

 23. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Biphozyl, hæmodialyse-/hæmofiltreringsvæske**

**0. D.SP.NR.**

 28982

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Biphozyl

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Biphozyl leveres i en pose med to kamre.

Den endelige, blandede væske fremkommer, når klæbeforseglingen åbnes, og indholdet af de to kamre blandes.

Før rekonstitution

*Sammensætning i det lille kammer*

Magnesiumchloridhexahydrat 3,05 g/l

*Sammensætning i det store kammer*

Natriumchlorid 7,01 g/l

Natriumhydrogencarbonat 2,12 g/l

Kaliumchlorid 0,314 g/l

Dinatriumfosfatdihydrat 0,187 g/l

Efter rekonstitution

*Sammensætning af den rekonstituerede væske*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Aktive stoffer | mmol/l | mEq/l |
| NatriumKaliumMagnesiumChloridHydrogenfosfatHydrogencarbonat | Na+K+Mg2+Cl-HPO42-HCO3- | 14040,75122122 | 14041,5122222 |

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hæmodialyse-/hæmofiltreringsvæske

Klar og farveløs væske.

Teoretisk osmolaritet: 290 mOsm/l.

pH = 7,0-8,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Biphozyl anvendes som erstatningsvæske og som dialysat til behandling af akut nyresvigt under kontinuerlig nyresubstitutionssterapi (CRRT).

Biphozyl anvendes i den post-akutte fase efter igangsættelse af nyresubstitutionsterapi, når pH, kalium- og fosfatkoncentrationerne er vendt tilbage til de normale niveauer.

Biphozyl anvendes også, når andre bufferkilder er tilgængelige, og under regional citratantikoagulation.

Desuden anvendes Biphozyl til patienter med hypercalcæmi.

Biphozyl kan også anvendes i tilfælde af lægemiddelforgiftning eller andre forgiftninger, når stofferne kan dialyseres eller filtreres.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Mængden og den hastighed, hvormed Biphozyl administreres, afhænger af blodets koncentration af fosfat og andre elektrolytter, syre-base-balancen, væskebalancen og patientens generelle kliniske tilstand. Den mængde erstatningsvæske og/eller dialysat, som skal administreres, afhænger også af den ønskede intensitet (dosis) af behandlingen. Administration (dosis, infusionshastighed og samlet mængde) af Biphozyl må kun fastlægges af en læge med erfaring i behandling af kritisk syge patienter og CRRT (kontinuerlig nyresubstitutionsterapi).

Intervallerne for flowhastigheder ved anvendelse som erstatningsvæske ved hæmofiltrering og hæmodiafiltrering er:

Voksne: 500-3000 ml/t

Intervallerne for flowhastigheder ved anvendelse som dialysat ved kontinuerlig hæmodialyse og kontinuerlig hæmodiafiltrering er:

Voksne: 500-2500 ml/t

Almindeligt anvendte kombinerede samlede flowhastigheder for CRRT (dialysat og erstatningsvæsker) hos voksne er cirka 2000-2500 ml/t, hvilket svarer til en daglig mængde erstatningsvæske på cirka 48-60 l.

*Pædiatrisk population*

Hos børn, fra nyfødte til unge op til 18 år, er intervallerne for flowhastigheder 1000-4000 ml/t/1,73 m2 ved anvendelse som erstatningsvæske ved hæmofiltrering og hæmodiafiltrering og som dialysevæske (dialysat) ved kontinuerlig hæmodialyse og kontinuerlig hæmodiafiltrering.

Hos unge (12-18 år) anvendes dosisanbefalingen til voksne, når den beregnede pædiatriske dosis overstiger den maksimale voksendosis.

*Ældre*

Voksne >65 år: Dokumentation fra kliniske studier og erfaring tyder på, at anvendelse i en ældre population ikke er forbundet med forskelle i sikkerhed eller virkning.

Administration

Intravenøs anvendelse og brug ved hæmodialyse.

Når Biphozyl anvendes som erstatningsvæske, administreres det i det ekstrakorporale kredsløb før (prædilution) eller efter (postdilution) hæmofilteret eller hæmodiafilteret.

Når Biphozyl anvendes som dialysat, administreres det i dialysatkammeret på det ekstrakorporale filter, idet det er adskilt fra blodstrømmen af en semipermeabel membran.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 (Regler for destruktion og anden håndtering).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hypocalcæmi, medmindre patienten får calcium fra andre kilder.

