

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Biphozyl raztopina za hemodializo/hemofiltracijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Biphozyl je pakirano v dvoprekatni vreči. Končna rekonstituirana raztopina je na voljo po odprtju razplastnega šiva in premešanju vsebine obeh prekatov.

Pred rekonstitucijo

Sestava vsebine manjšega prekata:

magnezijev klorid heksahidrat 3,05 g/l

Sestava vsebine večjega prekata:

natrijev klorid 7,01 g/l

natrijev hidrogenkarbonat 2,12 g/l

kalijev klorid 0,314 g/l

natrijev hidrogenfosfat dihidrat 0,187 g/l

Po rekonstituciji

Sestava rekonstituirane raztopine:

Zdravilne učinkovine		mmol/l	mekv/l
natrij	Na ⁺	140	140
kalij	K ⁺	4	4
magnezij	Mg ²⁺	0,75	1,5
klorid	Cl ⁻	122	122
hidrogenfosfat	HPO ₄ ²⁻	1	2
hidrogenkarbonat	HCO ₃ ⁻	22	22

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za hemodializo/hemofiltracijo

Bistra in brezbarvna raztopina.

Teoretična osmolarnost: 290 mosm/l

pH = 7,0–8,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Biphozyl se uporablja kot nadomestna raztopina in dializat za zdravljenje akutne ledvične odpovedi s kontinuirano metodo nadomestnega zdravljenja (CRRT – *continuous renal replacement therapy*).

Uporablja se v postakutni fazi po uvedbi nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi, ko se pH ter ravni kalija in fosfata vrnejo v normalno območje. Zdravilo Biphozyl se uporablja tudi, kadar je na voljo pufer iz drugih virov, in med regionalno antikoagulacijo s citratom. Poleg tega se zdravilo Biphozyl uporablja pri bolnikih s hiperkalcemijo.

Zdravilo Biphozyl se lahko uporablja tudi pri zastrupitvah z zdravili ali snovmi, ki jih je mogoče dializirati ali filtrirati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Količina in hitrost dajanja zdravila Biphozyl je odvisna od koncentracije fosfatov in drugih elektrolitov v krvi, kislinsko-bazičnega ravnovesja, tekočinskega ravnovesja in splošnega kliničnega stanja bolnika.

Količina nadomestne raztopine in/ali dializata, namenjena dajanju, je odvisna tudi od želene intenzivnosti (odmerka) zdravljenja. Dajanje (odmerek, hitrost infundiranja in skupno količino) zdravila Biphozyl mora določiti zdravnik z izkušnjami v intenzivni medicini in CRRT.

Razponi pretoka, kadar se zdravilo uporablja kot nadomestna raztopina pri hemofiltraciji in hemodiafiltraciji:
Odrasli: 500–3000 ml/h

Razponi pretoka, kadar se zdravilo uporablja kot dializat pri kontinuirani hemodializi in kontinuirani hemodiafiltraciji:

Odrasli: 500–2500 ml/h

Pri odraslih se pogosto uporablja kombinirani skupni pretok za CRRT (dializat in nadomestno raztopino) približno 2000 do 2500 ml/h, ki ustreza dnevni količini tekočine približno 48 do 60 l.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, od novorojenčkov do mladostnikov, starih 18 let, je razpon hitrosti pretoka, kadar se zdravilo uporablja kot nadomestna raztopina pri hemofiltraciji in hemodiafiltraciji ter kot dializna raztopina (dializat) pri kontinuirani hemodializi in kontinuirani hemodiafiltraciji, od 1000 do 4000 ml/h/1,73 m².

Za mladostnike (stare 12–18 let) je treba uporabljati priporočila za odmerke pri odraslih, kadar izračunani pediatrični odmerek presega največji odmerek pri odraslih.

Starejši bolniki

Odrasli, starejši od 65 let: podatki iz kliničnih študij in izkušnje kažejo, da uporaba pri starejši populaciji ni povezana z razlikami v varnosti ali učinkovitosti.

Način uporabe

Intravenska uporaba in hemodializa.

Zdravilo Biphozyl, kadar se uporablja kot nadomestna raztopina, se daje v zunajtelesni obtok pred hemofiltrom ali hemodiafiltrom (vnaprejšnje redčenje) ali po njem (poznejše redčenje).

Zdravilo Biphozyl, kadar se uporablja kot dializat, se daje v prekat, ki je v zunajtelesnem filtru namenjen za dializat, ki je od pretoka krvi ločen s polprepustno membrano.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 (Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipokalcemija, razen če je bolniku na voljo kalcij iz drugih virov.

