



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **046**

BUENOS AIRES,

22 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018827-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EXTRANEAL / ICODEXTRINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA DIÁLISIS PERITONEAL 7,5 g/100 ml, aprobada por Certificado N° 54.102.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

S-

AAA
CS

9



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0 4 6 4

Que a fojas 178 a 179 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

S. ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EXTRANEAL / ICODextrina, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA DIÁLISIS PERITONEAL 7,5 g/100 ml, aprobada por Certificado N° 54.102 y Disposición N° 5944/07, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 96.

M
BA
OZ
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5944/07 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0464

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.102 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

ed
RPA
Z

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018827-12-7

DISPOSICIÓN N° 0464

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**0464**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.102 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAXTER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EXTRANEAL / ICODextrina, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA DIÁLISIS PERITONEAL 7,5 g/100 ml.-

§ Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5944/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019407-06-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 5944/07.-	Prospectos de fs. 58 a 96, corresponde desglosar de fs. 58 a 70.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAXTER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Handwritten signatures and initials:
[Signature]
[Initials]
[Signature]



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Autorización N° 54.102 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de 22-ENE 2013

SA

Expediente N° 1-0047-0000-018827-12-7

PPA

DISPOSICIÓN N° **0 4 6 4**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

dy

nc

Extraneal**Icodextrina 7,5% Solución para diálisis peritoneal**

Solución para diálisis peritoneal estéril y apirógena

Industria Mexicana

Venta Bajo Receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml de solución para diálisis peritoneal contienen:

Principio Activo:

Icodextrina.....	7,5 g
Cloruro sódico.....	535 mg
Lactato sódico.....	448 mg
Cloruro cálcico 2H ₂ O.....	25,7 mg
Cloruro magnésico 6H ₂ O.....	5,08 mg

Osmolaridad calculada: 282 mOsm/L a 286 mOsm/L; pH= 5 a 6.

La solución electrolítica contiene por 1000 ml:

Sodio.....	132 mEq/L
Calcio.....	3,5 mEq/L
Magnesio.....	0,5 mEq/L
Cloruro.....	96 mEq/L
Lactato.....	40 mEq/L

Vehículo:

Agua para preparaciones inyectables c.s.p.....1000 ml

Hidróxido sódico o ácido clorhídrico.....c.s. para ajuste de pH

Extraneal no contiene agentes bacteriostáticos ni antimicrobianos

Acción Terapéutica

Solución para diálisis peritoneal.

Descripción

La solución para diálisis peritoneal, EXTRANEAL (icodextrina), es una solución para diálisis peritoneal que contiene el agente coloide osmótico, icodextrina.

La Icodextrina es un polímero de glucosa soluble en agua, derivado del almidón, unido por alfa (1-4) y menos del 10% de alfa (1-6) de uniones glucosúricas con un peso molecular promedio entre 13,000 y 19,000 Dalton. Extraneal se encuentra disponible para administración intraperitoneal solo como solución estéril, no pirogénica, clara en bolsas plásticas flexibles de PVC. Los sistemas del contenedor están compuestos de cloruro de polivinilo.

Las soluciones en contacto con el envase de plástico puede lixiviar algunos de sus componentes químicos en cantidades muy pequeñas dentro del período de caducidad; es decir, di-2-etilhexil ftalato (DEHP), hasta 5 partes por millón; no obstante, se ha confirmado la seguridad del plástico en pruebas en animales en conformidad con las pruebas biológicas de la USP para envases de plástico, así como mediante estudios de toxicidad en cultivos de tejido.

ATA

**Indicaciones**

EXTRANEAL está indicado para un intercambio diario único durante un período prolongado (8 a 16 horas) durante la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) o diálisis peritoneal automatizada (APD) para el manejo de la enfermedad renal en la etapa terminal. EXTRANEAL también está indicado para mejorar (en comparación dextrosa al 4,25%) la ultrafiltración del período prolongado y la depuración de creatinina y de nitrógeno de urea en pacientes con características promedio elevada o de transporte mayor, que se definen usando la prueba de equilibrio peritoneal (PET) (Ver "Propiedades Farmacológicas").

Propiedades Farmacológicas**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: B05DA.

Extraneal es una solución isosmótica para diálisis peritoneal que contiene polímeros de glucosa (icodextrina) como agente osmótico principal. Las funciones de la icodextrina como agente coloide osmótico para lograr la ultra filtración durante el período de la diálisis peritoneal. Icodextrina actúa en la cavidad peritoneal ejerciendo presión osmótica a través de los poros intercelulares pequeños que resultan en la ultrafiltración transcápilar a lo largo del tiempo. Como otras soluciones para diálisis peritoneal, Extraneal también contiene electrolitos para ayudar a normalizar el balance electrolítico y de lactato para ayudar a normalizar el estado ácido - base.

Propiedades farmacocinéticas:*Absorción*

La absorción de icodextrina de la cavidad peritoneal sigue la cinética de orden cero consistente con el transporte convectivo vía las rutas linfáticas peritoneales. En un estudio de farmacocinética de dosis única que usó Extraneal (icodextrina), se absorbió una mediana del 40 % (60 g) de la icodextrina infundida de la solución peritoneal durante un período de 12 horas. Los niveles de plasma de icodextrina se elevaron durante el período y disminuyeron después del período que se drenó. Los niveles pico en plasma de icodextrina más sus metabolitos (mediana C_{max} 2.2g/L) se observaron al final del intercambio a lo largo del período (mediana del $T_{máx}$ = 13 horas).

