

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biphozyl hemodialyse-/hemofiltreringsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Biphozyl leveres i en tokammerpose. Den endelige rekonstituerte oppløsningen oppnås når forseglingen er åpnet og innholdet i de to kamrene er blandet.

Før rekonstituering

Sammensetning i det lille kammeret:

Magnesiumkloridheksahydrat 3,05 g/liter

Sammensetning i det store kammeret:

Natriumklorid 7,01 g/liter

Natriumhydrogenkarbonat 2,12 g/liter

Kaliumklorid 0,314 g/liter

Dinatriumfosfatdihydrat 0,187 g/liter

Etter rekonstituering

Sammensetning av den rekonstituerte oppløsningen:

Virkestoffer		mmol/liter	mekv/liter
Natrium	Na ⁺	140	140
Kalium	K ⁺	4	4
Magnesium	Mg ²⁺	0,75	1,5
Klorid	Cl ⁻	122	122
Hydrogenfosfat	HPO ₄ ²⁻	1	2
Hydrogenkarbonat	HCO ₃ ⁻	22	22

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hemodialyse-/hemofiltreringsvæske

Klar og fargeløs oppløsning.

Teoretisk osmolaritet: 290 mosmol/liter

pH = 7,0 – 8,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Biphozyl brukes som erstatningsoppløsning og som dialysat for behandling av akutt nyreskade under kontinuerlig nyreerstatningsterapi (Continuous Renal replacement Therapy - CRRT). Biphozyl brukes i den post-akutte fasen etter oppstart av nyreerstatningsterapi når pH samt kalium- og fosfatkonsentrasjon har gått tilbake til det normale. Biphozyl brukes også når andre typer buffere er tilgjengelige, samt under regional sitratantikoagulasjon. Biphozyl brukes dessuten hos pasienter med hyperkalsemi.

Biphozyl kan også brukes ved tilfeller av legemiddelforgiftning eller forgiftninger der innholdsstoffene kan dialyseres eller filtreres.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Volumet og infusjonshastigheten av Biphozyl som administreres, avhenger av pasientens blodkonsentrasjon av fosfat og andre elektrolytter, syre-base-balanse, væskebalanse og pasientens generelle kliniske tilstand. Volumet av erstatningsoppløsning og/eller dialysat som skal administreres, vil også avhenge av ønsket behandlingsintensitet (dose). Administrasjon (dose, infusjonshastighet og kumulativt volum) av Biphozyl skal kun fastsettes av en lege som har erfaring med legemidler i intensivbehandling og CRRT (kontinuerlig nyreerstatningsterapi).

Området for administrasjonshastigheter ved bruk som erstatningsoppløsning ved hemofiltrering og hemodiafiltrering er:

Voksne: 500–3000 ml/time

Området for administrasjonshastigheter ved bruk som dialysat ved kontinuerlig hemodialyse og kontinuerlig hemodiafiltrering er:

Voksne: 500–2500 ml/time

Vanlig brukte kombinerte totaladministrasjonshastigheter for CRRT (dialysat og erstatningsoppløsninger) hos voksne er ca. 2000–2500 ml/time, som tilsvarer et daglig væskevolum på ca. 48–60 liter.

Pediatrisk populasjon

Hos barn fra nyfødte til ungdom opptil 18 år er området for administrasjonshastigheter ved bruk som erstatningsoppløsning ved hemofiltrering og hemodiafiltrering og som dialyseoppløsning (dialysat) i kontinuerlig hemodialyse og kontinuerlig hemodiafiltrering 1000–4000 ml/time/1,73 m².

Hos ungdom (12–18 år) skal den anbefalte dosen for voksne brukes hvis den beregnede pediatriske dosen overstiger maksimumsdosen for voksne.

Eldre pasienter

Voksne >65 år: Resultater fra kliniske studier og erfaring tyder på at bruk i den eldre populasjonen ikke er forbundet med forskjeller i sikkerhet eller effekt.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk og bruk ved hemodialyse.

Biphozyl brukt som en erstatningsoppløsning administreres inn i den ekstrakorporeale kretsen før (pre-fortynning) eller etter (post-fortynning) hemofilteret eller hemodiafilteret.

Biphozyl blir, når det brukes som dialysat, administrert inn i dialysatkammeret i det ekstrakorporeale filteret, atskilt fra blodgjennomstrømningen med en semipermeabel membran.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffetene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Hypokalsemi, med mindre kalsium blir tilført pasienten fra andre kilder.