Hiperkaliemija.

Hiperfosfatemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Raztopina se sme uporabljati samo s strani ali pod vodstvom zdravnika, usposobljenega za zdravljenje s CRRT z uporabo hemofiltracije, hemodiafiltracije in hemodialize.

Opozorila

Zdravilo Biphozyl se ne sme uporabljati pri bolnikih s hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.3). Koncentracijo kalija v serumu je treba spremljati pred in med hemofiltracijo in/ali hemodializo.

Ker je zdravilo Biphozyl raztopina z vsebnostjo kalija, se lahko po uvedbi zdravljenja prehodno pojavi hiperkaliemija. Upočasnite infundiranje in se prepričajte, da je dosežena želena koncentracija kalija. Če se hiperkaliemija ne popravi, nemudoma prenehajte dajati zdravilo.

Če se pojavi hiperkaliemija, kadar se zdravilo Biphozyl uporablja kot dializat, bo morda potrebno dajanje dializata brez kalija, da se poveča hitrost odstranjevanja kalija.

Ker je zdravilo Biphozyl raztopina z vsebnostjo fosfata, se lahko po uvedbi zdravljenja prehodno pojavi hiperfosfatemija. Upočasnite infundiranje in se prepričajte, da je dosežena želena koncentracija fosfata. Če se hiperfosfatemija ne popravi, nemudoma prenehajte dajati zdravilo (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Biphozyl, je treba redno spremljati parametre elektrolitov in kislinsko-bazične parametre krvi. Zdravilo Biphozyl vsebuje hidrogenfosfat, šibko kislino, ki lahko vpliva na bolnikovo kislinsko-bazično ravnovesje. Če se med zdravljenjem z zdravilom Biphozyl pojavi ali poslabša metabolična acidoza, bo morda treba infundiranje upočasniti ali ustaviti.

Ker zdravilo Biphozyl ne vsebuje glukoze, njegovo dajanje lahko privede do hipoglikemije. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo (vključno s skrbnim premislekom pri bolnikih, ki prejemajo insulin ali druga zdravila za zniževanje ravni glukoze) je treba redno spremljati raven glukoze v krvi, o tem pa je treba premisliti tudi pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni, npr. zaradi tveganja za prikrito hipoglikemijo med postopkom. Če se pojavi hipoglikemija, razmislite o uporabi raztopine, ki vsebuje glukozo. Morda bodo za ohranjanje glikemičnega nadzora potrebni tudi drugi korektivni ukrepi.

Natančno je treba upoštevati navodila za uporabo (glejte poglavje 6.6).

Pred uporabo je treba premešati raztopini iz obeh prekatov.

Uporaba kontaminirane raztopine lahko povzroči sepso in šok.

Uporabljajte samo z ustrezno opremo za zunajtelesno nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo

Zdravilo Biphozyl ne vsebuje kalcija in lahko povzroči hipokalcemijo (glejte poglavje 4.8). Morda bo potrebna infuzija kalcija.

Zdravilo Biphozyl lahko segrejete na 37 °C za izboljšanje udobja bolnika. Pred uporabo smete raztopino segreti samo s suho vročino, in sicer pred rekonstitucijo. Raztopin ne smete segrevati v vodi ali v mikrovalovni pečici. Pred dajanjem morate zdravilo Biphozyl vizualno pregledati in preveriti, da je brez vidnih delcev in ni obarvano, če raztopina in vsebnik to dopuščata. Raztopino uporabite samo, če je bistra in je šiv oz. zapora nepoškodovana.

Med postopkom je treba skrbno spremljati hemodinamično stanje, ravnovesje tekočin ter elektrolitsko in kislinsko-bazično ravnovesje, vključno z vsemi vnosi in odvajanjem tekočin, tudi tistimi, ki niso neposredno povezani s CRRT.

Zdravilo Biphozyl ima vsebnost hidrogenkarbonata na spodnji meji normalnega območja koncentracij v krvi. Zdravilo Biphozyl je ustrezno pri uporabi antikoagulacije s citratom, saj se citrat presnavlja v hidrogenkarbonat, ali če so se z zdravljenjem CRRT povrnile normalne vrednosti pH. Obvezno je treba oceniti, ali bolnik potrebuje pufer, in sicer s ponavljajočimi se meritvami vrednosti kislinsko-bazičnih parametrov krvi in preverjanjem celotnega zdravljenja. Morda bo treba uporabiti raztopino z višjo vsebnostjo hidrogenkarbonata.

V primeru hipervolemije lahko povečamo neto ultrafiltracijo, predpisano za napravo za CRRT, in/ali lahko zmanjšamo hitrost dajanja raztopin razen nadomestne tekočine in/ali dializata.

V primeru hipovolemije lahko zmanjšamo neto ultrafiltracijo, predpisano za napravo za CRRT, in/ali lahko povečamo hitrost dajanja raztopin razen nadomestne tekočine in/ali dializata (glejte poglavje 4.9).

Za splošne previdnostne ukrepe, povezane z zdravljenjem, in kontraindikacije glejte poglavje 4.3.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem se lahko zmanjša koncentracija zdravil, ki se lahko filtrirajo/dializirajo, v krvi, ker jih hemodializator, hemofilter ali hemodiafilter odstrani. Po potrebi je treba uvesti ustrezno korektivno

zdravljenje, da se vzpostavijo želene koncentracije v krvi za zdravila, ki so bila odstranjena med zdravljenjem.

Dodatni viri fosfata (npr. raztopina za parenteralno prehrano) lahko vplivajo na koncentracijo fosfata v serumu in lahko povečajo tveganje za hiperfosfatemijo.

Dodatni viri natrijevega hidrogenkarbonata (ali vira pufra), vsebovani v tekočinah za CRRT ali v drugih tekočinah, lahko povečajo tveganje za metabolično alkalozo.

Kadar se kot antikoagulant uporablja citrat, prispeva k skupni obremenitvi s pufrom in lahko zniža ravni kalcija v plazmi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Učinkov na plodnost ni pričakovati, saj so natrij, kalij, magnezij, klorid, hidrogenfosfat in hidrogenkarbonat običajne sestavine telesa.

Nosečnost in dojenje

Dokumentiranih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Biphozyl med nosečnostjo in dojenjem ni. Zdravilo Biphozyl se sme uporabljati pri nosečnicah in doječih materah samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo Biphozyl vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so lahko posledica uporabljene raztopine zdravila Biphozyl ali zdravljenja z dializo. Posebni previdnostni ukrepi za uporabo so opisani v poglavju 4.4.

Iz obdobja po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Bolniki v splošnem dobro prenašajo raztopine za hemofiltracijo in hemodializo, kjer je kot pufer uporabljen hidrogenkarbonat. Spodnja tabela je skladna s klasifikacijo organskih sistemov po MedDRA (raven klasifikacije organskih sistemov in priporočenih izrazov). Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	neravnovesje elektrolitov, npr. hipokalciemija, hiperkaliemija, hiperfosfatemija	ni znano
	neravnovesje tekočin, npr.: hipervolemija*, hipovolemija*	ni znano
	motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja, npr. metabolična acidoza	ni znano
Žilne bolezni	hipotenzija*	ni znano
Bolezni prebavil	navzea*	ni znano
	bruhanje*	ni znano
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči*	ni znano

* neželeni učinki, splošno povezani z zdravljenjem z dializo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek zdravila Biphozyl lahko povzroči hudo klinično stanje, kot so kongestivno popuščanje srca in motnje elektrolitskega ali kislinsko-bazičnega ravnovesja.

- Če pride do hipervolemije ali hipovolemije, morate strogo upoštevati navodila za ravnanje v primeru hipervolemije ali hipovolemije v poglavju 4.4.
- Če pride do metabolične acidoze in/ali hiperfosfatemije zaradi prevelikega odmerjanja, takoj zaustavite dajanje. Ni specifičnega antidota za prevelik odmerek. Tveganje je mogoče zmanjšati s pozornim spremljanjem med zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za filtracijo krvi
 Oznaka ATC: B05ZB

Sestavine zdravila Biphozyl so elektroliti, ki so naravno prisotni v telesu. Natrijevi, kalijevi, magnezijevi, kloridni in fosfatni ioni so prisotni v koncentracijah, ki so podobne fiziološkim ravnam v plazmi. Koncentracije teh elektrolitov so enake ne glede na to, ali se raztopina uporablja kot nadomestna raztopina ali kot dializat.

Koncentracije natrija in kalija v nadomestnih raztopinah so v mejah normalne serumske koncentracije. Koncentracija klorida v formulaciji je odvisna od sorazmerne količine drugih elektrolitov. Kot alkalizirajoči pufer se uporablja fiziološki pufer, hidrogenkarbonat.

S farmakodinamičnega stališča je to zdravilo po rekonstituciji farmakološko neaktivno. Njegove sestavine so običajne sestavine fiziološke plazme in njihove koncentracije v raztopinah so namenjene samo za obnovitev ali normaliziranje kislinsko-bazičnega in elektrolitskega ravnovesja plazme. Pri terapevtskem odmerku ni pričakovati toksičnih učinkov zdravila Biphozyl.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Natrijevi, kalijevi, magnezijevi, kloridni in fosfatni ioni so prisotni v koncentracijah, ki so podobne fiziološkim ravnam v plazmi. Absorpcijo in porazdelitev sestavin zdravila Biphozyl določajo bolnikovo klinično stanje, presnovni status in rezidualno delovanje ledvic. Vse sestavine so prisotne v fizioloških koncentracijah. Dodatne študije farmakokinetike torej niso pomembne ali ustrezne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sestavine zdravila so fiziološke komponente človeške plazme. Glede na razpoložljive podatke in klinične izkušnje s temi snovmi, ki se uporabljajo pri kroničnem zdravljenju ledvične odpovedi ali v enotah intenzivne nege, pri terapevtskem odmerku ni pričakovati toksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Manjši prekat: voda za injekcije
 klorovodikova kislina, razredčena (za uravnavanje pH), E 507
 Večji prekat: voda za injekcije
 ogljikov dioksid (za uravnavanje pH), E 290

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine je dokazana za 24 ur pri temperaturi +22 °C. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki ne sme trajati dlje kot 24 ur, vključno s trajanjem zdravljenja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik je dvoprekatna vreča, izdelana iz večslojne folije, ki vsebuje poliolefine in elastomere. 5000-mililitrska vreča je sestavljena iz majhnega prekata (250 ml) in velikega prekata (4750 ml). Prekata sta ločena z razplastnim šivom. Vreča je opremljena s priključkom za injekcijski nastavek (ali priključkom »spike«), izdelanim iz polikarbonata (PC), in priključkom Luer (PC) z ventilom iz silikonske gume za povezavo z ustrežno linijo za raztopino. Vreča je obdana s prozornim ovojem, izdelanim iz polimerne folije. Velikost pakiranja: 2 x 5000 ml v škatli

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopino v majhnem prekatu dodajte raztopini v velikem prekatu, tako da odprete razplastni šiv neposredno pred uporabo. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Med dajanjem zdravila bolniku je treba uporabljati aseptično tehniko.

Raztopino uporabite le, če je ovoj nepoškodovan, so vsi šivi oz. zapore nepoškodovane, razplastni šiv ni odprt in je raztopina bistra. Močno stisnite vrečo, da preverite, ali pušča. Če opazite, da vsebnik pušča, takoj zavrzite raztopino, ker v tem primeru ni več mogoče zagotoviti sterilnosti.

Veliki prekat ima odprtino za injiciranje za morebitno dodajanje drugih potrebnih zdravil po rekonstituciji raztopine. Uporabnik je odgovoren za presojo kompatibilnosti dodanih zdravil z zdravilom Biphozyl, tako da preveri morebitno spremembo barve in/ali morebitni nastanek oborine, netopnih kompleksov ali kristalov. Pred dodatkom drugega zdravila torej preverite, ali je topno in stabilno v tem zdravilu in ali je razpon pH vrednosti zdravila Biphozyl ustrezen (pH rekonstituirane raztopine je 7,0–8,0). Dodatki so lahko nezdržljivi. Upoštevati je treba navodila za uporabo dodanega zdravila.

Po dodatku drugih zdravil raztopino temeljito premešajte. Dodajanje in vmešavanje dodatkov morate vedno opraviti pred priklopom vreče z raztopino na zunajtelesni obtok.

Neposredno pred uporabo z vreče odstranite ovoj.

Odprite razplastni šiv tako, da z obema rokama držite manjši prekat in ga stiskate, dokler se v razplastnem šivu med obema prekatoma ne ustvari odprtina. Z obema rokama pritiskajte na večji prekat, dokler se razplastni šiv med prekatoma v celoti ne odpre.

Vrečo previdno stresajte, da se raztopina popolnoma premeša. Raztopina je zdaj pripravljena za uporabo in jo je treba uporabiti takoj.

Dializno ali nadomestno linijo lahko priključite na katero koli od dveh odprtin za dostop. Po priklopu se prepričajte, ali tekočina prosto teče.

Rekonstituirana raztopina je namenjena samo za enkratno uporabo. Morebitno neporabljeno raztopino morate zavreči.

Raztopino lahko odvržete v odpadno vodo, ne da bi to škodilo okolju.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02122/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 3. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 9. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 9. 2020