En estado de equilibrio, la media del nivel de plasma de icodextrina más sus metabolitos fue de aproximadamente 5 g/L. En los estudios de dosis múltiple, los niveles de icodextrina en estado de equilibrio se lograron en el plazo de una semana. Los niveles de icodextrina en plasma y de sus metabolitos regresaron a los valores iniciales en un plazo de aproximadamente dos semanas después de la suspensión de la administración de icodextrina.

Metabolismo

La icodextrina es metabolizada por la alfa-amilasa en oligosacáridos con un grado inferior de polimerización (DP), incluyendo maltosa (DP2), maltotriosa (DP3), maltotetralosa (DP4), y especies de peso molecular más alto. En un estudio de dosis única, DP2, DP3, y DP4 mostraron una elevación progresiva en las concentraciones plasmáticas con un perfil similar a aquel de la icodextrina, alcanzando los valores pico al final del período y disminuyendo posteriormente. Solo se observaron elevaciones muy pequeñas de polímeros más grandes en los niveles en sangre. Los niveles de icodextrina en plasma en estado de equilibrio se lograron en un plazo de una semana y los niveles en plasma en equilibrio se observaron durante la administración a largo plazo.

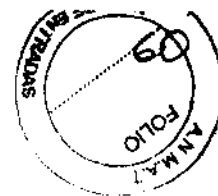
Ocurre cierto grado de metabolismo de icodextrina de forma intraperitoneal con una elevación progresiva en la concentración de los polímeros más pequeños en el dializado durante el período de 12 horas.

PA
CA

Extraneal
Eliminación

Proyecto de prospecto

0 4 6 4 Original



La icodextrina es sometida a la eliminación renal en proporción directa al nivel de la función renal residual. La difusión de los metabolitos más pequeños de icodextrina del plasma en la cavidad peritoneal también es posible después de la absorción sistémica y del metabolismo de icodextrina.

Poblaciones especiales

Geriátrica

No se evaluó la influencia de la edad en la farmacocinética de icodextrina y sus metabolitos.

Sexo y raza

No se evaluó la influencia del sexo y la raza en la farmacocinética de icodextrina y sus metabolitos.

Dosis y administración

Extraneal está diseñado exclusivamente para administración intraperitoneal. Solo se deberá administrar como intercambio diario único para el período prolongado en la diálisis peritoneal ambulatoria continua o en la diálisis peritoneal automatizada. El período recomendado es de 8 a 16 horas.

No prevista para inyección intravenosa.

Los pacientes deberán ser monitorizados estrechamente para evitar subhidratación o sobrehidratación. Se debe mantener un registro exacto del balance de líquidos y se debe monitorizar el peso corporal del paciente para evitar las consecuencias potencialmente severas, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, la disminución del volumen, y el shock hipovolémico.

Para disminuir la posible molestia durante la administración, se pueden calentar las soluciones antes de su uso (vea la sección de **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Instrucciones para su uso**).

Extraneal se deberá administrar durante un período de 10 a 20 minutos, a una velocidad que sea cómoda para el paciente.

No utilice Extraneal si está turbio o descolorido, si contiene materia particulada, o si el envase tiene fugas.

Después de su uso, el fluido drenado se deberá inspeccionar para la presencia de fibrina o turbidez, lo que pudiera indicar la presencia de peritonitis.

Para uso único exclusivamente. Deseche la porción no utilizada.

Adición de potasio

El potasio se omite de las soluciones Extraneal ya que la diálisis se puede realizar para corregir la hipercalemia. En situaciones en las que haya un nivel normal de potasio en suero o hipocalemia, se pudiera indicar la adición de cloruro de potasio (hasta una concentración de 4 mEq/L) para evitar la hipocalemia severa. La decisión de añadir cloruro de potasio la deberá tomar el médico después de la evaluación cuidadosa del potasio en suero.

Adición de insulina

La adición de insulina a Extraneal se evaluó en 6 pacientes diabéticos dependientes de insulina que fueron sometidas a CAPD para la enfermedad renal en etapa terminal. No se observó interferencia de Extraneal con la absorción de insulina desde la cavidad peritoneal ni con la capacidad de la insulina para controlar la glucosa en sangre (vea la sección de **PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas/con análisis de laboratorio**). Se deberá monitorear adecuadamente la glucosa en sangre al iniciar Extraneal en pacientes diabéticos y se deberá ajustar la dosis de insulina, si fuera necesario (vea la sección de **PRECAUCIONES**).

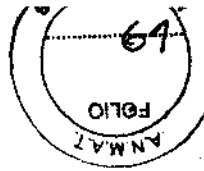
Adición de heparina

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
Página 3 de 13

MIN 13.481

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Aprobada

RPA
CJ



No se condujeron estudios de interacción medicamentosa en humanos con heparina. Los estudios *in vitro* no demostraron evidencia de incompatibilidad de heparina con Extraneal.