Hyperkaliæmi.

Hyperfosfatæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Væsken bør kun anvendes af eller under vejledning af en læge med kompetence inden for CRRT-behandlinger med hæmofiltrering, hæmodiafiltrering og hæmodialyse.

**Advarsler**

Biphozyl må ikke anvendes til patienter med hyperkaliæmi (se pkt. 4.3). Kaliumkoncentrationen i serum skal overvåges før og under hæmofiltrering og/eller hæmodialyse.

Da Biphozyl er en væske, som indeholder kalium, kan der midlertidigt forekomme hyperkaliæmi, efter behandlingen er startet. Reducér infusionshastigheden, og kontrollér, at den ønskede kaliumkoncentration er opnået. Hvis hyperkaliæmien ikke forsvinder, skal administrationen omgående stoppes.

Hvis der opstår hyperkaliæmi, når Biphozyl anvendes som dialysat, kan det være nødvendigt at administrere et kaliumfrit dialysat for at øge kaliumudskillelseshastigheden.

Da Biphozyl er en væske, som indeholder fosfat, kan der midlertidigt forekomme hyperfosfatæmi, efter behandlingen er startet. Reducér infusionshastigheden, og kontrollér, at den ønskede fosfatkoncentration er opnået. Hvis hyperfosfatæmien ikke forsvinder, skal administrationen omgående stoppes (se pkt. 4.3).

Elektrolyt- og syre-base-parametrene i blodet skal overvåges regelmæssigt hos patienter, der behandles med Biphozyl. Biphozyl indeholder hydrogenfosfat, som er en svag syre, der kan påvirke patientens syre-base-balance. Hvis metabolisk acidose udvikles eller forværres under behandling med Biphozyl, kan det være nødvendigt at reducere infusionshastigheden eller stoppe administrationen.

Da Biphozyl ikke indeholder glucose, kan administration føre til hypoglykæmi. Blodglucoseniveauet skal overvåges regelmæssigt hos patienter med diabetes (og med særlig opmærksomhed hos patienter, som er i behandling med insulin eller andre glucosesænkende lægemidler), men bør også vurderes hos patienter uden diabetes, f.eks. risiko for asymptomatisk hypoglykæmi under proceduren. Hvis patienten udvikler hypoglykæmi, bør brug af en glucoseholdig væske overvejes. Anden korrigerende behandling kan også være nødvendig for at bevare den ønskede glykæmiske kontrol.

Brugsanvisningen (se pkt. 6.6) skal følges nøje.

Opløsningerne i de to kamre skal blandes før brug.

Anvendelse af en kontamineret væske kan forårsage sepsis og shock.

Må kun anvendes med udstyr egnet til ekstrakorporal nyresubstitution.

**Forsigtighedsregler**

Biphozyl er calciumfri og kan forårsage hypocalcæmi (se pkt. 4.8). Infusion af calcium kan være nødvendigt.

Biphozyl kan opvarmes til 37 °C for øget patientkomfort. Opvarmning af væsken inden anvendelse skal ske før blanding og kun med tør varme. Væsker bør ikke opvarmes i vand eller i en mikroovn. Biphozyl bør, når væsken og beholderen gør det muligt, inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden anvendelse. Må ikke administreres, medmindre væsken er klar, og forseglingen er intakt.

Hæmodynamisk status, væskebalance, elektrolyt- og syre/base-balance bør nøje overvåges gennem hele proceduren, herunder al væsketilførsel og -fjernelse, også det som ikke er relateret direkte til CRRT.

Indholdet af hydrogencarbonat i Biphozyl er i den lave ende af det normale interval for koncentrationerne i blodet. Biphozyl er hensigtsmæssigt, når der anvendes citratantikoagulation, idet citrat metaboliseres til hydrogencarbonat, eller når CRRT har kunnet genoprette de normale pH-værdier. Vurdering af bufferbehov gennem gentagne målinger af blodets syre-/base-parametre samt gennemgang af den samlede behandling er obligatorisk. Det kan være nødvendigt med en væske med et højere indhold af hydrogencarbonat.

I tilfælde af hypervolæmi kan den ordinerede nettoultrafiltreringsrate for CRRT-maskinen øges, og/eller indgivelseshastigheden af væsker bortset fra erstatningsvæske og/eller dialysat kan reduceres.

