés lors des essais à la Salmonelle (Ames) ou au micronucleus de souris.

Espèces	Voie	Test	Nombre et Sexe	Dose	Durée de la dose	Paramètres évalués	Observations significatives et conclusions
TOXICITÉ AIGUË							
Souris	I.V.	Pentastarch	10F, 10M 10F, 10M 10F, 10M 10F, 10M 10M	14,4 g/kg 17,3 g/kg 20,8 g/kg 25,0 g/kg 12,0 g/kg	Dose unique	Observation clinique et mortalité pendant deux semaines suivant l'administration.	DL ₅₀ (femelle) = 19,8 g/kg DL ₅₀ (mâle) = 18,1 g/kg
TOXICITÉ SUBAIGUË							
Lapin	I.V.	Contrôle salin	5F, 5M 5F, 5M 1F, 1M	15 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour 80 mL/kg/jour	5 jours/ semaine pendant 4 semaines	Observation clinique, poids corporel, mortalité, hématologie, biochimie du sérum, analyse urinaire, tests fonctionnels, concentration en hydrates de carbone. Examens macroscopiques et microscopiques des organes, poids des organes. Détermination des lipides totaux, phospholipides, triglycérides, cholestérol et polysaccharides du foie.	Le pentastarch entraîne une légère diminution du fibrinogène plasmatique et augmente les concentrations sériques de glucose et d'amylase. Ces augmentations sont dues au métabolisme du pentastarch. Microscopiquement, la présence de macrophages contenant de nombreuses vacuoles a pu être observée dans plusieurs tissus, particulièrement dans ceux du système réticulo-endothélial. Une administration semblable de 80 ml/kg s'est montrée létale chez tous les lapins au cours de la première semaine de traitement.
		Pentastarch 10%	5F, 5M 5F, 5M 1F, 1M	15 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour 80 mL/kg/jour			
		Hétastarch 6%	5F, 5M 5F, 5M 1F, 1M	15 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour 80 mL/kg/jour			
		Dextran 40	5F, 5M 5F, 5M 1F, 1M	15 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour 80 mL/kg/jour			
		Rhéomacrodex	5F, 5M 5F, 5M 1F, 1M	15 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour 80 mL/kg/jour			

Espèces	Voie	Test	Nombre et Sexe	Dose	Durée de la dose	Paramètres évalués	Observations significatives et conclusions
TOXICITÉ SUBAIGUË (suite)							
Chien	I.V.	Contrôle salin Pentastarch 10 % Rhéomacrodex	2F, 2M 2F, 2M 2F, 2M	40 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour	6 jours/ semaine pendant 3 semaines	Observation clinique, prise d'alimentation, poids corporel, hématologie, biochimie du sérum, analyse urinaire, tests fonctionnels, examens macroscopiques et microscopiques des organes	Le pentastarch n'a entraîné que plusieurs cas de vomissements et de diarrhée et une légère augmentation du poids relatif des reins. Microscopiquement, on a pu observer des petits îlots de dégénération de graisses disséminés dans le foie et une vacuolisation légère de quelques cellules rénales chez deux femelles. De plus, une des femelles a présenté des signes de mastopathie fibrohyperplasique.
Chien	I.V.	Contrôle salin Pentastarch 10 % Dextran 40	3F, 3M 6F, 6M 3F, 3M	45 mL/kg/jour 45 mL/kg/jour 45 mL/kg/jour	5 jours consécutifs suivis de deux jours sans administration. Cycle répété 4 fois pour une durée totale de 28 jours.	Observation clinique, signes vitaux, biochimie du sang, amylase sérique, hématologie, coagulation, polysaccharides sériques, albumine plasmatique, hémoglobine, hématocrite, pression oncotique et volume plasmatique. Pour déterminer le volume plasmatique, on a utilisé de l'albumine de sérum humain marquée à l'iode 131. Autopsie.	La prise et la mise en réserve de pentastarch par le foie se sont montrées réversibles et aucune modification pathologique permanente n'a été causée par l'administration de pentastarch.
Souris	I.V.	Contrôle salin Pentastarch 10 % Dextran 40	5F, 5M 5F, 5M 5F, 5M	50 mL/kg/jour 50 mL/kg/jour 50 mL/kg/jour	14 jours consécutifs	Analyse du sang; autopsie	La prise et la mise en réserve de pentastarch par le foie se sont montrées réversibles.