Adición de antibióticos

No se han realizado estudios clínicos formales de interacción medicamentosa. Los estudios de compatibilidad *in vitro* con Extraneal (icodextrina) y los siguientes antibióticos no han demostrado efectos respecto a la concentración mínima inhibidora (MIC): vancomicina, cefazolina, ampicilina, ampicilina/flucoxacilina, ceftazidima, gentamicina, y anfotericina. No obstante, los aminoglucósidos no se deberán mezclar con penicilinas debido a la incompatibilidad química.

Los pacientes sometidos a diálisis peritoneal deberán estar bajo supervisión cuidadosa de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad renal en etapa terminal con diálisis peritoneal. Se recomienda que los pacientes que estén en diálisis peritoneal sean capacitados adecuadamente sobre un programa que esté bajo la supervisión de un médico.

Instrucciones de uso

Para la preparación completa del sistema CAPD y APD, vea las instrucciones que acompañan el equipo auxiliar.

Se deberá emplear una técnica aséptica.

Calentamiento

Para la comodidad del paciente, Extraneal L se puede calentar a 37 °C (98 °F). Solo se deberá emplear calor seco. Es mejor calentar las soluciones dentro de una envoltura usando alguna compresa. No sumerja Extraneal en agua para calentarlo. No utilice horno de microondas para calentar Extraneal. El calentamiento por arriba de los 40 °C (104 °F) pudiera ser nocivo para la solución.

Apertura

Para abrir, rasgue la envoltura en el corte y saque el envase de la solución. Se pudiera observar cierta opacidad del plástico debido a la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Esto no afecta la calidad ni la seguridad de la solución y a menudo pudiera dejar una cantidad ligera de humedad dentro de la envoltura.

Inspección de la integridad del envase

Inspeccione el envase para signos de fugas y verifique fugas diminutas apretando firmemente el envase.

Medicamentos aditivos

Algunos medicamentos aditivos pudieran ser incompatibles con Extraneal. Vea la sección de **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** para información adicional. Si faltara el tapón de goma resellable en el puerto del medicamento o está parcialmente retirado, no utilice el producto si se va a añadir medicamento.

1. Colóquese la mascarilla. Límpiese o desinfectese las manos.
2. Prepare el sitio del puerto del medicamento usando una técnica aséptica.
3. Usando una jeringa con una aguja de 1 pulgada de largo, calibre 25 a 19, pinche el puerto del medicamento e inyecte el aditivo.
4. Vuelva a posicionar el envase con los puertos del envase hacia arriba y evacúe el puerto del medicamento apretando y dándole golpecitos.
5. Mezcle la solución y el aditivo completamente.

Preparación para la administración

1. Colóquese la mascarilla. Límpiese o desinfectese las manos.
2. Coloque el Extraneal en la superficie de trabajo.
3. Retire el anillo del conector del envase de la solución. Si se observa flujo continuo desde el conector, descarte el envase de la solución.

464



4. Retire el protector de la punta del juego de tubería y adjunte inmediatamente el conector del envase de la solución.
5. Continúe con el ajuste de la terapia como se indica en el manual del usuario o en las instrucciones que acompañan los equipos de tubería.
6. Tras la terminación de la terapia, descarte toda la porción no utilizada.

Contraindicaciones

EXTRANEAL (icodextrina) está contraindicado en pacientes con alergia al almidón de maíz o a la icodextrina, en pacientes con intolerancia a maltosa o isomaltosa, en pacientes con enfermedad de almacenamiento de glucógeno, y en pacientes con acidosis láctica severa preexistente.

Advertencias

Extraneal está diseñado solo para su administración intraperitoneal. No es para inyección intravenosa.

La esclerosis peritoneal encapsulante (*EPS*, por sus siglas en inglés) es una complicación conocida, y poco frecuente de la diálisis peritoneal. Se ha reportado *EPS* en pacientes que usan soluciones de diálisis peritoneal, excluyendo Extraneal (icodextrina). Se han reportado resultados poco frecuente pero fatales.

Si ocurre peritonitis, la elección y posología de los antibióticos se deberá basar en los resultados de los estudios de identificación y sensibilidad del (de los) organismo(s) aislado(s) cuando sea posible. Antes de la identificación del (de los) organismo(s) involucrado(s), se pueden indicar antibióticos de amplio espectro.

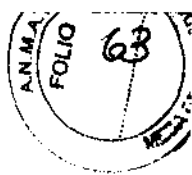
Se han reportado reacciones de hipersensibilidad poco frecuentes, y serias a Extraneal, tales como necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, enfermedad del suero, eritema multiforme y vasculitis leucocitoclástica. Si se sospecha de alguna reacción seria, suspenda Extraneal e inicie el tratamiento adecuado según se indique clínicamente.

Los pacientes con acidosis láctica severa no deberán ser tratados con soluciones para diálisis peritoneal basada en lactato (vea la sección, **CONTRAINDICACIONES**).