I tilfælde af hypovolæmi kan den ordinerede nettoultrafiltreringsrate for CRRT-maskinen reduceres, og/eller indgivelseshastigheden af væsker bortset fra erstatningsvæske og/eller dialysat kan øges (se pkt. 4.9).

Se pkt. 4.3 vedrørende generelle behandlingsrelaterede forholdsregler/kontraindikationer.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Blodets koncentration af filtrerbare lægemidler eller lægemidler, der kan dialyseres, kan blive reduceret under behandlingen, fordi de fjernes af hæmodialysatoren, hæmofilteret eller hæmodiafilteret. Passende korrigerende behandling skal om nødvendigt påbegyndes for at etablere de ønskede koncentrationer i blodet af lægemidler, der fjernes under behandlingen.

Andre kilder til fosfat (f.eks. hyperalimentationsvæske) kan påvirke fosfatkoncentrationen i serum og øge risikoen for hyperfosfatæmi.

Yderligere natriumbicarbonat (eller bufferkilder) i CRRT-væskerne eller i andre væsker kan øge risikoen for metabolisk alkalose.

Når der anvendes citrat til antikoagulation, bidrager det til den samlede buffermængde og kan reducere calciumniveauet i plasma.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der forventes ingen virkning på fertiliteten, da natrium, kalium, magnesium, chlorid, hydrogenfosfat og hydrogencarbonat er normale komponenter i kroppen.

Graviditet og amning

Der findes ingen dokumenterede kliniske data vedrørende brugen af Biphozyl under graviditet og amning. Biphozyl må kun anvendes til gravide og ammende kvinder, hvis det er tvingende nødvendigt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Biphozyl er ikke kendt for at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der kan opstå bivirkninger som følge af behandlingen med Biphozyl-væsken eller dialysebehandlingen. Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen er beskrevet under pkt. 4.4.

De følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hæmofiltrerings- og hæmodialysevæsker med hydrogencarbonatbuffer tåles generelt godt. Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA systemorganklassifikation (systemorganklasse- og foretrukken term). Hyppigheder kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA Systemorgan-klasse** | **Foretrukken term** | **Hyppighed** |
| **Metabolisme og ernæring** | Elektrolytubalancer, f.eks.: hypocalcæmi, hyperkaliæmi, hyperfosfatæmi | ikke kendt |
| Væskeubalance, f.eks.: hypervolæmi, hypovolæmi | ikke kendt |
| Forstyrrelser i syre-base-balancen, f.eks. metabolisk acidose  | ikke kendt |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypotension\* | ikke kendt |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme\* | ikke kendt |
| Opkastning\* | ikke kendt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  | Muskelkramper\* | ikke kendt |

 \* bivirkninger, der generelt er relateret til dialysebehandlinger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af Biphozyl kan føre til alvorlige kliniske tilstande som kongestivt hjertesvigt, elektrolyt- eller syre/base-forstyrrelser.

* Hvis der opstår hypervolæmi eller hypovolæmi, skal instruktionen om håndtering af hypervolæmi eller hypovolæmi i pkt. 4.4 følges nøje.
* Hvis der opstår metabolisk acidose og/eller hyperfosfatæmi i tilfælde af en overdosis, skal indgivelsen omgående stoppes. Der findes ingen specifik antidot ved overdosis. Risikoen kan minimeres ved tæt overvågning under behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmofiltrater. ATC-kode: B 05 ZB

Indholdsstofferne i Biphozyl er naturligt og fysiologisk forekommende elektrolytter. Natrium-, kalium-, magnesium-, chlorid- og fosfationer findes i koncentrationer, der svarer til det fysiologiske niveau i plasma. Koncentrationerne af disse elektrolytter er de samme, hvad enten væsken anvendes som erstatning eller som dialysat.

Natrium- og kaliumkoncentrationerne i erstatningsvæskerne holdes inden for normalområdet for serumkoncentrationer. Chloridkoncentrationen i formuleringen afhænger af den relative mængde af de andre elektrolytter. Hydrogencarbonat, kroppens fysiologiske buffer, anvendes som en alkaliserende buffer.