Espèces	Voie	Test	Nombre et Sexe	Dose	Durée de la dose	Paramètres évalués	Observations significatives et conclusions
TÉRATOLOGIE							
Lapin	I.V.	Contrôle Salin Pentastarch 10 % Pentastarch 10 % Pentastarch 10 %	12F 12F 12F 12F	40 mL/kg/jour 10 mL/kg/jour 20 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour	Quotidiennement du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Observation maternelle : Observation quotidienne des effets toxiques et de la mortalité; poids corporels pris périodiquement au cours de la gestation. Sacrifice des mères le 29 ^e jour de la gestation suivie d'une césarienne. Autopsie : poids et examen de l'utérus; nombre de fœtus morts et vivants; nombre d'implants; nombre de sites de résorption. Examen des foetus : viabilité; nombre et poids; examens des viscères, du squelette et des organes.	L'administration par voie intraveineuse de pentastarch à des doses de 10 et 20 ml/kg/jour, au cours de l'organogénèse, n'entraîne pas d'effets tératogènes ni d'embryotoxicité. Cependant, à des doses de 40 ml/kg/jour, le pentastarch semble augmenter le nombre de résorptions et les anomalies viscérales mineures.
Souris	I.V.	Contrôle Salin Pentastarch 10 % Pentastarch 10 % Pentastarch 10 %	20F 20F 20F 20F	40 mL/kg/jour 10 mL/kg/jour 20 mL/kg/jour 40 mL/kg/jour	Quotidiennement du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	Observation maternelle : Observation quotidienne des effets toxiques et de la mortalité; poids corporels pris périodiquement au cours de la gestation. Sacrifice des mères le 20 ^e jour de la gestation car accouchement innatendu le 19 ^e jour. Autopsie : poids et examen de l'utérus; nombre de fœtus morts et vivants; nombre de sites de résorption.	Le pentastarch n'est ni tératogène, ni embryotoxique à des doses pouvant atteindre 40 mL/kg/jour. Le pentastarch diminue la nidation lorsqu'administré à une dose élevée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dienes H P et al. Accumulation of hydroxyethyl starch (HES) in the liver of patients with renal failure and portal hypertension. *Journal of Hepatology* 1986;3:223-227.
2. Ferber H et al. Studies on hydroxyethyl starch --2-- changes of the molecular weight distribution for hydroxyethyl starch types 450/0.7, 450/0.5, 450/0.3, 300/0.4, 200/0.7, 200/0.5, 200/0.3, and 200/0.1 after infusion in serum and urine of volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1985;35-1(3):615-622.
3. Harke J et al. Comparison of rheological and thrombophysiological characteristics of dextran 40 with a new volume substitute, hydroxyethylated starch 200/0.5. *Der Anasthesist* 1980;29:Jan/Feb.
4. Hulse J et al. Pharmacokinetics of hetastarch in patients with renal impairment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983;33(2):254.
5. Khosropour R et al. Comparison of effects of medium molecular weight hydroxyethyl starch (HES 200/0.5 and of dextran 40(60)) administered preoperatively and postoperatively in vascular surgery. *Anaesthesist* 1980;29:616-622.
6. Kirklin J et al. Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Annals of Thoracic Surgery* 1984;37(1):40-46.
7. Klotz U and Kroemer H. Clinical pharmacokinetic considerations in the use of plasma expanders. *Clinical Pharmacokinetics* 1987;12(2):123-135.
8. Kohler H., Kirch W., Weihrauch TR., Prellwitz W., and Horstman HJ. Macroamylasaemia after treatment with hydroxyethyl starch. *J of Clin. Invest.* 1977; 7:205-211.
9. Korttila K et al. Effects of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *Journal of Clinical Pharmacology.* 1984;24(7):273-282.
10. Koski E et al. Hydroxyethyl starches, dextran and balanced salt solution in correction of hypotension during epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1984;28:595-599.
11. Kreimeier FC., et al. Anaphylaxis due to hydroxyethyl-starch-reactive antibodies. *The Lancet.* 1995;346:49-50.
12. Lell W et al. Hydroxyethyl starch vs albumin for colloid infusion after cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Anesthesiology* 1982;57(Suppl:3) A113.