Interacción peligrosa medicamento - dispositivo

Solo utilice monitores específicos de glucosa y tiras reactivas para medir los niveles de glucosa en sangre en pacientes que usan la solución Extraneal (icodextrina) para diálisis peritoneal. No se deben utilizar dispositivos de monitorización de glucosa en sangre que usan métodos basados en, glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (*GDH-PQQ*) o glucosa-colorante-oxidorreductasa (*GDO*). Además, no se deben utilizar sistemas de monitorización de glucosa en sangre en métodos basados en glucosa deshidrogenasa basada en flavina-adenina-dinucleótido (*GDH-FAD*). El uso de monitores de glucosa basados en *GDH-PQQ*, *GDO*, *GDH-FAD* y de tiras reactivas resultó en lecturas elevadas (debido a la presencia de maltosa, vea la sección de **PRECAUCIONES/interacciones medicamentosas/con los análisis de laboratorio**). Las lecturas falsamente elevadas de glucosa han llevado a los pacientes o a los profesionales de la salud a detener el tratamiento de la hipoglucemia o a administrar inadecuadamente la insulina. Estas dos situaciones han resultado en hipoglucemia no reconocida, que ha provocado la pérdida de la conciencia, al coma, al daño neurológico permanente, y a la muerte.

RA
CS



Los niveles plasmáticos de Extraneal (icodextrina) y sus metabolitos regresan al nivel inicial en un plazo de aproximadamente 14 días después de la suspensión de la administración de Extraneal (icodextrina). Por lo tanto, los niveles falsamente elevados de glucosa se pueden medir hasta dos semanas después de la suspensión de la terapia de Extraneal (icodextrina) cuando se usan monitores de glucosa basados en GDH-PQQ, GDO, y GDH-FAD y con tiras reactivas.

Debido a que los monitores de glucosa con base en GDH-PQQ, GDO, y GDH-FAD se pueden utilizar en esquemas hospitalarios, es importante que los profesionales de la salud de pacientes con diálisis peritoneal que hagan uso de Extraneal (icodextrina) hagan una revisión cuidadosa de la información del producto del sistema de análisis de glucosa en sangre Extraneal (icodextrina), para determinar si el sistema es apto para su uso con Extraneal (icodextrina).

Para evitar la administración inadecuada de insulina, eduque a los pacientes para que alerten a los profesionales de la salud sobre esta interacción siempre que sean ingresados al hospital.

Se deberá contactar a los fabricantes del monitor y de las tiras reactivas para determinar si la icodextrina o la maltosa causan interferencia o lecturas falsamente elevadas de la glucosa. Para una lista de los números gratuitos de los fabricantes del monitor de glucosa y de las tiras reactivas, por favor contacte a Baxter 0-800-232-BAXTER (2298)

Se recomienda que los pacientes con padecimientos que se sepa que elevan el riesgo de acidosis láctica (por ej., insuficiencia renal aguda, errores congénitos del metabolismo, tratamiento con medicamentos tales como metformina e inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (*NRTI*, por sus siglas en inglés) sean vigilados para la ocurrencia de acidosis láctica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento con soluciones para diálisis peritoneal basadas en lactato.

Al prescribir la solución que se utilizará para algún paciente en particular, se deberá prestar atención a la interacción potencial entre el tratamiento de diálisis y la terapia indicada en otras enfermedades existentes. Los niveles de potasio en suero se deberán monitorizar cuidadosamente en pacientes tratados con glucósidos cardiacos. Por ej., el retiro rápido de potasio pudiera provocar arritmias en pacientes cardiacos que usan digitálicos o medicamentos similares; la hipercalemia, la hipermagnesemia, o la hipocalcemia pudieran enmascarar la toxicidad por digitálicos. La corrección de electrolitos por diálisis pudiera precipitar los signos y síntomas de exceso de digitálicos. En cambio, pudiera ocurrir toxicidad a dosis subóptimas de digitales si el potasio se encuentra en nivel bajo o si el calcio está elevado.

Precauciones

Generales

Relacionadas a la diálisis peritoneal.

Los siguientes padecimientos pudieran predisponer a reacciones adversas a los procedimientos de diálisis peritoneal: padecimientos abdominales, incluyendo defectos mecánicos no corregibles que impiden la farmacodinamia eficaz o aumentan el riesgo de infección, rompimiento de la membrana peritoneal y diafragma por cirugía, anomalías congénitas o trauma antes de la cicatrización completa, tumores abdominales, infecciones en la pared abdominal, hernias, fistula fecal, colostomías o ileostomías, episodios frecuentes de diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad isquémica intestinal, riñones con poliquistes grandes, u otros padecimientos que

PA
U

Extraneal Proyecto de prospecto Original
comprometan la integridad de la pared abdominal, de la superficie abdominal, o de la cavidad intra-abdominal que como tal documenta la pérdida de la función peritoneal o adhesiones extensas que comprometen la función peritoneal. Los padecimientos que impiden la nutrición normal, el deterioro de la función respiratoria, la colocación de un injerto aórtico reciente, y la deficiencia de potasio también pueden predisponer a complicaciones de la diálisis peritoneal.

Se deberá emplear técnica aséptica durante todo el procedimiento de la diálisis peritoneal para disminuir la posibilidad de infección.

Después de su uso, el líquido drenado se deberá inspeccionar para la presencia de fibrina o de turbidez, que puede indicar la presencia de peritonitis.

La sobreinfusión del volumen de la solución de diálisis peritoneal en la cavidad peritoneal se puede caracterizar por distensión abdominal, sensación de plenitud o falta de aliento. El tratamiento de la sobreinfusión es drenar la solución de diálisis peritoneal de la cavidad peritoneal.

