

Extraneal icodeextrina

Baxter Hospitalar Ltda.

Solução para Diálise Peritoneal

7,5%

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Extraneal
icodextrina

APRESENTAÇÕES

Solução para Diálise Peritoneal, contendo 75mg de icodextrina

Bolsa plástica incolor de 2000 mL – Bolsa Simples

Bolsa plástica incolor de 2000 mL – Ultrabag (com sistema integrado de tubo em "Y" e no outro extremo, bolsa de drenagem de 2 litros)

VIA INTRAPERITONEAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Solução estéril para diálise peritoneal contendo icodextrina como princípio ativo em uma concentração de 7,5% em solução de eletrólitos.

Cada 100 mL de solução a 7,5% contém:

icodextrina	7,5 g
cloreto de sódio	540 mg
lactato de sódio	450 mg
cloreto de cálcio di-hidratado	25,7 mg
cloreto de magnésio hexaídratado	5,1 mg

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

Conteúdo de eletrólitos na solução a cada 1000 mL:

sódio	133 mEq
cálcio	3,5 mEq
magnésio	0,5 mEq
cloreto	96 mEq
lactato	40 mEq

Osmolaridade (mOsmol/L): 284

pH: 5,0 – 5,6

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Extraneal (icodextrina 7,5%) é indicado para uso uma vez ao dia como parte da terapia de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) ou diálise automatizada (DPA) para o tratamento de insuficiência renal crônica, ao invés de trocas prolongadas, particularmente em pacientes com baixa ultrafiltração com soluções de glicose como pacientes transportadores altos inerentes, transportadores altos transitórios como pacientes com um episódio agudo de peritonite e transportadores altos por uso crônico de glicose, em especial quando estas características de transporte estão presentes em pacientes diabéticos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Extraneal (icodextrina 7,5%) tem demonstrado eficácia como uma solução de diálise peritoneal em ensaios clínicos com aproximadamente 480 pacientes em estágio terminal da doença renal.

Ultrafiltração, uréia e clearance da creatinina

Nos ensaios clínicos de controle ativo de 1 a 6 meses de duração, descritos abaixo, Extraneal (icodextrina 7,5%) usado uma vez ao dia por um longo período em uma diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) ou em uma diálise peritoneal automatizada (DPA) resultou em maior ultrafiltração líquida do que soluções de glicose de 1,5% e 2,5%, e maiores clearances de creatinina e nitrogênio da uréia do que a solução de glicose 2,5%. A ultrafiltração líquida foi semelhante à glicose 4,25% em todos os pacientes nesses estudos. Os efeitos foram geralmente semelhantes em DPAC e DPA.

Em um estudo adicional randomizado, multicêntrico, de controle ativo de 2 semanas em pacientes DPA médio alto/alto transportador, Extraneal (icodextrina 7,5%) usado uma vez ao dia por um longo período produziu uma maior ultrafiltração líquida comparada a glicose 4,25%. As médias de clearance de creatinina e nitrogênio da ureia foram também maiores com Extraneal (icodextrina 7,5%) e a eficiência da ultrafiltração foi melhorada.

Em 175 pacientes randomizados de DPAC para Extraneal (icodextrina 7,5%) (n=90) ou solução de glicose a 2,5% (n=85) no período noturno de 8 a 15 horas por um mês, a média de ultrafiltração líquida para o período noturno foi显著mente maior para o grupo do

Extraneal (icodextrina 7,5%) nas semanas 2 e 4 (Figura 1). A média dos clearances de creatinina e nitrogênio da ureia foram também maiores com Extraneal (icodextrina 7,5%) (Figura 2).

Figura 1 – Média de ultrafiltração líquida para o período noturno

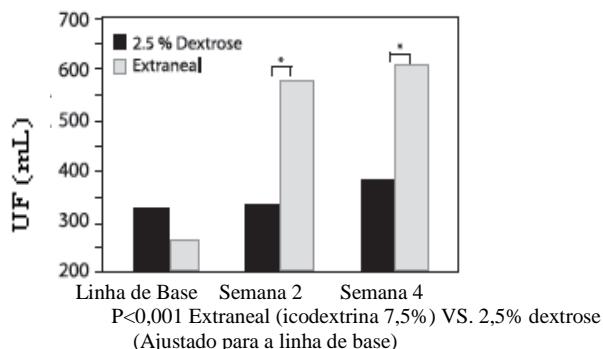
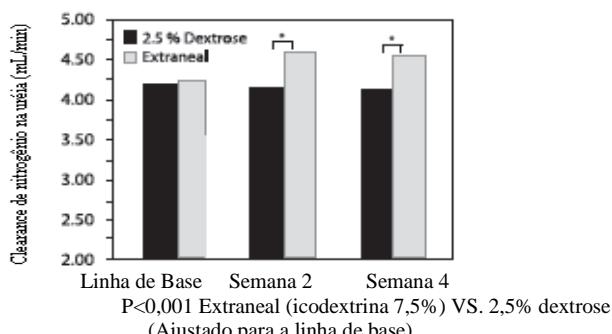
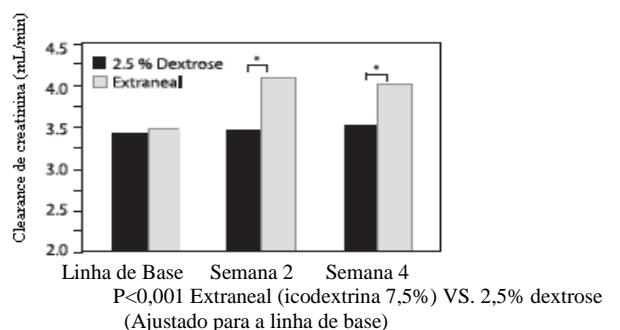


Figura 2 – Média do clearance de creatinina e nitrogênio na ureia para o período noturno