Fra et farmakodynamisk synspunkt er dette lægemiddel efter rekonstitution farmakologisk inaktivt. Lægemiddelstofferne er normale komponenter i fysiologisk plasma, og målet for væskekoncentrationen af disse er kun at genoprette eller normalisere plasmaens syre/base- og elektrolytbalance. Der forventes ikke toksiske virkninger som følge af anvendelsen af Biphozyl ved terapeutisk dosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Natrium-, kalium-, magnesium-, chlorid- og fosfationer findes i koncentrationer, der svarer til det fysiologiske niveau i plasma. Absorption og fordeling af indholdsstofferne i Biphozyl bestemmes af patientens kliniske tilstand, metaboliske status og restnyrefunktion. Alle indholdsstofferne findes i fysiologiske koncentrationer. Yderligere farmakokinetiske undersøgelser betragtes derfor ikke som relevante eller anvendelige i dette scenario.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Lægemiddelstofferne er fysiologiske komponenter i humant plasma. Ud fra de foreliggende oplysninger og den kliniske erfaring med disse stoffer anvendt til kronisk behandling af nyresvigt og på intensivafdelinger forventes ingen toksiske virkninger ved terapeutisk dosis.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lille kammer

Vand til injektionsvæsker

Fortyndet hydrogenchlorid (til pH-justering) E 507

Stort kammer

Vand til injektionsvæsker

Kuldioxid (til pH-justering) E 290

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse af den rekonstituerede væske i 24 timer ved 22 °C. Hvis væsken ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer inklusiv behandlingens varighed.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Må ikke nedfryses.

 Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholderen er en to-kammerpose, der består af flerlaget film, som indeholder polyolefiner og elastomerer.

Posen med 5000 ml består af et lille kammer (250 ml) og et stort kammer (4750 ml).

De to kamre er adskilt af en klæbeforsegling.

Posen har en injektionskonnektor (eller spydkonnektor) af polycarbonat (PC) og en luer-konnektor (PC) med en ventil af silikonegummi til sammenkobling med en passende væskeslange.

Posen er omgivet af en gennemsigtig yderpose lavet af en polymerfilm.

Pakningsstørrelser: 2 x 5000 ml i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsningen i det lille kammer føjes til opløsningen i det store kammer, efter at forseglingen er brudt umiddelbart før brug. Den rekonstituerede væske skal være klar og farveløs.

Der bør anvendes aseptisk teknik under indgivelse til patienten.

Må kun anvendes hvis yderposen er ubeskadiget, alle forseglingerne er intakte, klæbeforseglingen ikke er brudt og opløsningerne er klare. Undersøg for utætheder ved at klemme fast på posen. Hvis der er utætheder, kasseres væsken straks, da sterilitet ikke længere kan garanteres.

Det store kammer er udstyret med en injektionsport til mulig tilsætning af anden nødvendig medicin efter rekonstitution af væsken. Det er brugerens ansvar at vurdere additivers kompatibilitet med Biphozyl ved at kontrollere for eventuelle farveændringer og/eller eventuelt bundfald, uopløselige komplekser eller krystaller.

Inden tilsætning skal det kontrolleres, om additivet er opløseligt og stabilt i dette lægemiddel og at pH intervallet af Biphozyl er passende (pH af den rekonstituerede væske er 7,0-8,0). Additiver kan være uforlignelige. Indlægssedlen for det tilsatte lægemiddel skal læses.

Bland væsken grundigt når additiver er blevet tilsat. Tilsætning af og blanding med additiver skal altid ske før tilslutning af posen med væske til det ekstrakorporale kredsløb.

Fjern yderposen fra posen umiddelbart før brug.

Åbn forseglingen ved at holde om det lille kammer med begge hænder og trykke på det, indtil der opstår en åbning i klæbeforseglingen mellem de to kamre.

Tryk med begge hænder på det store kammer, indtil klæbeforseglingen er helt åben.

Sørg for, at væsken er blandet helt ved at ryste posen forsigtigt.

Væsken er nu klar til brug og skal anvendes straks.

Dialyse- eller erstatningsslangen kan tilsluttes en af de to adgangsporte. Kontrollér, at væsken strømmer frit efter sammenkoblingen.

Den rekonstituerede væske er kun til engangsbrug. Ubrugt væske skal kasseres.

Væsken kan bortskaffes via afløbet uden at skade miljøet.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vantive Belgium SRL

Boulevard d'Angleterre, 2

1420 Braine-l'Alleud

Belgien

**Repræsentant**

Vantive ApS

Tobaksvejen 23A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 53152

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. maj 2024