Necesidad de un médico capacitado

El tratamiento deberá ser iniciado y supervisado por un médico con conocimiento en el manejo de pacientes con insuficiencia renal.

El estado del volumen del paciente se debe supervisar cuidadosamente para evitar la hipervolemia o hipovolemia, y las consecuencias potencialmente severas, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, la disminución del volumen y el shock hipovolémico. Se debe mantener un registro exacto del balance de líquidos y se debe monitorizar el peso corporal del paciente.

Las pérdidas significativas de proteína, aminoácidos, vitaminas solubles en agua y otros medicamentos pueden ocurrir durante la diálisis peritoneal. Se deberá vigilar el estado nutricional y se deberá proporcionar terapia de reemplazo según sea necesario.

En pacientes con hipercalcemia, particularmente en aquellos con soluciones para diálisis peritoneal baja en calcio, se deberá tener cuidado con el hecho de que Extraneal no se provee en una solución electrolítica baja en calcio.

No se deberán usar las soluciones que estén turbias, que contengan materia particulada, o que muestren evidencia de fugas.

Diabetes mellitus dependiente de insulina

Los pacientes con diabetes dependiente de insulina pudieran requerir la modificación de la dosis de insulina después del inicio del tratamiento con Extraneal. Se deberá monitorizar adecuadamente la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina, si es necesario (vea la sección de **ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, e interacciones medicamentosas/con los análisis de laboratorio**).

Información para los pacientes

Se deberá dar instrucciones a los pacientes para que no usen soluciones si están turbias, descoloridas, contienen materia particulada visible, o si muestran evidencia de fugas en los envases.

Se deberá emplear una técnica aséptica a lo largo de todo el procedimiento.

Para disminuir la posible molestia durante la administración, se deberá dar instrucciones a los pacientes para que calienten las soluciones a 37 °C (98 °F) antes de su uso. Solo se deberá utilizar calor seco. Es mejor calentar las soluciones dentro de la envoltura usando compresas calientes. Para evitar la contaminación, las soluciones no se deberán sumergir en agua para calentarlas. No utilice un horno de microondas para calentar Extraneal. Calentar la solución por arriba de 40 °C (104 °C) puede ser perjudicial para la solución (vea la sección de **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Instrucciones para su uso**).

Debido a que el uso de Extraneal interfiere con la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (*GDH-PQQ*), glucosa-colorante-oxidoreductasa (*GDO*), y algunas mediciones de glucosa en sangre basadas en glucosa deshidrogenasa flavina-

RFA
CZ

Extraneal Proyecto de prospecto Original
 adenina dinucleótido (*GDH-FAD*), a los pacientes se les deberá dar instrucciones para usar únicamente monitores de glucosa y tiras reactivas específicas para glucosa (vea la sección de **ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, e interacciones medicamentosas/con los análisis de laboratorio**).

En cada caja de Extraneal se proporciona una guía para la medicación del paciente.

Análisis de laboratorio

Electrolitos en suero

Se han observado disminuciones en los niveles de sodio y de cloro en suero en pacientes con Extraneal. La media del cambio en el sodio en suero desde el inicio hasta la última visita del estudio fue de -2.8 mmol/L para pacientes con Extraneal y de -0.3 mmol/L para pacientes con la solución control. Cuatro pacientes con Extraneal y dos pacientes control desarrollaron sodio en suero < 125 mmol/L. La media del cambio en cloruro de sodio desde el inicio hasta la última visita del estudio fue de - 2.0 mmol/L para los pacientes con Extraneal y de + 0.6 mmol/L para los pacientes control. Se observaron cambios similares en las químicas sanguíneas en un estudio clínico adicional en una subpoblación de pacientes promedio elevado/transportador elevado. Las disminuciones en los niveles de sodio y cloro en suero se pueden relacionar a la dilución que resulta a partir de la presencia de metabolitos de icodextrina en plasma. Aunque estas disminuciones han sido pequeñas y clínicamente irrelevantes, se recomienda la monitorización de los niveles electrolíticos en suero de los pacientes como parte de las químicas sanguíneas rutinarias.

Extraneal no contiene potasio. Evalúe el potasio en suero antes de administrar cloruro de potasio al paciente. En situaciones en las que hay un nivel normal de potasio en suero o hipocalcemia, pudiera ser necesaria la adición de cloruro de potasio (hasta una concentración de 4 mEq/L) a la solución para evitar la hipocalcemia severa. Esto se deberá hacer bajo evaluación cuidadosa del suero y del potasio corporal total, y solo bajo la supervisión de un médico.

Se deberá monitorizar de forma periódica los líquidos, la hematología, la química sanguínea, las concentraciones electrolíticas y el bicarbonato. Si los niveles de magnesio en suero son bajos, se pueden utilizar suplementos de magnesio.

Fosfatasa alcalina

Se ha observado una elevación en la media de la fosfatasa alcalina en suero en los estudios clínicos de enfermedad renal en etapa terminal (*ESRD*, por sus siglas en inglés) que recibieron Extraneal. No se observaron elevaciones asociadas en las pruebas de la función hepática. Los niveles de fosfatasa alcalina en suero no mostraron evidencia de elevación progresiva durante un período de estudio de 12 meses. Los niveles regresaron a la normalidad aproximadamente dos semanas después de la suspensión de Extraneal.