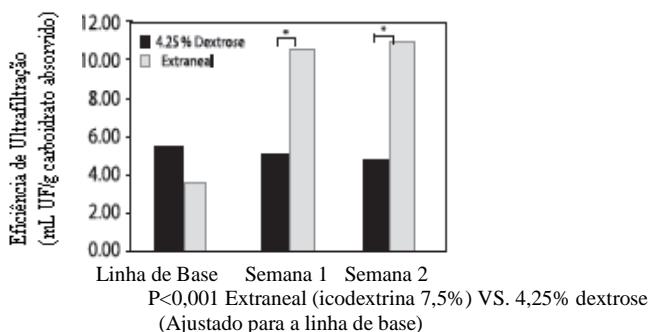
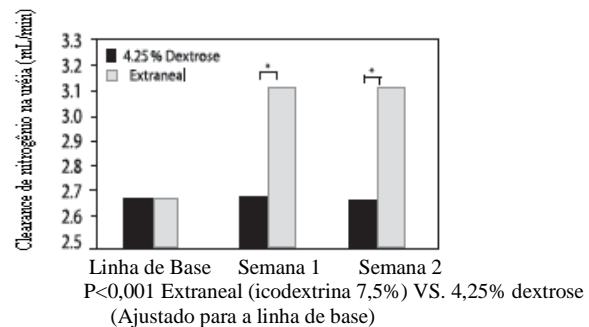
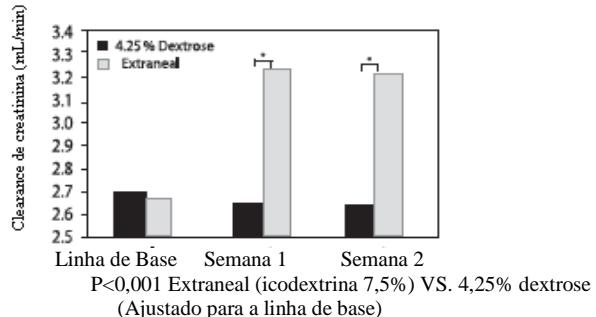
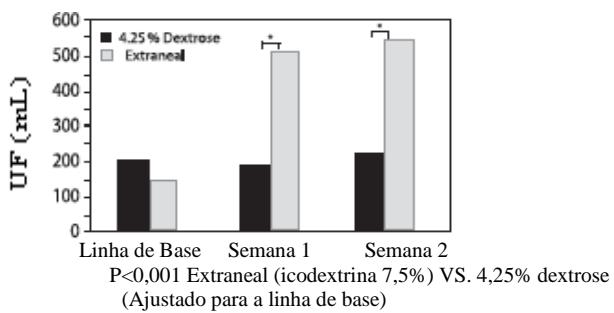


Em outro estudo com 39 pacientes randomizados para Extraneal (icodextrina 7,5%) ou solução de glicose 2,5% por um longo período do dia (10-17 horas) por 3 meses, a ultrafiltração líquida relatada durante o período do tratamento foi (média \pm DP) 278 ± 192 mL para o grupo Extraneal (icodextrina 7,5%) e -138 ± 352 mL para o grupo de glicose ($p <0,001$). A média dos clearances de creatinina e nitrogênio da ureia foram显著mente maior para Extraneal (icodextrina 7,5%) do que para solução de glicose 2,5% na semana 6 e 12 ($p <0,001$).

Em um estudo de seis meses em pacientes de DPAC comparando Extraneal (icodextrina 7,5%) ($n=28$) com glicose 4,25% ($n=31$), a ultrafiltração de líquidos alcançada durante um período médio de 8 horas para Extraneal (icodextrina 7,5%) foi de 510 mL e para glicose 4,25% foi 575 mL. Para um período de 12 horas, a ultrafiltração líquida média foi 575 mL para Extraneal (icodextrina 7,5%) ($n=29$) e 476 mL para glicose 4,25% ($n=31$). Não houve diferença significante entre os dois grupos com relação a ultrafiltração.

Em um estudo de duas semanas em pacientes DPA médio alto/alto transportador (D 4 horas/P creatinina relação $> 0,70$ e uma taxa de D/D_0 de 4 horas $<0,34$, conforme definido pelo teste de equilíbrio peritoneal (TEP), comparando Extraneal (icodextrina 7,5%) ($n=47$) e glicose 4,25% ($n=45$), depois de ajustar no patamar, a média de ultrafiltração líquida alcançada durante o período de 14 ± 2 horas foi显著mente maior para o grupo Extraneal (icodextrina 7,5%) do que para grupo de glicose 4,25% nas semanas 1 e 2 ($p <0,001$, vide Figura 3). Compatível com o aumento de ultrafiltração líquida, houveram também significante aumento dos clearances de creatinina e nitrogênio da ureia e da eficiência da ultrafiltração no grupo do Extraneal (icodextrina 7,5%) ($<0,001$, vide Figura 3).

Figura 3 – Média da ultrafiltração líquida, clearances de creatinina e nitrogênio da ureia e eficiência da ultrafiltração por um período longo em pacientes médio alto/alto transportador.



Características de Transporte da Membrana Peritoneal:

Após um ano de tratamento com Extraneal (icodextrina 7,5%) durante um longo período de troca, não existiram diferenças nas características de transporte da membrana para ureia e creatinina. O coeficiente de área de transferência de massa (MTAC) para ureia, creatinina e glicose em um ano não foi diferente em pacientes recebendo tratamento com Extraneal (icodextrina 7,5%) ou solução de glicose 2,5% por um longo período.

Dados de Segurança Pré-clínica

As diferenças entre os animais de teste com função renal normal e pacientes com DPAC/DPA com insuficiência renal avançada ou completa limitam o valor dos estudos pré-clínicos. No entanto, estudos IV e IP agudos em camundongos e ratos demonstraram que não há efeito em doses de até 2000 mg/Kg. A administração Intraperitoneal (IP) duas vezes ao dia de uma solução de icodextrina a 20% durante 28 dias a ratos e cachorros não demonstrou toxicidade em órgãos ou tecido eleitos. O principal efeito ocorreu na dinâmica do equilíbrio de líquidos.