13. Lutz H and Jartung H J. State of investigations on hydroxyethyl starch. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1984;35: 21-26.
14. Lutz H and Georgieff M. Effects and side effects of colloid plasma substitutes as compared to albumin. *Current Studies in Hematology and Blood Transfusion* 1986;0(53):145-154.
15. Messmer K. The use of plasma substitutes with special attention to their side effects. *World Journal of Surgery* 1987;11(1):69-74.
16. Metcalfe et al. A clinical physiologic study of hydroxyethyl starch. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1970;131(2):255-267.
17. Mishler J M et al. Panel II: A clinical study of low molecular weight hydroxyethyl starch, a new plasma volume expander. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1979;7:619-622.
18. Mishler J M et al. Catabolism of low-molecular-weight hydroxyethylated amylopectin in man. I. Changes in the circulating molecular composition. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1979;84:841-847.
19. Mishler J M et al. The catabolism of low molecular weight hydroxyethylated amylopectin in man. II. Changes in the urinary molecular profiles. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1980;18:5-9.
20. Mishler J M et al. The catabolism of low molecular weight hydroxyethylated amylopectin in man. III. Further degradation of excreted polymer fragments. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1980;18:120-121.
21. Moggia R et al. Hemodynamic comparison of albumin and hydroxyethyl starch in postoperative cardiac surgery patients. *Critical Care Medicine* 1983;1(12):943-945.
22. Popov-Cenic S et al. Changes of the coagulation and fibrinolysis system and the platelets caused by premedication, anesthesia and surgery: influence of dextran and hydroxyethyl starch (HES) during and after surgery. *Anaesthesist* 1977;26: 772-784.
23. Puri V et al. Comparative studies of hydroxyethyl starch and albumin in hypovolemia. *Critical Care Medicine* 1982;10(3):230.
24. Puri V et al. Resuscitation in hypovolemia and shock - a prospective study of hydroxyethyl starch and albumin. *Critical Care Medicine* 1983;11(7):518-523.
25. Rackow E et al. Comparison of albumin, hetastarch and saline solutions for fluid resuscitation of patients with shock. *Critical Care Medicine* 1982;10(3):230.

26. Rackow E et al. Fluid resuscitation in circulatory shock - a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Critical Care Medicine* 1983;11(11):839-850.
27. Ring J. Anaphylactoid reactions to plasma substitutes. *International Anesthesiology Clinics* 1985;23(3):67-95.
28. Safar P et al. Blood substitutes and plasma expanders: Plasma substitutes for resuscitation. *Progress in Clinical and Biological Research* 1978;19:91-107.
29. Sassano J et al. Management of hemorrhagic shock with hydroxyethyl starch, total dose imferon infusion, and mass spectrophotometry. *Critical Care Medicine* 1982;10(7):484-485.
30. Saunders C et al. Hydroxyethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions. *Annals of Thoracic Surgery* 1983;36(5):532-539.
31. Strauss R G et al. A multicentre trial to document the efficacy and safety of a rapidly excreted analog of hydroxyethyl starch for leukapheresis with a note on steroid stimulation of granulocyte donors. *Transfusion* 1986;26(3): 258-264.
32. Thompson W L. Hydroxyethyl starch: Joint WHO/IABS symposium on the standardization of albumin, plasma substitutes and plasmapheresis. *Developments in Biological Standardization* 1981;48:259-266.