Hubo casos individuales en los que la elevación de la fosfatasa alcalina se asoció con AST (SGOT) elevado, pero ninguna elevación se consideró causalmente relacionada al tratamiento.

Embarazo y lactancia

Embarazo categoría C

No se han conducido estudios de reproducción animal completa, incluyendo el desarrollo embriofetal en útero a la exposición múltiple apreciable en humanos con Extraneal o icodextrina. Por lo tanto, no se sabe si icodextrina o la solución Extraneal pueden provocar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada o afectan la capacidad reproductiva. Extraneal se deberá utilizar solo en mujeres embarazadas cuando la necesidad supere los riesgos potenciales.

Madres lactantes

No se sabe si icodextrina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se deberá tener precaución cuando se administre Extraneal a una mujer lactante.

PA
 CA

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

No se llevaron a cabo estudios formales de forma específica en la población geriátrica. No obstante, 140 de los pacientes en los estudios clínicos de Extraneal tenían 65 años de edad o más, con 28 de los pacientes de 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes menores de 65. Aunque la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y en los pacientes más jóvenes, no se puede descartar mayor sensibilidad de algunos individuos de edad más avanzada.

Interacción con otros medicamentos*General*

No se realizaron estudios clínicos de interacción medicamentosa. No se condujo evaluación de los efectos de Extraneal en el sistema del citocromo P450. Como con otras soluciones para diálisis, las concentraciones en sangre de los medicamentos para diálisis se pueden disminuir con la diálisis. Pudiera ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos concomitantes. En pacientes que usan glucósidos cardiacos (digoxina y otros), los niveles de calcio, potasio, y magnesio en plasma se deben monitorizar cuidadosamente.

Insulina

Un estudio clínico en 6 pacientes con diabetes dependiente de insulina no demostró efecto de Extraneal en la absorción de insulina desde la cavidad peritoneal ni en la capacidad de la insulina para controlar la glucosa en sangre cuando la insulina se administró por vía intraperitoneal con Extraneal. No obstante, se deberá monitorizar adecuadamente (vea la sección de **PRECAUCIONES, e interacciones medicamentosas/con los análisis de laboratorio**) la glucosa en sangre al iniciar Extraneal en pacientes diabéticos y la dosis de insulina se deberá ajustar, si es necesario (vea la sección de **PRECAUCIONES**).

Heparina

No se condujeron estudios de interacción medicamentosa en humanos con heparina. Los estudios *in vitro* no mostraron evidencia de incompatibilidad de heparina con Extraneal.

Antibióticos

No se condujeron estudios de interacción medicamentosa con antibióticos en humanos. Los estudios *in vitro* que evaluaron la concentración mínima inhibidora (*MIC*, por sus siglas en inglés) de vancomicina, cefazolina, ampicilina, ampicilina/flucoxacilina, ceftazidima, gentamicina, y anfotericina no demostraron evidencia de incompatibilidad de estos antibióticos con Extraneal. (Vea la sección de **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

Interacciones medicamentosas/con los análisis de laboratorio*Glucosa en sangre*

La medición de glucosa en sangre se debe hacer con un método específico de glucosa para evitar la interferencia de maltosa con los resultados de la prueba. Se han observado niveles falsamente elevados de glucosa con los dispositivos para monitorizar la glucosa en sangre y con las tiras reactivas que usan glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (*GDH-PQQ*), glucosa-colorante-oxidoreductasa (*GDO*), y algunos métodos basados en glucosa deshidrogenasa flavin-adenina nucleótido (*GDH-FAD*). No se debe emplear *GDH-PQQ*, glucosa-colorante-oxidoreductasa, ni algunos métodos basados en *GDH-FAD* para medir los niveles de glucosa en pacientes que recibieron Extraneal (vea la sección de **ADVERTENCIAS**).

Amilasa en suero

RA
CZ



Extraneal

Proyecto de prospecto

Se ha observado una disminución aparente en la actividad de amilasa en suero en pacientes que recibieron Extraneal. Los estudios preliminares indican que icodextrina y sus metabolitos interfieren con los ensayos de amilasa basados en enzimas, resultando en valores inexactamente bajos. Esto se deberá tomar en cuenta al evaluar los niveles de amilasa en suero para el diagnóstico y monitorización de pancreatitis en pacientes que utilizan Extraneal.

Carcinogenesis, mutagenia, y deterioro de la fertilidad

Icodextrina no demostró evidencia de genotoxicidad en el ensayo de mutación celular bacteriana reversa *in vitro* (prueba de Ames); en el ensayo de aberración cromosómica de células mamarias *in vitro* (ensayo de células de ovario de hámster chino [*CHO*, por sus siglas en inglés]); ni en el ensayo de micronúcleo *in vivo* en ratas. No se han conducido estudios de animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Extraneal o icodextrina. La icodextrina se deriva de maltodextrina, un ingrediente alimenticio común.