Os estudos *in vitro* e *in vivo* sobre mutagenicidade demonstraram resultados negativos. Não são factíveis os estudos de carcinogenicidade com o produto, mas são pouco prováveis os efeitos carcinogênicos, dada a natureza química da molécula, sua falta de efeito farmacológico, ausência de toxicidade em órgãos estudados e resultados negativos nos estudos de mutagenicidade.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A icodextrina é um polímero de glicose proveniente de amido que atua como um agente osmótico quando administrado por via intraperitoneal para diálise peritoneal. Uma solução a 7,5% é aproximadamente iso-ósmostral com o soro, mas produz ultrafiltração mantida durante um período de até 12 horas em Diálise Peritoneal (DP). Há uma redução da carga calórica em comparação com soluções de glicose hiperosmolares. O volume de ultrafiltração produzido é comparável com o de glicose 4,25% quando se utiliza em Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (DPAC). As concentrações sanguíneas de glicose e insulina são mantidas sem alteração.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A absorção da icodextrina pela cavidade peritoneal segue uma cinética de ordem zero, consistente com o transporte convectivo pelas vias linfáticas peritoneais. Em um estudo farmacocinético de dose única empregando Extraneal (icodextrina 7,5%) em pacientes de diálise peritoneal, uma média de 40% (60g) de icodextrina infundida foi absorvida durante uma permanência de 12 horas. Os níveis plasmáticos de icodextrina se elevaram durante a permanência e se reduziram após drenagem da solução. Os níveis de pico da icodextrina e seus metabólitos no plasma (media Cpico 2,2 g/L) foram observados no final da troca de longa duração (Tmáx média = 13 horas).

No estado de equilíbrio, o nível plasmático médio de icodextrina mais seus metabólitos foi de cerca de 5 g/L. Em estudos de dose múltipla, os níveis de icodextrina no estado estacionário foram alcançados em uma semana. Os níveis plasmáticos voltaram aos valores basais em 7 dias após a interrupção da administração de icodextrina.

Metabolismo

A icodextrina é metabolizada pela α -amilase em oligossacarídeos com um baixo grau de polimerização (GP), incluindo a maltose (GP2), maltotriose (GP3), maltotetraose (GP4) e outras variedades com elevado peso molecular. Num estudo de dose única, revelou-se um aumento progressivo das concentrações plasmáticas de GP2, GP3 e GP4, com um perfil similar ao da icodextrina total, atingindo valores de pico no final da permanência prolongada e reduzindo-se posteriormente.

Somente se observaram aumentos muito pequenos nos níveis sanguíneos dos oligossacarídeos maiores que a maltose, a maltotriose ou a maltotetraose. O metabolismo intraperitoneal da icodextrina pode ocorrer, tal como sugerido pelo aumento progressivo da concentração de polímeros menores no dialisado, durante a permanência de 12 horas. Uma vez que os níveis destes metabólitos no dialisado superaram os níveis do sangue, é provável que a sua presença no dialisado se deva ao metabolismo intraperitoneal mais que a difusão a partir do sangue.

O estado de equilíbrio dos níveis de metabólitos da icodextrina foi alcançado em uma semana, observando-se níveis plasmáticos estáveis com a administração em longo prazo.

Eliminação

A contribuição da excreção renal da icodextrina é pequena (de <1% a ~8% da quantidade absorvida), sendo diretamente proporcional ao nível da função renal residual. É provável certa eliminação dos metabólitos menores da icodextrina na cavidade peritoneal (por exemplo, através de diálise), especialmente o GP2 e o GP3.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Extraneal (icodextrina 7,5%) não deve ser utilizado em pacientes com alergia a polímeros a base de amido de milho e/ou icodextrina, em pacientes com intolerância à maltose ou isomaltose, em pacientes com alterações no armazenamento de glicogênio ou em pacientes com acidose lática severa preexistente.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com intolerância à maltose ou isomaltose, com alterações no armazenamento de glicogênio e/ou com acidose lática grave pré-existente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Somente utilizar monitores específicos de glicose e tiras reativas para medir os níveis de glicemia em pacientes com Extraneal (icodextrina 7,5%), solução para diálise peritoneal.

Os métodos baseados em glicose desidrogenase pirroquinolina quinona (GDH-PQQ) ou de glicose-di-oxidoredutase (GDO) não devem ser utilizados. Além disso, não se devem usar monitores de glicose no sangue que usam métodos baseados em glicose desidrogenase flavina-adenina dinucleotídeo (GDH-FAD). O uso de monitores de glicose baseados em métodos de GDH-PQQ, GDO e GDH-FAD e de tiras reativas, por pacientes que usam Extraneal (icodextrina 7,5%) pode causar uma leitura falsa de glicose alta (devido a presença de maltose), que pode resultar na interrupção do tratamento de hipoglicemia ou administração de mais insulina do que é necessário. Ambas as situações resultam em hipoglicemia não detectada que resulta em perda de consciência, coma, dano neurológico permanente ou morte. Os níveis de Extraneal (icodextrina 7,5%) no plasma e seus metabólitos voltam ao inicial em um prazo aproximado de 14 dias depois da

suspensão da administração. Portanto, os níveis falsamente altos de glicose podem ser medidos até duas semanas após a suspensão da terapia com Extraneal (icodextrina 7,5%) quando se utilizam monitores de glicose no sangue baseados em GDH-PQQ, GDO e GDH-FAD e tiras reativas.

Como os monitores de glicose no sangue baseados em GDH-PQQ, GDO, e GDH-FAD podem ser utilizados em esquemas hospitalares, é importante que os profissionais de saúde, de pacientes com diálise peritoneal que utilizem Extraneal (icodextrina 7,5%), revisem cuidadosamente a informação do produto do sistema de análise de glicose no sangue, incluindo a das tiras reativas, para determinar se o sistema é adequado para o uso com Extraneal (icodextrina 7,5%).

Para evitar a administração inadequada de insulina, instruir os pacientes para que alertem aos profissionais de saúde acerca de esta interação, sempre que ingressarem ao hospital.

O (s) fabricante (s) do monitor e das tiras reativas deve ser contatado para determinar se a icodextrina ou a moltose causam interferência ou leituras falsamente elevadas de glicose. Para a lista dos números gratuitos dos fabricantes dos monitores de glicose e das tiras reativas, contate a Baxter ou visite www.glicosesafety.com.