Hyperkalemi.

Hyperfosfatemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oppløsningen skal kun brukes av, eller under tilsyn av, en lege som har kompetanse innen CRRT-behandling ved bruk av hemofiltrering, hemodiafiltrering og hemodialyse.

Advarsler

Biphozyl skal ikke brukes hos pasienter med hyperkalemi (se pkt. 4.3). Kaliumkonsentrasjonen i serum skal overvåkes før og under hemofiltrering og/eller hemodialyse.

Siden Biphozyl er en oppløsning som inneholder kalium, kan forbigående hyperkalemi forekomme etter at behandlingen er innledet. Reduser infusjonshastigheten, og bekreft at den ønskede kaliumkonsentrasjonen er oppnådd. Hvis hyperkalemien ikke går over, skal administrasjonen seponeres straks.

Hvis hyperkalemi utvikles under bruk av Biphozyl som dialysat, kan det være nødvendig å administrere et kaliumfritt dialysat for å øke hastigheten av fjerning av kalium.

Siden Biphozyl er en oppløsning som inneholder fosfat, kan forbigående hyperfosfatemi forekomme etter at behandlingen er innledet. Reduser infusjonshastigheten, og bekreft at den ønskede fosfatkonsentrasjonen er oppnådd. Hvis hyperfosfatemien ikke går over, skal administrasjonen seponeres straks (se pkt. 4.3).

Elektrolyttparametere og blodets syre-base-parametere skal overvåkes regelmessig hos pasienter som behandles med Biphozyl. Biphozyl inneholder hydrogenfosfat, en svak syre som kan påvirke pasientens syre-base-balanse. Hvis metabolsk acidose utvikles eller forverres under behandling med Biphozyl, kan det være nødvendig å redusere infusjonshastigheten eller seponere administrasjonen.

Siden Biphozyl ikke inneholder glukose, kan administrasjon forårsake hypoglykemi. Glukosenivåene i blodet skal overvåkes regelmessig hos pasienter med diabetes (inkludert nøyte vurdering av pasienter som får insulin eller andre glukosereduserende legemidler), men også hos pasienter som ikke har diabetes, blant annet for risiko for asymptomatisk hypoglykemi under behandlingen. Hvis hypoglykemi utvikles, skal bruk av en glukoseholdig oppløsning vurderes. Andre korrigerende tiltak kan bli nødvendig for å opprettholde ønsket glykemisk kontroll.

Bruksanvisningen må følges nøye (se pkt. 6.6).

Oppløsningene i de to kamrene må blandes før bruk.

Bruk av en kontaminert oppløsning kan forårsake sepsis og sjokk.

Skal kun brukes sammen med passende utstyr for ekstrakorporal nyreerstatning.

Spesielle forholdsregler for bruk

Biphozyl er kalsiumfritt og kan forårsake hypokalsemi (se pkt. 4.8). Kalsiuminfusjon kan være nødvendig.

Biphozyl kan varmes til 37 °C for bedret pasientkomfort. Oppvarming av oppløsningen før bruk skal gjøres før rekonstituering, og kun med tørr varme. Oppløsningene skal ikke varmes i vann eller i mikrobølgeovn. Biphozyl skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering, så sant oppløsningen og beholderen tillater det. Skal ikke administreres med mindre oppløsningen er klar og forseglingsen er intakt.

Hemodynamisk status, væskebalanse, elektrolytt- og syre-base-balanse skal overvåkes nøye gjennom hele prosedyren, inkludert alt væskeinntak og -uttak, også det som ikke er direkte relatert til CRRT. Innholdet av hydrogenkarbonat i Biphozyl befinner seg i den nedre delen av det normale området for konsentrasjon i blodet. Biphozyl er egnet når det brukes sitratantikoagulasjon, siden sitrat blir metabolisert til hydrogenkarbonat, eller når normale pH-verdier er gjenopprettet ved bruk av CRRT. Evaluering av behov for buffer ved gjentatte målinger av syre-base-parametere i blodet og gjennomgang av hele behandlingen er påkrevet. En oppløsning med høyere innhold av hydrogenkarbonat kan være nødvendig.

Ved hypervolemi kan netto ultrafiltreringshastighet som er forskrevet for CRRT-enheten økes og/eller administrasjonshastigheten av oppløsninger som ikke er erstatningsvæske og/eller dialysat kan reduseres.