Un estudio de fertilidad en ratas en las que los machos y las hembras fueron tratados durante cuatro y dos semanas, respectivamente, antes del apareo y hasta el día 17 de gestación hasta 1.5 g/kg/día (1/3 la exposición humana con base en mg/m²) y reveló pesos epididimales ligeramente bajos en los machos padres en el grupo de dosis elevada en comparación con el control. La significancia toxicológica de este hallazgo no fue evidente ya que ningún otro órgano reproductivo fue afectado y todos los varones eran de fertilidad comprobada. El estudio no demostró efectos del tratamiento con icodextrina en el apareamiento, en la fertilidad, en la respuesta de las camadas, en la sobrevivencia embriofetal, ni en el crecimiento y el desarrollo fetal.

Reacciones Adversas

Ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar a las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica. La información de la reacción adversa de los ensayos clínicos, no obstante, proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados al uso del medicamento para las tasas aproximadas.

Extraneal fue inicialmente estudiado en ensayos clínicos controlados de 493 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que recibieron un intercambio diario único de Extraneal durante una sesión prolongada (8 a 16 horas). Hubo 215 pacientes expuestos durante al menos 6 meses y 155 pacientes expuestos durante al menos un año. La población fue de 18 a 83 años de edad, 56 % varones y 44 % mujeres, 73 % caucásicos, 18 % negros, 4 % asiáticos, 3 % hispanos, y se incluyó a pacientes con las siguientes comorbilidades: 27 % diabetes, 49 % hipertensión y 23 % nefropatía hipertensiva.

La erupción cutánea fue el evento adverso relacionado que ocurrió con mayor frecuencia con Extraneal (5.5 %, Extraneal; 1.7 %, control). Siete pacientes con Extraneal suspendieron el tratamiento debido a la erupción cutánea, y un paciente con Extraneal salió debido a la dermatitis exfoliativa. La erupción cutánea apareció típicamente en las primeras tres semanas de tratamiento y se resolvió con la suspensión del tratamiento o, en algunos pacientes, con el tratamiento continuo.

Las pacientes mujeres reportaron una incidencia de eventos cutáneos, incluyendo erupción cutánea, tanto en grupo de tratamiento de Extraneal como en el grupo de tratamiento control con dextrosa.

El cuadro I muestra los eventos adversos reportados en estos estudios clínicos, independientemente de la causalidad, que ocurren en ≥ 5 % de los pacientes y que son más comunes con Extraneal que con el control.

0464

Tabla 1 - Eventos adversos reportados en >5% de los pacientes y más comunes

	Extraneal	Control
	N=493	N347
Peritonitis	26%	25%
Infección vías respiratorias altas	15%	13%
Hipertensión	13%	8%
Rash	10%	5%
Dolor de cabeza	9%	7%
Dolor abdominal	8%	6%
Síndrome gripal	7%	6%
Nausea	7%	5%
Aumento de la tos	7%	4%
Edema	6%	5%
Lesión accidental	6%	4%
Dolor de pecho	5%	4%
Dispepsia	5%	4%
Hiper glucemia	5%	4%

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia > 5 % y al menos tan común con el control de dextrosa incluyen dolor, astenia, infección en el sitio externo, infección, dolor de espalda, hipotensión, diarrea, vómito, náusea/vómito, anemia, edema periférico, hipocalemia, hiperfosfatemia, hipoproteinemia, hipervolemia, artralgia, vértigo, disnea, trastorno cutáneo, y prurito.

Los eventos adversos adicionales que ocurrieron con una incidencia < 5 % y que pudieran o no haber estado relacionados a Extraneal incluyen: dolor en la infusión, agrandamiento abdominal, efluyente turbio, disminución de la ultrafiltración, hipotensión postural, insuficiencia cardiaca, hiponatremia, hipocloremia, hipercalcemia, hipoglucemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de SGPT, elevación de SGOT, calambres, confusión, edema pulmonar, edema facial, dermatitis exfoliativa, eccema, erupción vesicobullosa, erupción maculopapular, eritema multiforme. Todos los eventos reportados se incluyen en la lista, excepto aquellos ya enlistados en el cuadro 1 o los siguientes dos párrafos, aquellos no convincentemente asociados a Extraneal, y aquellos que se asociaban con el padecimiento que estaba siendo tratado o relacionado al procedimiento de diálisis.

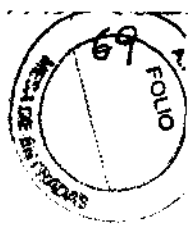
Extraneal fue adicionalmente estudiado en una subpoblación de 92 pacientes con APD promedio elevado/transportador elevado en un ensayo clínico controlado de dos semanas en el que los pacientes recibieron un intercambio diario único de Extraneal (n = 47) o control con dextrosa (n = 45) durante la sesión prolongada (14 ± 2 horas). Consistente con los datos reportados en los ensayos originales de Extraneal, la erupción cutánea fue el evento que ocurrió con mayor frecuencia.

Relacionados a la diálisis peritoneal

Se observaron eventos adversos comunes a la diálisis peritoneal, incluyendo la peritonitis, infección alrededor del catéter, desequilibrio de líquidos y de electrolitos, y dolor, con una frecuencia similar con Extraneal que con los controles (vea la sección de **PRECAUCIONES**).

Cambios en la fosfatasa alcalina y en los electrolitos en suero

Se ha observado elevación en la media de la fosfatasa alcalina en suero en los estudios clínicos de pacientes con ESRD que recibieron Extraneal. No se observaron elevaciones asociadas en otros análisis químicos del hígado. Los niveles de fosfatasa alcalina en



Extraneal Proyecto de prospecto Original
 suero no mostraron elevación progresiva durante un período de estudio de 12 meses. Los niveles regresaron a la normalidad aproximadamente dos semanas después de la suspensión de Extraneal.