Extraneal (icodextrina 7,5%) foi desenvolvido somente para administração intraperitoneal. Não deve ser administrado por injeção intravenosa.

A esclerose peritoneal encapsulante (EPS, sigla em inglês) é uma complicação conhecida e pouco frequente da diálise peritoneal. Reportou-se EPS em pacientes que usam soluções de diálise peritoneal, excluindo Extraneal (icodextrina 7,5%). Foram reportados resultados pouco frequentes, mas fatais.

Em caso de peritonite, a escolha e posologia dos antibióticos devem ser feita com base nos resultados dos estudos de identificação e sensibilidade do (os) organismo(s) isolado (s) quando possível. Antes da identificação do (s) organismo(s) envolvido (s), pode-se indicar antibióticos de amplo espectro.

Foram reportadas reações de hipersensibilidade pouco frequentes, e sérias com Extraneal (icodextrina 7,5%), tais como necrólise epidérmica tóxica, angioedema, doença do soro, eritema multiforme e vasculite leucocitoclastica. Em caso de suspeita de alguma reação séria, suspenda o uso de Extraneal (icodextrina 7,5%) e inicie o tratamento adequado segundo se indique clinicamente.

Os pacientes com acidose láctica severa não deverão ser tratados com soluções para diálise peritoneal baseadas em lactato. Recomenda-se que os pacientes com predisposição conhecida que leve ao risco de acidose láctica (por ex., insuficiência renal aguda, erros congênicos de nascimento, tratamento com medicamentos tais como metformina e inibidores nucleósides/nucleotídeos da transcriptase reversa (NRTI, sua sigla em inglês) sejam monitorados para a ocorrência de acidose láctica antes do início do tratamento e durante o tratamento com soluções para diálise peritoneal baseadas em lactato.

Ao prescrever a solução que será utilizada para algum paciente em particular, deve-se prestar atenção para interação potencial entre o tratamento de diálise e a terapia indicada para outras enfermidades existentes. Os níveis de potássio no soro devem ser monitorados cuidadosamente em pacientes tratados com glicosídeos cardíacos. Por ex., a retirada rápida de potássio pode provocar arritmias em pacientes cardíacos que usam digitálicos ou medicamentos similares; a hipercalemia, a hipermagnesemia, ou a hipocalémia podem mascarar a toxicidade por digitálicos. A correção de eletrólitos por diálise pode precipitar os sinais e sintomas de excesso de digitálicos. Em contrapartida, pode ocorrer toxicidade em doses sub-ótimas de digitálicos se o potássio se encontra em nível baixo ou se o cálcio está elevado.

Precauções relacionadas à diálise peritoneal

As seguintes condições podem predispor a reações adversas aos procedimentos de diálise peritoneal: doenças abdominais, incluindo defeitos mecânicos incorrigíveis que impedem a farmacodinâmica eficaz ou aumentam o risco de infecção, ruptura da membrana peritoneal e diafragma por cirurgia, anomalias congênitas ou trauma antes da cicatrização completa, os tumores abdominais, infecções da parede abdominal, hérnias, fistula fecal, colostomia ou ileostomia, episódios frequentes de diverticulite, doença inflamatória do intestino ou doença isquémica do intestino, grandes policistos nos rins, ou outras condições que comprometem a integridade da parede abdominal, da superfície abdominal ou da cavidade intra-abdominal, que ocasionam perda de função peritoneal ou extensas aderências que comprometem a função peritoneal. Condições que impedem a nutrição normal, função respiratória prejudicada, colocando um enxerto aórtico recente, e deficiência de potássio pode também predispor a complicações da diálise peritoneal.

Durante o procedimento de DP deve ser utilizada técnica asséptica para reduzir a possibilidade de infecção. Após o uso, o líquido drenado deve ser inspecionado para observação da presença de fibrina ou turbidez, o qual pode indicar a presença de peritonite.

A infusão de volume excessivo de solução de diálise peritoneal na cavidade peritoneal se caracteriza por distensão abdominal, sensação de inchaço ou falta de ar. O tratamento consiste em drenar a solução de diálise peritoneal da cavidade peritoneal.

Extraneal (icodextrina 7,5%) não contém potássio devido ao risco de hipercalemia.

A adição de cloreto de potássio (em uma concentração de até 4 mEq/L) pode estar indicada em situações onde há um nível normal de potássio sérico ou hipocalémia, evitando assim a hipocalémia severa. Esta decisão somente deve ser tomada após minuciosa avaliação dos níveis de potássio sérico e corporal total; e sob a orientação de um profissional médico.

Necessidade de um profissional médico capacitado

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com conhecimento no cuidado de pacientes com insuficiência renal.

O estado volêmico do paciente deve ser cuidadosamente monitorado para evitar hipervolemia ou hipovolemia e consequências potencialmente graves, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, diminuição do volume e choque hipovolêmico. Deve-se manter um registro preciso do equilíbrio de fluidos e deve-se controlar o peso corporal do paciente.

Perdas significativas de proteínas, aminoácidos, vitaminas solúveis em água e outros fármacos podem ocorrer durante a diálise peritoneal. Deve-se acompanhar o estado nutricional e fornecer a terapia de reposição quando necessário.

Em pacientes com hipercalemia, especialmente naqueles com soluções de diálise peritoneal baixa em cálcio, o cuidado deve ser tomado com o fato de que Extraneal (icodextrina 7,5%) não é uma solução eletrolítica pobre em cálcio.

Soluções turvas, contendo material particulado ou com vazamentos aparentes não deverão ser utilizadas.

diabetes mellitus dependentes de insulina

Pacientes com diabetes mellitus podem necessitar de insulina adicional para manter o controle glicêmico durante a DP, sendo assim, quando houver mudança para Extraneal (icodextrina 7,5%) podem necessitar de um ajuste na dose de insulina. Devem ser realizadas medidas de glicose no sangue com um método específico para glicose, para evitar interferência com a maltose.

Deve-se instruir o paciente para que soluções com turbidez, que contenham partículas visíveis ou apresentam evidências de fungos não sejam utilizadas.