Ved hypovolemi kan netto ultrafiltreringshastigheten som er forskrevet for CRRT-enheten reduseres og/eller administrasjonshastigheten av oppløsninger som ikke er erstatningsvæske og/eller dialysat kan økes (se pkt. 4.9.).

For generelle, behandlingsrelaterte forholdsregler/kontraindikasjoner, se pkt. 4.3.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Konsentrasjonen av filtrerbare/dialyserbare legemidler i blodet kan reduseres i løpet av behandlingen fordi de fjernes av dialysefilteret, hemofilteret eller hemodiafilteret. Iverksett om nødvendig egnet korrigerende behandling for å oppnå ønskede blodkonsentrasjoner for legemidler som fjernes ved behandlingen.

Ekstra fosfatkilder (for eksempel hyperalimentasjonsvæske) kan påvirke serumfosfatkonsentrasjon og kan øke risikoen for hyperfosfatemi.

Ytterligere natriumhydrogenkarbonat (eller bufferkilde) i CRRT-væskene eller andre væsker kan øke risikoen for metabolsk alkalose.

Hvis sitrat brukes som antikoagulasjonsmiddel, bidrar det til det totale buffervolumet og kan redusere kalsiumnivåer i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det forventes ingen effekter på fertilitet, siden natrium, kalium, magnesium, klorid, hydrogenfosfat og hydrogenkarbonat er normale bestanddeler i kroppen.

Graviditet og amming

Det finnes ingen dokumenterte kliniske data på bruk av Biphozyl under graviditet og amming. Biphozyl skal kun administreres til gravide og ammende kvinner hvis det er helt nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det foreligger ikke opplysninger om at Biphozyl påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Både Biphozyl-oppløsningen som brukes eller dialysebehandlingen kan forårsake bivirkninger. Spesielle forsiktighetsregler er beskrevet i pkt. 4.4.

Følgende bivirkninger er rapportert fra erfaring etter markedsføring. Hydrogenkarbonatbufrede hemofiltrerings- og hemodialysevæsker tolereres vanligvis godt. Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-organklassifiseringssystemet (SOC og foretrukket termnivå). Frekvenser kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

MedDra-organklassesystem	Foretrukket term	Frekvens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Elektrolyttforstyrrelser, f.eks.: hypokalsemi, hyperkalemi, hyperfosfatemi	ikke kjent
	Forstyrrelser i væskebalansen, f.eks.: hypervolemi*, hypovolemi*	ikke kjent
	Sykdommer relatert til syre-base-balanse, f.eks. metabolsk acidose	ikke kjent
Karsykdommer	Hypotensjon*	ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*	ikke kjent

	Brekninger*	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper*	ikke kjent

* Bivirkninger generelt knyttet til dialysebehandlinger

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av Biphozyl kan føre til alvorlige kliniske tilstander, for eksempel kongestiv hjertesvikt og elektrolytt- eller syre-base-forstyrrelser.

- Hvis hypervolemi eller hypovolemi oppstår, må anvisningene for håndtering av hypervolemi eller hypovolemi i pkt. 4.4 følges nøye.
- Hvis metabolsk acidose og/eller hyperfosfatemi inntreffer ved overdosering, skal administrasjonen stanses umiddelbart. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for overdosering. Risikoen kan minimeres ved nøye overvåking under behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hemodialysekonsentrater, ATC-kode: B05ZB

Innholdsstoffene i Biphozyl er elektrolytter som finnes naturlig i kroppen. Natrium-, kalium-, magnesium-, klorid- og fosfationer forekommer i konsentrasjoner som tilsvarer fysiologiske nivåer i plasma. Konsentrasjonene av disse elektrolyttene er de samme uansett om oppløsningen brukes som erstatning eller dialysat.

Natrium- og kaliumkonsentrasjoner i erstatningsoppløsninger holdes innenfor det normale området for serumkonsentrasjoner. Kloridkonsentrasjonen i formuleringen avhenger av den relative mengden av de andre elektrolyttene. Hydrogenkarbonat, den fysiologiske bufferen i kroppen, brukes som en alkaliserende buffer.

Fra et farmakodynamisk synspunkt, er dette legemiddelet etter rekonstituering farmakologisk inaktivt. Innholdsstoffene i legemidlet er naturlige bestanddeler i fysiologisk plasma, og konsentrasjonene av disse i oppløsningene har kun til hensikt å gjenopprette eller normalisere syre-base- og elektrolyttbalansen. Det forventes ikke toksiske effekter av Biphozyl ved terapeutisk dose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Natrium-, kalium-, magnesium-, klorid- og fosfationer forekommer i konsentrasjoner som tilsvarer fysiologiske nivåer i plasma. Absorpsjon og distribusjon av bestanddelene i Biphozyl avhenger av pasientens kliniske tilstand, metabolske status og gjenværende nyrefunksjon. Alle innholdsstoffene har fysiologiske konsentrasjoner. Ytterligere farmakokinetiske studier anses derfor ikke som relevant eller aktuelt i dette tilfellet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Innholdsstoffene i legemidlet er fysiologiske komponenter i humant plasma. Basert på tilgjengelig informasjon og den kliniske erfaringen med disse stoffene brukt i kronisk behandling av nyresvikt eller i intensivavdelinger, forventes ingen toksiske effekter ved terapeutisk dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Lite kammer:	Vann til injeksjonsvæsker Fortynnet saltsyre (til pH-justering) E 507
Stort kammer:	Vann til injeksjonsvæsker Karbondioksid (til pH-justering) E 290

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk for den rekonstituerte oppløsningen er vist i 24 timer ved +22 °C. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar. Oppbevaringstiden bør ikke overstige 24 timer, inkludert varigheten av behandlingen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser for den rekonstituerte oppløsningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Emballasjen er en tokammerpose laget av en film med flere lag som inneholder polyolefiner og elastomerer. Posen på 5000 ml består av et lite kammer (250 ml) og et stort kammer (4750 ml). De to kamrene er atskilt med en forsegling. Posen har en injeksjonskobling (eller spike-kobling) laget av polykarbonat (PC) og en luer-kobling (PC) med en ventil laget av silikongummi for tilkobling med en egnet slange. Posen har et ytre transparent omslag laget av polymerfilm.
Pakningsstørrelse: 2 x 5000 ml i en eske

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Væsken i det lille kammeret tilsettes væsken i det store kammeret etter at forseglingen er brutt rett før bruk. Den rekonstituerte væsken skal være klar og fargeløs.

Aseptisk teknikk skal benyttes under håndteringen og administrering til pasienten.

Skal kun brukes hvis det ytre omslaget er uskadd, alle forseglinger er intakte, forseglingen er ubrutt, og væsken er klar. Trykk bestemt på posen for å kontrollere om det er noen lekkasje. Hvis det blir oppdaget lekkasje, kastes væsken umiddelbart, siden sterilitet ikke lenger kan sikres.

Det store kammeret er utstyrt med en injeksjonsport for mulig tilførsel av andre nødvendige legemidler etter rekonstituering av væsken. Det er brukerens ansvar å bedømme forlikeligheten mellom et tilsatt legemiddel og Biphozyl ved å kontrollere for eventuell fargeendring og/eller eventuelt bunnfall, uoppløselige komplekser eller krystaller. Før et legemiddel tilsettes, må det verifiseres at det er oppløselig og stabilt i dette legemidlet og at pH-verdien til Biphozyl er passende (pH for rekonstituert væske er 7,0 til 8,0).

Tilsetninger kan være inkompatible. Bruksanvisningen for legemidlet som skal tilføres, må leses.

Bland oppløsningen grundig når tilsetninger er gjort. Tilsetning og blanding av tilsetningsstoffer skal alltid utføres før posen med oppløsningen kobles til det ekstrakorporale blodomløpet.

Fjern det ytre omslaget fra posen umiddelbart før bruk.

Hold det minste kammeret med begge hender og åpne forseglingen ved å klemme til det dannes en åpning i forseglingen mellom de to kamrene. Trykk på det store kammeret med begge hender til forseglingen er helt åpen.

Rist posen forsiktig for å sikre at innholdet er fullstendig blandet. Oppløsningen er nå klar til bruk og må brukes umiddelbart.

Dialyse- eller erstatningsslangen kan kobles til hvilken som helst av de to tilgangsportene. Etter tilkobling må det verifiseres at væsken strømmer fritt.

Rekonstituert oppløsning er kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes. Oppløsningen kan kastes i avløpsvann uten at det skader miljøet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vantive Belgium SRL
Boulevard d'Angleterre 2
1420 Braine-l'Alleud
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9763

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.03.2015 / 20.10.2019

10. OPPDATERINGSDATO

01.10.2024