Se han observado disminuciones del sodio y del cloro en suero en pacientes que usaron Extraneal. Las disminuciones en el sodio y cloro en suero se pueden relacionar a la dilución resultante de la presencia de los metabolitos de icodextrina en plasma. Aunque estas disminuciones han sido pequeñas y clínicamente irrelevantes, se recomienda la monitorización de los niveles de electrolitos en suero de los pacientes como parte de las químicas sanguíneas de rutina.

Post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-registro de Extraneal. Debido a que estas reacciones se reportan de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su confiabilidad en la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistemas y órganos (SOC, por sus siglas en inglés) del Diccionario Médico para Actividades Regulativas (MedDRA, por sus siglas en inglés), seguida del término preferido en orden de severidad.

INFECCIONES E INFESTACIONES: peritonitis fúngica, peritonitis bacteriana, infección en el sitio del catéter, e infección relacionada al catéter.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO: trombocitopenia, leucopenia.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE: vasculitis leucocitoclástica, enfermedad del suero, e hipersensibilidad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN: Shock hipoglucémico, sobrecarga de líquidos, deshidratación, y desequilibrio de líquidos.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: coma hipoglucémica, y sensación de ardor.

TRASTORNOS OCULARES: visión borrosa.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS, Y DEL MEDIASTINO: broncoespasmo, y estridor.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: peritonitis esclerótica encapsulante, peritonitis aséptica, efluyente turbio peritoneal, íleo, ascitis, hernia inguinal, y molestia abdominal.

TRASTORNOS CUTÁNEOS Y SUBCUTÁNEOS: necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, urticaria generalizada, erupción cutánea tóxica, edema facial, edema periorbital, erupción cutánea exfoliativa, exfoliación cutánea, prurigo, erupción cutánea (incluyendo macular, papular, eritematosa, y exfoliativa), dermatitis (incluyendo alérgica y por contacto), erupción medicamentosa, eritema, onicomadesis, piel seca, piel agrietada, y ampollas.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS, Y DEL TEJIDO CONECTIVO: artralgia, dolor de espalda, y dolor musculoesquelético.

TRASTORNOS DEL SISTEMA REPRODUCTIVO Y DE LA MAMA: edema peneano, edema escrotal.

TRASTORNOS GENERALES Y MOLESTIAS EN EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN: molestia, pirexia, escalofríos, malestar general, disminución del efecto del medicamento, ineficacia farmacológica, eritema en el sitio del catéter, inflamación en el sitio del catéter, reacción relacionada a la infusión (incluyendo dolor en el sitio de la infusión, dolor en el sitio de la infusión).

ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

No se ha observado potencial de abuso o dependencia del fármaco con Extraneal.

Extraneal
Sobredosis

Proyecto de prospecto

0 4 6 4

Original



No hay datos disponibles sobre las experiencias de sobredosis con Extraneal. Se esperaría que la sobredosis de Extraneal resultara en niveles más altos de icodextrina y sus metabolitos en suero, pero no se sabe qué signos o síntomas pudieran causar mediante la exposición en exceso de las exposiciones en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis con Extraneal, se deberán administrar soluciones basadas en glucosa con la diálisis peritoneal continua.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentaciones

EXTRANEAL está disponible en envase flexible de PVC conteniendo:

1,5 l	8 unidades / caja	Bolsa simple Sistema II (conector Luer)
1,5 l	8 unidades / caja	Con Sistema de Desconexión Integrado Sistema II (conector Luer)
1,5 l	6 unidades / caja	Bolsa simple Sistema II (conector Luer)
1,5 l	6 unidades / caja	Con Sistema de Desconexión Integrado Sistema II (conector Luer)
1,5 l	6 unidades / caja	Con Sistema de Desconexión Integrado (conector Lineo)
2,0 l	5 unidades / caja	Bolsa simple Sistema II (conector Luer)
2,0 l	5 unidades / caja	Con Sistema de Desconexión Integrado Sistema II (conector Luer)
2,0 l	5 unidades / caja	Con Sistema de Desconexión Integrado (conector Lineo)
2,5 l	4 unidades / caja	Bolsa simple Sistema II (conector Luer)
2,5 l	4 unidades / caja	Con Sistema de Desconexión Integrado Sistema II (conector Luer)
2,5 l	4 unidades / caja	Con Sistema de Desconexión Integrado (conector Lineo)

Condiciones de Conservación de Solución para diálisis peritoneal

Se debe conservar a temperatura ambiente sin exceder los 30°C.

El producto no debe ser almacenado por debajo de los 4°C

No utilice EXTRANEAL si la solución no está transparente o el envase está deteriorado.

No utilizar EXTRANEAL después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54102

Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi, Farmacéutica.

Elaborado por: Baxter S.A. de C.V., Civac, Juitepec, Morelos, México

Representado y distribuido en Argentina:

Baxter Argentina S.A. Av. Olivos 4140, (B1667AUT), Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Fecha última revisión: __/__/__

ccds: 10020100803

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co-Dirección Técnica
M.N.: 13.481

Página 13 de 13

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada