

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biphozyl, roztwór do hemodializy/do hemofiltracji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Biphozyl jest dostępny w dwukomorowym worku. Ostateczny roztwór po rekonstytucji uzyskuje się przez rozerwanie spawu i wymieszanie zawartości obu komór.

Przed rekonstytucją

Zawartość małej komory:

Magnezu chlorek sześciowodny 3,05 g/l

Zawartość dużej komory:

Sodu chlorek 7,01 g/l

Sodu wodorowęglan 2,12 g/l

Potasu chlorek 0,314 g/l

Disodu fosforan dwuwodny 0,187 g/l

Po rekonstytucji

Skład roztworu po rekonstytucji:

Substancje czynne		mmol/l	mEq/l
Kationy sodowe	Na ⁺	140	140
Kationy potasowe	K ⁺	4	4
Kationy magnezowe	Mg ²⁺	0,75	1,5
Aniony chlorkowe	Cl ⁻	122	122
Aniony wodorofosforanowe	HPO ₄ ²⁻	1	2
Aniony wodorowęglanowe	HCO ₃ ⁻	22	22

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do hemodializy/do hemofiltracji

Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

Osmolarność teoretyczna: 290 mOsm/l

pH = 7,0–8,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Biphozyl jest stosowany jako płyn substytucyjny i dializat w ramach ciągłej terapii nerkozastępczej (ang. *Continuous Renal Replacement Therapy*, CRRT) w leczeniu ostrego uszkodzenia nerek. Biphozyl jest stosowany w okresie stabilizacji po ustąpieniu fazy ostrej, gdy nastąpił powrót do prawidłowych wartości pH oraz prawidłowych stężeń potasu i fosforu, po rozpoczęciu terapii

nerkozastępczej. Biphozyl jest stosowany również wówczas, gdy są dostępne inne źródła substancji buforujących, a także w czasie miejscowej antykoagulacji cytrynianowej. Ponadto Biphozyl jest stosowany u pacjentów z hiperkalcemią.

Biphozyl może być także zastosowany w przypadku zatrucia produktami leczniczymi albo substancjami, które są usuwalne na drodze dializy lub filtracji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Objętość i szybkość podawania produktu leczniczego Biphozyl zależy od stężenia fosforanów i innych elektrolitów we krwi, równowagi kwasowo-zasadowej, równowagi płynów oraz ogólnego stanu klinicznego pacjenta. Objętość roztworu substytucyjnego i (lub) dializatu, jaką należy podać, będzie również zależała od żądanej intensywności leczenia (dawki).

Sposób podawania (dawkę, szybkość infuzji i całkowitą objętość) produktu leczniczego Biphozyl powinien ustalić wyłącznie lekarz mający doświadczenie w zakresie intensywnej terapii i ciągłej terapii nerkozastępczej (ang. *Continuous Renal Replacement Therapy*, CRRT).

Zakres szybkości przepływu w przypadku stosowania jako płyn substytucyjny w hemofiltracji i hemodiafiltracji:

Dorośli: 500 – 3000 ml/godz.

Zakres szybkości przepływu w przypadku stosowania jako dializat w hemodializie ciągłej i hemodiafiltracji ciągłej:

Dorośli: 500 – 2500 ml/godz.

U dorosłych zwykle stosowana jest łączna szybkość przepływu w przypadku CRRT (dializat i roztwory substytucyjne) wynosząca od około 2000 do 2500 ml/godz., co odpowiada dobowej objętości płynu mieszczącej się w zakresie od około 48 do 60 l.

Dzieci i młodzież

U dzieci, od noworodków po młodzież do 18 lat, zakres szybkości przepływu podczas stosowania jako płyn substytucyjny w hemofiltracji i hemodiafiltracji oraz jako roztwór do dializy (dializat) w ciągłej hemodializie i ciągłej hemodiafiltracji wynosi od 1000 do 4000 ml/godz./1,73 m².

W przypadku gdy u młodzieży (12–18 lat) obliczona dawka dla dzieci przekracza maksymalną dawkę dla dorosłych, należy zastosować dawkę zalecaną dla dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dorośli w wieku powyżej 65 lat: dane z badań klinicznych oraz doświadczenia zebrane w praktyce klinicznej wskazują na to, że stosowanie produktu u osób w podeszłym wieku nie wpływa na bezpieczeństwo ani skuteczność stosowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie i stosowanie w hemodializie.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Biphozyl jako płyn substytucyjny należy podawać go do krążenia pozaustrojowego przed (rozcieńczenie wstępne) lub za (rozcieńczenie końcowe) hemofiltrem lub hemodiafiltrem.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Biphozyl jako dializat należy podawać go do przedziału dializatora w filtrze pozaustrojowym oddzielonego od przepływającej krwi przez błonę półprzepuszczalną.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 (Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Hipokalcemia, chyba że wapń jest dostarczany pacjentowi z innych źródeł.

Hiperkaliemia

Hiperfosfatemia

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Roztwór powinien być stosowany wyłącznie przez lekarza biegłego w stosowaniu ciągłej terapii nerkozastępczej (CRRT) metodą hemofiltracji, hemodiafiltracji lub hemodializy albo pod jego nadzorem.

Ostrzeżenia

Biphozyl nie powinien być stosowany u pacjentów z hiperkaliemią (patrz punkt 4.3). Należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi przed rozpoczęciem i w trakcie hemofiltracji i (lub) hemodializy.

Ponieważ Biphozyl jest roztworem zawierającym potas, po rozpoczęciu leczenia może przejściowo wystąpić hiperkaliemia. Należy zmniejszyć szybkość wlewu aż do osiągnięcia właściwego stężenia potasu. Jeśli hiperkaliemia nie ustąpi, należy niezwłocznie wstrzymać podawanie leku.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Biphozyl jako dializat wystąpi hiperkaliemia, konieczne może być podanie dializatu niezawierającego potasu w celu zwiększenia szybkości usuwania potasu.

Ponieważ Biphozyl jest roztworem zawierającym fosforany, po rozpoczęciu leczenia może przejściowo wystąpić hiperfosfatemia. Należy zmniejszyć szybkość wlewu aż do osiągnięcia właściwego stężenia fosforanów. Jeśli hiperfosfatemia nie ustąpi, należy niezwłocznie wstrzymać podawanie leku (patrz punkt 4.3).

U pacjentów, którym podawany jest produkt leczniczy Biphozyl, należy regularnie kontrolować elektrolity oraz kwasowość/zasadowość krwi. Biphozyl zawiera wodorofosforan, słaby kwas, który może wpływać na równowagę kwasowo-zasadową pacjenta. Jeśli w trakcie leczenia produktem Biphozyl rozwinię się lub pogłębi kwasica metaboliczna, może zaistnieć potrzeba zmniejszenia szybkości wlewu lub wstrzymania podawania leku.

Ponieważ Biphozyl nie zawiera glukozy, jego podawanie może prowadzić do hipoglikemii. Należy regularnie monitorować stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą (szczególnie u pacjentów przyjmujących insulinę lub inne leki obniżające stężenie glukozy); należy to rozważyć również u pacjentów bez cukrzycy, na przykład z uwagi na ryzyko wystąpienia bezobjawowej hipoglikemii podczas leczenia. W przypadku wystąpienia hipoglikemii, należy rozważyć stosowanie roztworu zawierającego glukozę. Konieczne może być również podjęcie innych środków zaradczych w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy we krwi.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania (patrz punkt 6.6).

Przed użyciem należy wymieszać ze sobą roztwory zawarte w dwóch komorach. Użycie zanieczyszczonego roztworu może spowodować sepsę i wstrząs.

Należy używać wyłącznie z odpowiednimi zewnątrzustrojowymi urządzeniami do wymiany pozanerkowej.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Biphozyl nie zawiera wapnia i może powodować hipokalcemię (patrz punkt 4.8). Może być konieczny wlew wapnia.

Aby zwiększyć komfort pacjenta, Biphozyl można podgrzać do temperatury +37°C. Podgrzanie roztworu przed użyciem należy wykonać przed rekonstytucją i wyłącznie przy użyciu suchego źródła ciepła. Roztworów nie należy podgrzewać w łaźni wodnej ani kuchence mikrofalowej. O ile roztwory oraz opakowanie na to pozwalają, przed podaniem należy skontrolować wizualnie Biphozyl pod kątem obecności cząstek stałych oraz zmiany zabarwienia. Nie podawać, jeśli roztwór nie jest przezroczysty lub spaw jest uszkodzony.

Podczas zabiegu należy ściśle monitorować stan hemodynamiczny pacjenta, bilans płynów oraz równowagę elektrolitową i kwasowo-zasadową, w tym objętości płynów podanych i odprowadzonych, nawet tych, które nie są bezpośrednio związane z CRRT.

Zawartość wodorowęglanu w produkcie Biphozyl odpowiada dolnej granicy zakresu prawidłowych stężeń we krwi. Biphozyl stanowi odpowiedni wybór w przypadku stosowania antykoagulacji cytrynianowej, ponieważ cytrynian jest metabolizowany do wodorowęglanu, albo gdy ciągła terapia nerkozastępcza (CRRT) umożliwiła przywrócenie prawidłowych wartości pH. Niezbędna jest ocena zapotrzebowania na substancje buforujące na podstawie wielokrotnych pomiarów kwasowości/zasadowości krwi i całościowej analizy terapii. Konieczne może być zastosowanie roztworu o większej zawartości wodorowęglanu.