Durante todo o procedimento deve ser utilizada técnica asséptica.

Para diminuir possível desconforto durante a administração, deve-se instruir o paciente para que as soluções para diálise peritoneal sejam aquecidas com a sobre bolsa a 37°C antes do seu uso. No entanto, isso deve ser feito utilizando-se calor seco. É melhor aquecer as soluções dentro da sobre bolsa usando compressas quentes. Para evitar a contaminação, as soluções não devem ser submersas em água para aquecimento. As soluções não deverão ser aquecidas em banho-maria ou em micro-ondas. Aquecer a solução acima de 40°C pode ser prejudicial para a solução.

Devido à interferência do Extraneal (icodextrina 7,5%) com a glicose desidrogenase pirroquinolina quinona (GDH-PQQ), a glicose-di-oxidoredutase (GDO) e algumas medições de glicemia por métodos baseados em glicose desidrogenase flavina-adenina dinucleotídeo (GDH-FAD), os pacientes deverão ser instruídos a utilizarem somente medidores de glicose e tiras reativas específicas para glicose.

Pergunte em sua unidade o método mais conveniente para medir a glicemia (glicosímetro).

- O médico ou a enfermeira de DP deverá ser informado antes da mudança do monitor de glicose ou tira reativa;
- Em caso de hospitalização ou necessidade de internação em sala de emergência, o pessoal do hospital deve ser informado sobre a utilização de Extraneal (icodextrina 7,5%) e que a icodextrina ou maltose podem dar uma leitura falsa de glicose alta com alguns tipos de monitores de glicose ou tiras reativas. Se houver alguma pergunta relacionada com o monitor de glicose e/ou sobre os resultados dos testes de glicose, o médico ou a enfermeira de DP deverão ser comunicados.
- A suspensão do uso de Extraneal (icodextrina 7,5%) não reduzirá imediatamente o risco de uma possível interferência com os monitores de glicose. Os níveis plasmáticos de icodextrina e seus metabólitos exigem no mínimo 10 dias para deixarem de ser detectados.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Não foram realizados estudos formais de forma específica na população geriátrica. Não obstante, 140 dos pacientes dos estudos clínicos de Extraneal (icodextrina 7,5%) tinham 65 anos de idade ou mais, com 28 dos pacientes de 75 anos de idade ou mais. Não se observaram diferenças globais na segurança ou eficácia entre estes pacientes e os pacientes menores de 65 anos. Ainda que a experiência clínica não tenha identificado diferenças nas respostas entre os pacientes de idade avançada e nos pacientes mais jovens, não se pode descartar maior sensibilidade de alguns indivíduos de idade mais avançada.

Efeitos sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas

É possível que pacientes em diálise peritoneal apresentem efeitos não desejados que poderiam afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Não foram conduzidos estudos de reprodução animal completa, incluindo o desenvolvimento embriofetal no útero com exposição múltipla em humanos com Extraneal ou Icodextrina. Portanto, não se sabe se a icodextrina ou a solução de Extraneal pode provocar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Extraneal somente deve ser utilizado em mulheres grávidas quando os benefícios do tratamento superarem os potenciais riscos.

Lactação

Não se sabe se a icodextrina ou seus metabólitos são excretados no leite materno.

Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, deve-se ter precaução ao administrar Extraneal (icodextrina 7,5%) a uma mulher lactante.

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade.

A icodextrina não mostrou evidência de potencial genotoxicidade no teste de mutação celular bacteriana reversa (teste de Ames) *in vitro*, no teste de aberração cromossômica em células mamárias *in vitro* em mamíferos (prova em células de ovário de hamster chinês CHO, sua sigla em Inglês), nem no teste de micronúcleos *in vivo* em ratas. Não há estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de Extraneal (icodextrina 7,5%) ou da Icodextrina. A icodextrina se deriva da maltodextrina, um ingrediente comum em alimentos.

Um estudo de fertilidade em ratas em que os machos e fêmeas foram tratados durante 4 e 2 semanas, respectivamente, antes do acasalamento, e até ao dia 17 da gestação, com até 1,5 g / kg / dia (um terço da exposição humana baseada mg/m2) resultou em pesos ligeiramente inferiores nos epidídimos do grupo com altas doses do sexo masculino comparado com o grupo de controle. O significado toxicológico deste achado não foi evidente dado que nenhum outro órgão reprodutivo foi afetado e se demonstrou a fertilidade em todos os machos. O estudo não demonstrou qualquer efeito do tratamento com Icodextrin sobre o desempenho do acasalamento, a fertilidade, a resposta da camada de sobrevivência do embrião, e do crescimento e desenvolvimento fetal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidos estudos de interação com Extraneal (icodextrina 7,5%). Não foi realizada avaliação dos efeitos de Extraneal (icodextrina 7,5%) no citocromo P450. As concentrações sanguíneas de medicamentos dializáveis podem diminuir devido ao processo de diálise peritoneal. Desconhece-se, no entanto, as concentrações no sangue de medicamentos dializáveis podem diminuir devido ao processo de diálise. Se necessário, deve-se instituir um tratamento corretivo. Em pacientes que utilizam glicosídeos cardíacos, será necessário revisar cuidadosamente as concentrações plasmáticas de potássio, cálcio e magnésio no plasma. Em casos de concentrações anormais devem ser tomadas medidas adequadas. Em pacientes que utilizam glicosídeos cardíacos (digoxina e outros), os níveis de cálcio, potássio, e magnésio em plasma devem ser monitorados cuidadosamente.

Alguns aditivos podem ser incompatíveis com Extraneal (icodextrina 7,5%).

Adição de potássio

Extraneal (icodextrina 7,5%) não contém potássio pois a diálise pode ser realizada para corrigir a hipercalemia. Em pacientes com níveis de potássio sérico normais ou baixos, a adição de cloreto de potássio (até uma concentração de 4mEq/L) pode estar indicada para prevenir a hipocalêmia severa. A decisão de adicionar cloreto de potássio deve ser tomada pelo médico após cuidadosa avaliação do potássio sérico.

Adição de Insulina

A adição de insulina ao Extraneal (icodextrina 7,5%) foi avaliada em 6 pacientes diabéticos insulino-dependentes em tratamento com DPCA para a insuficiência renal crônica. Não se observou nenhuma interferência de Extraneal (icodextrina 7,5%) na absorção de insulina da cavidade peritoneal nem na capacidade da insulina para controlar a glicose sanguínea. Deve-se realizar um monitoramento adequado da glicose sanguínea ao iniciar a terapia com Extraneal (icodextrina 7,5%) em pacientes diabéticos, ajustando a dose de insulina caso necessário.

Adição de Heparina

Não se conduziram estudos de interação medicamentosa em humanos com heparina. Os estudos *in vitro* não mostraram evidência de incompatibilidade de heparina com Extraneal (icodextrina 7,5%).

Adição de Antibióticos

Não se conduziram estudos de interação medicamentosa com antibióticos em humanos. Os estudos *in vitro* que avaliaram a concentração mínima inibidora (MIC, sua sigla em inglês) de vancomicina, cefazolina, ampicilina, ampicilina/flucoxacilina, ceftazidima, gentamicina, e anfotericina não demonstraram evidência de incompatibilidade de estes antibióticos com Extraneal (icodextrina 7,5%).

No entanto, os aminoglicosídeos não devem ser misturados com as penicilinas devido às suas incompatibilidades químicas.

Análises Laboratoriais**Glicose no sangue**

A medição de glicose no sangue deve ser feita com um método específico de glicose para evitar a interferência de maltose com os resultados do teste. Foram observados níveis falsamente elevados de glicose com os dispositivos para monitorizar a glicose no sangue e com as tiras reativas que usam glicose desidrogenase pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ), glicose-colorante-oxidorredutase (GDO), e alguns métodos baseados em glicose desidrogenase flavin-adenina nucleótido (GDH-FAD). Não se deve empregar GDH-PQQ, glicose-colorante-oxidorredutase, nem alguns métodos baseados em GDH-FAD para medir os níveis de glicose em pacientes que receberam Extraneal (icodextrina 7,5%).

Eletrólitos no soro

Foi observada uma diminuição de sódio e cloreto sérico em pacientes usando Extraneal (icodextrina 7,5%).

A variação média do sódio sérico baseado na última verificação do estudo foi de -2,8 mmol/L para pacientes com Extraneal (icodextrina 7,5%) e -0,3 mmol/L para pacientes com a solução de controle. Quatro pacientes com Extraneal (icodextrina 7,5%) e dois pacientes controle desenvolveram sódio sérico <125 mmol/L. As alterações médias de cloreto de sódio do início até a última verificação do estudo foi de - 2,0 mmol/L para pacientes com Extraneal (icodextrina 7,5%) e + 0,6 mmol/L para pacientes de controle. Mudanças similares foram observadas na química do sangue em um estudo clínico adicional na sub-população de pacientes de transporte de médio a alto e transporte alto. As diminuições nos níveis de soro de sódio e de cloro podem ser relacionadas com a diluição resultante da presença de

metabólitos de icodextrina no plasma. Embora essas reduções tenham sido pequenas e clinicamente irrelevantes, recomenda-se a monitorização dos níveis de eletrólitos no soro de pacientes, como parte das químicas de sangue de rotina.

Extraneal (icodextrina 7,5%) não contém potássio. Avaliar o potássio no soro antes da administração de cloreto de potássio para o paciente. Nas situações em que existe um nível normal de potássio no soro ou hipocalêmia, pode ser necessária a adição de cloreto de potássio (até uma concentração de 4 mEq/L) à solução para prevenir a hipocalêmia severa. Isto deve ser feito em uma avaliação cuidadosa do potássio sérico e corporal total e apenas sob a supervisão de um médico.

Deve-se monitorar periodicamente os fluidos, hemograma, bioquímica do sangue, as concentrações de eletrólitos e bicarbonato. Se os níveis séricos de magnésio no soro são baixos, pode-se usar suplementos de magnésio.

Amilase no soro

Em pacientes em terapia com Extraneal (icodextrina 7,5%) foi observada uma diminuição da atividade da amilase sérica. Os estudos preliminares indicam que a icodextrina e seus metabólitos interferem com os ensaios de amilase baseados em enzimas, resultando em valores inexactamente baixos. Isto deverá ser levado em conta ao avaliar os níveis de amilase no soro para o diagnóstico e monitoramento de pancreatite em pacientes que utilizam Extraneal (icodextrina 7,5%).

Foi observada diminuição de sódio e cloreto séricos assim como uma aparente diminuição da atividade da amilase sérica em pacientes que utilizam Extraneal (icodextrina 7,5%).

Fosfatase alcalina

Também foi observado um aumento do nível médio de fosfatase alcalina sérica em estudos clínicos de enfermidade renal em etapa terminal (ESRD) usando Extraneal (icodextrina 7,5%).

Não se observaram aumentos associados às provas de função renal. Os níveis de fosfatase alcalina no soro não mostraram evidência de elevação progressiva durante um período de estudo de 12 meses. Os níveis regressaram à normalidade aproximadamente duas semanas depois da suspensão de Extraneal (icodextrina 7,5%).

Houve casos individuais em que a elevação da fosfatase alcalina foi associada ao AST (GOT) elevado, mas nenhum aumento foi considerado como relacionado ao tratamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 - 30°C). Não utilizar a menos que a solução esteja transparente e o recipiente intacto.

O prazo de validade é de 24 meses.

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.

Solução estéril, límpida e livre de partículas visíveis.

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: exclusivamente Intraperitoneal. Não utilizar para administração intravenosa.

Utilizar técnica asséptica.

Extraneal (icodextrina 7,5%) é recomendado para uso durante um período de permanência maior, ou seja, em DPAC normalmente durante a noite e em DPA durante o dia.

Adultos: por administração intraperitoneal limitada a uma única troca em cada período de 24 horas, como parte de uma terapia de DPAC ou DPA.

Idosos: posologia igual aos adultos.

Crianças: não é recomendado para crianças (menores de 18 anos).

Extraneal (icodextrina 7,5%) deve ser administrado a uma velocidade de infusão que seja cômoda para o paciente. O volume administrado deve ser determinado pelo médico o prescreveu.

A modalidade de terapia, a frequência do tratamento, a quantidade de trocas, a duração da permanência e a extensão da diálise devem ser definidas e supervisionadas pelo médico.

O medicamento deve ser infundido durante um período de aproximadamente 10 a 20 minutos, a uma velocidade que seja cômoda para o paciente. Para pacientes adultos de superfície corporal normal, o volume infundido não deve exceder 2,0 L. O tempo de permanência recomendado é entre 8 e 12 horas em DPAC e de 14 e 16 horas em DPA. A drenagem do líquido ocorre por gravidade a uma velocidade

cômoda para o paciente. O líquido drenado deve ser inspecionado para observação da presença de fibrina ou turbidez, que podem indicar a presença de infecção.

Para uso único. Desprezar qualquer quantidade restante da solução.

Os pacientes deverão ser monitorados estritamente para evitar desidratação ou hiper-hidratação. Deve-se manter um registro exato do balanço de líquidos e deve-se monitorar o peso corporal do paciente para evitar as consequências potencialmente severas, incluindo a insuficiência cardíaca congestiva, a diminuição do volume, e o choque hipovolêmico.

Não administrar se a solução não estiver transparente, se contiver partículas em suspensão ou sedimentos, ou mostra evidencia de vazamentos ou se os lacres não estão intactos.

Preparação e Administração - DPA

Para abrir

Rasgar a sobre bolsa no picote e retire a bolsa de solução. Uma ligeira opacidade do plástico poderá ser observada devido à absorção de umidade durante o processo de esterilização. Isso é normal e não afeta a qualidade e segurança da solução. A opacidade diminuirá gradualmente. Se a adição de medicamento suplementar for necessária, seguir as instruções descritas abaixo, antes da preparação para a administração.

Verificar se existem vazamentos comprimindo firmemente a bolsa interna.

Inspeção da integridade da bolsa

Inspeccione a bolsa para sinais de vazamentos e verifique vazamentos diminutos comprimindo firmemente a bolsa interna.

Adição de medicamentos

Alguns medicamentos a serem adicionados podem ser incompatíveis com Extraneal (icodextrina 7,5%).

Se o protetor do sítio de injeção de medicamentos estiver ausente ou parcialmente removido, não utilizar o produto.

Preparação dos Materiais

1. Colocar a máscara facial.
2. Lavar as mãos.
3. Fazer assepsia da superfície de trabalho.
4. Rasgar a sobre bolsa com firmeza em um dos seus lados a partir da parte superior e retirar a bolsa.
5. Colocar a bolsa sobre a superfície de trabalho.
6. Ispencionar o conector e assegurar que o anel protetor do sítio de saída está colocado adequadamente. Se o protetor do sítio de saída não estiver junto ao conector, não utilizar a bolsa e desprezá-la.
7. Comprimir a bolsa de solução e verificar se não há vazamentos. Em caso de haver vazamento, desprezar a bolsa já que a esterilidade da solução está em risco.

Nota: a presença de pequenas gotas dentro da sobre bolsa não é motivo para desprezar a bolsa.

Adição de medicamentos

1. Se faltar a tampa de borracha no sítio de administração do medicamento ou se está parcialmente retirada, não utilizar o produto.
2. Ispencionar a bolsa de solução e assegurar que o sítio de injeção ou a borracha encontram-se em seu lugar. Caso contrário descartar a bolsa.
3. Colocar a máscara e lavar as mãos.
4. Colocar a bolsa de solução com o sítio de injeção para cima.
5. Fazer a assepsia do sítio de injeção da bolsa de solução e na tampa do frasco do medicamento.
6. Abrir a seringa com agulha de calibre 19-25 e de 25 mm de largura.
7. Lavar as mãos.
8. Segurar o sítio de injeção de medicamentos entre o dedo polegar e o indicador.
9. Pressionar o sítio de injeção e introduzir o medicamento.
10. Assegurar que a solução adicionada não permaneça no sítio.
11. Inverter a bolsa de solução várias vezes para misturar o medicamento com a solução.

Preparação e Administração

1. Reunir todos os materiais necessários para o tratamento de DPA.
2. Colocar a bolsa sobre o aquecedor da cicladora que esteja sendo utilizada e seguir as instruções que acompanham o equipamento.
3. Retirar o protetor plástico do sítio de entrada da bolsa. Se um vazamento for observado, descartar a bolsa.
4. Conectar o equipo descartável apropriado à bolsa de solução. Seguir todas as instruções de uso do equipamento e as instruções de uso do equipo DPA.
5. Conectar o equipo descartável apropriado ao equipo de transferência e seguir todas as instruções de uso que acompanham o equipamento e as instruções de uso do equipo de transferência.

Preparação e Administração - DPAC (Sistema Ultrabag)

Preparação dos Materiais

1. Colocar a máscara facial.
2. Lavar as mãos.

3. Fazer assepsia da superfície de trabalho.
4. Reunir os materiais necessários (2 pinças azuis, máscara e Minicap).
5. Rasgar a sobre bolsa com firmeza em um dos seus lados a partir da parte superior e retirar a bolsa.
6. Colocar a bolsa sobre a superfície de trabalho.
7. Desenrolar as linhas, separando suavemente as uniões e esticá-las.
8. Isppecionar o conector e assegurar que o anel protetor do sítio de saída está colocado adequadamente. Se o protetor do sítio de saída não estiver junto ao conector, não utilizar a bolsa e desprezá-la.
9. Comprimir a bolsa de solução e verificar se não há vazamentos. Em caso de haver vazamento, desprezar a bolsa já que a esterilidade da solução está em risco.
10. Assegurar-se que o lacre não esteja rompido. Caso esteja, não utilizar a bolsa.
11. Verificar que as linhas e a bolsa de drenagem não contenham solução. Se houver, desprezá-la.

Nota: a presença de pequenas gotas dentro da sobre bolsa não é motivo para desprezar a bolsa.

Adição de medicamentos

Se faltar a tampa de borracha no sítio de administração do medicamento ou se está parcialmente retirada, não utilizar o produto.

1. Isppecionar a bolsa de solução e assegurar que o sítio de injeção ou a borracha encontram-se em seu lugar. Caso contrário descartar a bolsa.
2. Colocar a máscara e lavar as mãos.
3. Colocar a bolsa de solução com o sítio de injeção para cima.
4. Fazer a assepsia do sítio de injeção da bolsa de solução e na tampa do frasco do medicamento.
5. Abrir a seringa com agulha de calibre 19-25 e de 1" (25 mm) de largura.
6. Lavar as mãos.
7. Segurar o sítio de injeção de medicamentos entre o dedo polegar e o indicador.
8. Pressionar o sítio de injeção e introduzir o medicamento.
9. Assegurar que a solução adicionada não permaneça no sítio.
10. Inverter a bolsa de solução várias vezes para misturar o medicamento com a solução.

Administração

1. Colocar a máscara e lavar as mãos.
2. Preparar os materiais de acordo com a técnica correspondente.
3. Se a administração de medicamentos na bolsa é indicada, aplique neste momento (com a técnica correspondente).
4. Manter correta e firmemente o anel protetor da bolsa e manter a linha de curta de transferência.
5. Conectar a linha de transferência ao conector do paciente da linha em Y.
6. Pendurar a bolsa de solução e baixar a bolsa de drenagem a uma zona segura.
7. Abra a linha curta de transferência para drenar o líquido da cavidade peritoneal.
8. Finalizada a drenagem, gire a chave para fechar a linha curta de transferência.
9. Romper o lacre.
10. Deixar que o líquido da bolsa nova chegue até a bolsa de drenagem com o objetivo de limpar as linhas do sistema
11. Colocar a pinça na linha de drenagem.
12. Girar a chave para abrir a linha curta de transferência com objetivo de infundir o líquido novo à cavidade peritoneal.
13. Ao finalizar a infusão, gire a chave para cerrar fechar a linha de transferência.
14. Fechar a linha de infusão e drenagem com a pinça.
15. Abrir o Minicap.
16. Manter a máscara, lavar e secar as mãos cuidadosamente.
17. Verificar que a esponja no interior da tampa esteja impregnada com solução de iodopovidona.
18. Segure a linha curta de transferência, desconecte a bolsa dupla e colocar o novo Minicap firmemente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram identificadas as seguintes reações adversas durante a fase de pós-registro de Extraneal (icodextrina 7,5%). Como estas reações são reportadas de forma voluntária em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar a confiabilidade da frequência nem estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. As reações adversas são listadas por classe de sistema e órgãos (SOC, sua sigla em inglês) do Dicionário Médico para Atividades Reguladoras (MedDRA, sua sigla em inglês), seguida pela terminação preferida em ordem de severidade.

Infecções e infestações: peritonite fúngica, peritonite bacteriana, infecção do local de saída do cateter, infecção relacionada ao cateter.

Transtornos do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia, leucopenia.

Transtornos do Sistema Imune: vasculites leucocitoclástica, doenças do soro, hipersensibilidade.

Transtornos Metabólicos e Nutricionais: choque hipoglicêmico, sobrecarga de líquidos, desidratação, desequilíbrio de líquidos.

Transtornos do sistema nervoso: coma hipoglicêmico e sensação de ardor.

Transtornos Oculares: visão borrada.

Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais: broncoespasmo e estridor.

Transtornos Gastrointestinais: Esclerose peritoneal encapsulante, peritonite asséptica (*), líquido de diálise turvo, fíleo, ascite, hérnia inguinal, mal-estar abdominal.

Transtornos Cutâneos e Subcutâneos: necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, urticária generalizada, erupção cutânea tóxica, edema facial, edema periorbital, erupção esfoliativa, esfoliação dérmica, prurido, erupção (incluindo erupção macular, papular e eritematosa), dermatite (incluindo dermatite alérgica e de contato), erupção por medicamentos, eritema, onicomadese, pele seca, rachada e com bolhas.

Transtornos Musculoesqueléticos e do tecido conectivo: artralgia, dor nas costas, dor musculoesquelética.

Transtornos da mama e do Sistema Reprodutivo: edema peniano, edema do escroto.

Transtornos gerais e condições do lugar de administração: mal-estar, febre, calafrios, mal-estar, diminuição do efeito de medicamentos, a ineficácia farmacológica, eritema no local de saída da saída do cateter, inflamação no local de saída do cateter, reação relacionada à infusão (incluindo dor no local da infusão e dor no local da infusão).

Lesão, intoxicação e complicações pelo procedimento: interação com o dispositivo.

(*) reduzido ao seu menor nível

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre os efeitos de superdose. No entanto, a administração contínua de mais de uma bolsa de Extraneal (icodextrina 7,5%) em 24 horas aumentaria as concentrações plasmáticas de metabólitos de carboidratos e maltose. Os efeitos desse aumento são desconhecidos, mas poderia ocorrer um aumento da osmolaridade no sangue. O tratamento poderia ser realizado por diálise peritoneal sem icodextrina ou hemodiálise.

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

III - DIZERES LEGAIS:

Reg. MS. nº: 1.0683.0172
Farm. Resp.: Jonia Gurgel Moraes
CRF-SP nº: 10.616

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda.
Rua Henri Dunant, 1.383 – Torre B
12º andar – Conj. 1201 e 1204
São Paulo/SP
CNPJ 49.351.786/0001-80

Fabricado por:

Baxter S.A. de C.V
Av. de los 50 Metros Nº 2
CIVAC, Jiutepec, Morelos
CP 62578, México

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
Tel.: 08000 12 55 22
www.baxter.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/03/2015.



FAVOR RECICLAR

Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/02/2014	0157330/14-6	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Advertências e Precauções; Reações adversas; Características Farmacológicas; Contraindicações; Interações medicamentosas.	VPS	Bolsa de 2000mL - Bolsa Simples Bolsa de 2000mL - Ultrabag
23/03/2014	N/A	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Dizeres Legais	VPS	Bolsa de 2000mL - Bolsa Simples Bolsa de 2000mL - Ultrabag