W przypadku hiperwolemii można zwiększyć szybkość ultrafiltracji (netto) w aparacie do CRRT i (lub) zmniejszyć szybkość podawania płynów innych niż płyn substytucyjny i (lub) płyn dializacyjny. W przypadku hipowolemii można zmniejszyć szybkość ultrafiltracji (netto) w aparacie do CRRT i (lub) zwiększyć szybkość podawania płynów innych niż płyn substytucyjny i (lub) płyn dializacyjny (patrz punkt 4.9).

Ogólne środki ostrożności/przeciwwskazania dotyczące terapii, patrz punkt 4.3.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W trakcie terapii może nastąpić zmniejszenie stężenia leków we krwi z uwagi na ich usuwanie w procesie filtracji /dializy przez hemodializer, hemofiltr lub hemodiafiltr. W razie konieczności należy wprowadzić leczenie korygujące, aby ustalić właściwe stężenia we krwi leków, usuwanych podczas leczenia.

Dodatkowe źródła fosforanów (np. płyn do żywienia pozajelitowego) mogą mieć wpływ na stężenie fosforanów w surowicy krwi i mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia hiperfosfatemii.

Dodatkowe podawanie sodu wodorowęglanu (lub źródła substancji buforujących) zawartego w płynie do CRRT lub innych płynach może zwiększyć ryzyko zasadowicy metabolicznej.

Cytrynian stosowany jako antykoagulant przyczynia się do całkowitego obciążenia buforem i może zmniejszać stężenie wapnia w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie przewiduje się wpływu leku na płodność, ponieważ sód, potas, magnez, chlorki, wodorofosforany i wodorowęglany stanowią normalne składniki organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Brak jest udokumentowanych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Biphozyl w czasie ciąży i karmienia piersią. Biphozyl powinien być podawany kobietom w okresie ciąży i karmienia piersią jedynie w przypadku istnienia wyraźnej potrzeby.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy Biphozyl wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania roztworu Biphozyl lub w wyniku dializoterapii mogą wystąpić działania niepożądane. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania opisano w punkcie 4.4.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane. Roztwory do hemofiltracji i hemodializy buforowane wodorowęglanami są na ogół dobrze tolerowane. Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów (SOC) MedDRA i zawiera preferowaną terminologię. Częstości nie mogą być określone na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, np.: hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia	Nieznana
	Zaburzenia równowagi płynów, np.: hiperwoleミア*, hipowoleミア*	Nieznana
	Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, np. kwasica metaboliczna	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze*	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Nieznana
	Wymioty*	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni*	Nieznana

* Działania niepożądane na ogół związane z dializoterapią

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Biphozyl może prowadzić do wystąpienia ciężkich zmian klinicznych, takich jak zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia elektrolitowe lub zaburzenia

równowagi kwasowo-zasadowej.

- W przypadku wystąpienia hiperwolemii lub hipowolemii należy ściśle przestrzegać instrukcji postępowania podanych w punkcie 4.4.
- Jeśli wskutek przedawkowania wystąpi kwasica metaboliczna i (lub) hiperfosfatemia, należy niezwłocznie wstrzymać podawanie produktu. Nie istnieje swoiste antidotum na przedawkowanie produktu. Można jednak zminimalizować jego ryzyko poprzez ściśle monitorowanie podczas leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: roztwory do hemofiltracji
Kod ATC: B05ZB

Biphozyl zawiera elektrolity występujące naturalnie w warunkach fizjologicznych. Stężenie jonów sodowych, potasowych, magnezowych, chlorkowych i fosforanowych jest zbliżone do poziomu stężeń fizjologicznych w osoczu. Stężenie wymienionych elektrolitów jest takie samo niezależnie od tego, czy roztwór jest stosowany jako płyn substytucyjny czy płyn dializacyjny.

Stężenie sodu i potasu w płynach substytucyjnych jest utrzymywane w zakresie prawidłowych stężeń w surowicy krwi. Stężenie chlorków w preparacie zależy od względnej ilości pozostałych elektrolitów. Wodorowęglan, który jest fizjologicznym buforem w organizmie, jest stosowany jako bufor alkalizujący.

Z punktu widzenia farmakodynamiki ten produkt leczniczy po rekonstytucji jest farmakologicznie nieaktywny. Substancje zawarte w leku są naturalnymi składnikami fizjologicznego osocza, a ich stężenie w płynach ma jedynie przywrócić lub unormować równowagę kwasowo-zasadową i elektrolitową osocza. Nie przewiduje się toksycznych efektów po zastosowaniu produktu Biphozyl w dawce terapeutycznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie jonów sodowych, potasowych, magnezowych, chlorkowych i fosforanowych jest zbliżone do poziomu stężeń fizjologicznych w osoczu. Wchłanianie i dystrybucja składników produktu Biphozyl są uwarunkowane stanem klinicznym pacjenta, stanem metabolicznym i resztkową funkcją nerek. Wszystkie składniki są obecne w stężeniach fizjologicznych. W związku z tym uważa się, że dodatkowe badania farmakokinetyki są nieprzydatne lub są nieistotne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Substancje zawarte w leku są fizjologicznymi składnikami ludzkiego osocza. Na podstawie dostępnych informacji i doświadczeń związanych ze stosowaniem tych substancji w praktyce klinicznej w długotrwałym leczeniu niewydolności nerek lub na oddziałach intensywnej opieki medycznej nie przewiduje się toksycznych efektów po ich zastosowaniu w dawce terapeutycznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mała komora: Woda do wstrzykiwań

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH) E 507

Duża komora: Woda do wstrzykiwań

Dwutlenek węgla (do ustalenia pH) E 290

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Wykazano, że w trakcie stosowania roztwór po rekonstytucji zachowuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze +22°C. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za określenie warunków i czasu przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik; jednak czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin, wliczając w to czas trwania leczenia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie składa się z dwukomorowego worka wykonanego z wielowarstwowej folii zawierającej poliolefiny i elastomery. Worek o pojemności 5000 ml zawiera małą komorę (250 ml) i dużą komorę (4750 ml). Komory są rozdzielone zamknięciem z rozrywalnej folii uszczelniającej. Worek jest wyposażony w złącze iniekcyjne (lub złącze kolcowe) wykonane z poliwęglanu (PC) oraz złącze typu luer (PC) z zaworem z kauczuku silikonowego służące do podłączenia odpowiedniej linii do podawania płynów. Worek znajduje się w zewnętrznym opakowaniu ochronnym z folii polimerowej. Wielkość opakowania: 2 x 5000 ml w pudełku

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór z małej komory dodaje się do roztworu z dużej komory poprzez otwarcie zamknięcia z rozrywalnej folii uszczelniającej bezpośrednio przed zastosowaniem. Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty i bezbarwny.

W całym procesie podawania produktu leczniczego pacjentowi należy stosować technikę aseptyczną. Stosować wyłącznie jeśli zewnętrzne opakowanie ochronne nie jest uszkodzone, wszystkie spawy są nienaruszone, zamknięcie z rozrywalnej folii uszczelniającej nie jest uszkodzone, a roztwór jest przezroczysty. Mocno ścisnąć worek, aby sprawdzić jego szczelność. W przypadku zauważenia przecieku roztwór należy niezwłocznie wyrzucić, ponieważ nie można zagwarantować jałowości.

Duża komora wyposażona jest w port do wstrzykiwań, umożliwiający po rekonstytucji roztworu dodanie innych niezbędnych produktów leczniczych. Użytkownik odpowiedzialny jest za ustalenie zgodności dodawanego produktu leczniczego z produktem Biphozyl poprzez sprawdzenie pod kątem ewentualnej zmiany koloru i (lub) wytrącenia osadu, obecności nierozpuszczalnych kompleksów lub

kryształów. Przed dodaniem produktu leczniczego, należy sprawdzić, czy jest on rozpuszczalny i stabilny w produkcie leczniczym Biphozyl oraz czy zakres pH produktu Biphozyl jest dla niego odpowiedni (pH roztworu po rekonstytucji wynosi od 7,0-8,0). Dodatkowe składniki mogą nie być zgodne z roztworem. Należy zapoznać się z instrukcją użycia dodawanego produktu leczniczego.

Po wprowadzeniu dodatkowych składników należy dokładnie wymieszać roztwór. Wprowadzanie i mieszanie dodatkowych składników musi zawsze być wykonane przed podłączeniem worka z roztworem do obwodu pozaustrojowego.

Bezpośrednio przed zastosowaniem zdjąć z worka zewnętrzne opakowanie ochronne.

Otworzyć zamknięcie, przytrzymując oburącz małą komorę i ściskając, aż utworzy się szczelina w zamknięciu pomiędzy dwiema komorami. Ścisnąć oburącz dużą komorę, aż zamknięcie z folii uszczelniającej całkowicie się otworzy.

Dokładnie wymieszać roztwór, delikatnie wstrząsając workiem. Roztwór jest gotowy do użycia i powinien być użyty natychmiast.

Dren linii dializacyjnej lub dren linii do podawania płynu substytucyjnego można podłączyć do jednego z dwóch portów dostępu. Po podłączeniu należy się upewnić, że płyn przepływa swobodnie.

Biphozyl jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niezużyty roztwór należy wyrzucić. Roztwór można wylewać do kanalizacji bez szkód dla środowiska naturalnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23074

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO