

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Biphozyl otopina za hemodijalizu/hemofiltraciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Biphozyl je zapakiran u vreću s dva odjeljka. Konačna rekonstituirana otopina dobiva se nakon otvaranja spoja i miješanja sadržaja dvaju odjeljaka.

#### Prije rekonstitucije

Sastav malog odjeljka:

Magnezijev klorid heksahidrat 3,05 g/l

Sastav velikog odjeljka:

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

#### Nakon rekonstitucije

Sastav rekonstituirane otopine:

Djelatne tvari	mmol/l	mEq/l
Natrij, Na <sup>+</sup>	140	140
Kalij, K <sup>+</sup>	4	4
Magnezij, Mg <sup>2+</sup>	0,75	1,5
Klorid, Cl <sup>-</sup>	122	122
Hidrogenfosfat, HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1	2
Hidrogenkarbonat, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22	22

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za hemodijalizu/hemofiltraciju

Bistra i bezbojna otopina

Teoretska osmolarnost: 290 mOsm/l

pH = 7,0 – 8,0

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Biphozyl se upotrebljava kao nadomjesna otopina i kao dijalizat za liječenje akutnog oštećenja bubrega tijekom kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije (CRRT). Biphozyl se upotrebljava u postakutnoj fazi nakon započinjanja bubrežne nadomjesne terapije kada se pH vrijednost te koncentracije kalija i fosfata vrate

na normalne vrijednosti. Biphozyl se također upotrebljava kada su dostupni drugi puferski izvori, kao i tijekom regionalne citratne antikoagulacije.

Osim toga, Biphozyl se upotrebljava i u bolesnika s hiperkalcijemijom.

Biphozyl se također može koristiti u slučajevima trovanja lijekovima ili intoksikacije ako se te tvari mogu ukloniti dijalizom ili filtracijom.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Volumen i brzina primjene lijeka Biphozyl ovisi o koncentraciji fosfata i ostalih elektrolita u krvi, acidobaznoj ravnoteži, ravnoteži tekućine i općem kliničkom stanju bolesnika. Volumen nadomjesne otopine i/ili dijalizata koji je potrebno primijeniti ovisit će također o željenom intenzitetu (dozi) liječenja. Primjenu lijeka Biphozyl (dozu, brzinu infuzije i kumulativni volumen) smije propisati samo liječnik koji ima iskustva s kritičnom medicinskom njegom i kontinuiranom bubrežnom nadomjesnom terapijom (CRRT – engl. *Continuous Renal Replacement Therapy*).

Raspon brzina protoka kod primjene kao nadomjesne otopine tijekom hemofiltracije i hemodijafiltracije je sljedeći:

Odrasli: 500 – 3000 ml/h

Raspon brzina protoka kada se upotrebljava kao dijalizat tijekom kontinuirane hemodijalize i kontinuirane hemodijafiltracije je sljedeći:

Odrasli: 500 – 2500 ml/h

Najčešće upotrebljavana ukupna kombinirana brzina protoka za CRRT (dijalizat i nadomjesna otopina) kod odraslih je približno 2000 do 2500 ml/h, što odgovara dnevnom volumenu tekućine od približno 48 do 60 l.

### *Pedijatrijska populacija*

U djece od novorođenčadi do adolescenata do 18 godina raspon brzine protoka nadomjesne otopine pri hemofiltraciji i hemodijafiltraciji i otopine za dijalizu (dijalizata) pri kontinuiranoj hemodijalizi i kontinuiranoj hemodijafiltraciji je 1000 do 4000 ml/h/1,73 m<sup>2</sup>.

U adolescenata (12-18 godina) potrebno je uzeti preporučenu dozu za odrasle kada izračunata pedijatrijska doza prelazi najveću dozu u odraslih.

### *Stariji bolesnici*

Odrasli > 65 godina starosti: podaci iz kliničkih ispitivanja i iskustva ukazuju da uporaba u starijoj populaciji nije povezana s razlikama u sigurnosti ili učinkovitosti.

### Način primjene

Intravenska primjena i primjena u hemodijalizi.

Kada se Biphozyl koristi kao nadomjesna otopina, primjenjuje se u izvantjelesni krug prije (prije razrjeđivanja) ili nakon (poslije razrjeđivanja) hemofiltera ili hemodijafiltera.

Kada se Biphozyl upotrebljava kao dijalizat, primjenjuje se u odjeljak dijalizata u izvantjelesnom filteru koji je polupropusnom membranom odvojen od protoka krvi.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 (Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom).

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipokalcijemija, osim ako bolesnik ne dobije kalcij iz drugih izvora.

Hiperkalijemija.

Hiperfosfatemija.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Otopinu smije primijeniti samo liječnik ili se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji je osposobljen za liječenje CRRT-om koje obuhvaća hemofiltraciju, hemodijafiltraciju i hemodijalizu.

##### **Upozorenja**

Biphozyl se ne smije primjenjivati u bolesnika s hiperkalijemijom (vidjeti dio 4.3). Prije i tijekom hemofiltracije i/ili hemodijalize mora se pratiti koncentracija kalija u serumu.

Budući da Biphozyl otopina sadrži kalij, može se pojaviti prolazna hiperkalijemija nakon početka liječenja. Potrebno je smanjiti brzinu infuzije te potvrditi je li postignuta odgovarajuća koncentracija kalija. Ako se hiperkalijemija ne uspije korigirati, potrebno je odmah prekinuti primjenu.

Ako se razvije hiperkalijemija kada se Biphozyl primjenjuje kao dijalizat, može biti potrebno primijeniti dijalizat koji ne sadrži kalij kako bi se povećala brzina uklanjanja kalija.

Budući da Biphozyl otopina sadrži fosfat, može se pojaviti prolazna hiperfosfatemija nakon početka liječenja. Potrebno je smanjiti brzinu infuzije te potvrditi je li postignuta odgovarajuća koncentracija fosfata. Ako se hiperfosfatemija ne uspije korigirati, potrebno je odmah prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je redovito nadzirati elektrolite i acidobazne parametre u krvi u bolesnika koji se liječe lijekom Biphozyl. Biphozyl sadrži hidrogenfosfat, koji je slaba kiselina koja može utjecati na acidobaznu ravnotežu bolesnika. Ako se za vrijeme liječenja lijekom Biphozyl razvije metabolička acidoza ili se ista pogorša, može biti potrebno smanjenje brzine infuzije ili potpuni prekid primjene.

Budući da Biphozyl ne sadrži glukozu, primjena može uzrokovati hipoglikemiju. Potrebno je redovito pratiti razinu glukoze u krvi u bolesnika oboljelih od dijabetesa (uključujući pažljivu procjenu bolesnika koji uzimaju inzulin ili druge lijekove koji snižavaju glukozu), ali također uzimajući u obzir npr. rizik od pritajene hipoglikemije tijekom liječenja u bolesnika koji ne boluju od dijabetesa. Ako se razvije hipoglikemija potrebno je razmotriti primjenu otopine koja sadrži glukozu. Možda će biti potrebne druge korektivne mjere kako bi se održala željena glikemijska kontrola.

Upute za uporabu (vidjeti dio 6.6) moraju se strogo slijediti.  
Otopine u dvama odjeljcima moraju se pomiješati prije uporabe.  
Uporaba kontaminirane otopine može uzrokovati sepsu i šok.

Koristiti samo s odgovarajućom opremom za bubrežnu izvantjelesnu nadomjesnu terapiju.

##### **Posebne mjere opreza pri uporabi**

Biphozyl ne sadrži kalcij i može uzrokovati hipokalcijemiju (vidjeti dio 4.8). Može biti potrebna infuzija kalcija.

Biphozyl se može zagrijati na 37°C radi veće udobnosti bolesnika. Zagrijavanje otopine prije primjene mora se obaviti prije rekonstitucije koristeći samo suhe izvore topline. Otopine se ne smiju zagrijavati u vodi ili mikrovalnoj pećnici. Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti ima li u lijeku Biphozyl čestica i uočava li se promjena boje, kada je to moguće s obzirom na otopinu i spremnik. Ne smije se primijeniti ako otopina nije bistra i ako je spoj oštećen.

Hemodinamski status, ravnotežu tekućine, elektrolite i acidobaznu ravnotežu potrebno je pomno pratiti tijekom cijelog postupka, uključujući sve unose i izlučivanja tekućine, čak i ako oni nisu direktno povezani s CRRT-om.

Sadržaj hidrogenkarbonata u lijeku Biphozyl nalazi se na donjem kraju normalnog raspona koncentracije u krvi. Biphozyl je prikladan prilikom primjene citratne antikoagulacije jer se citrat metabolizira u hidrogenkarbonat ili kada se CRRT-om ponovno uspostave normalne pH vrijednosti. Obavezno je utvrđivanje potreba za puferom opetovanim mjerenjem acidobaznih parametara u krvi i procjenom ukupne terapije. Može biti potrebna otopina s većim udjelom hidrogenkarbonata.

U slučaju hipervolemije brzina neto ultrafiltracije propisana za CRRT uređaj može se povećati i/ili se brzina primjene otopina osim nadomjesne tekućine i/ili dijalizata može smanjiti.

U slučaju hipovolemije brzina neto ultrafiltracije propisana za CRRT uređaj može se smanjiti i/ili se brzina primjene otopina osim nadomjesne tekućine i/ili dijalizata može povećati (vidjeti dio 4.9).

Za opće mjere opreza povezane s terapijom/kontraindikacije vidjeti dio 4.3.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Koncentracija lijekova u krvi koji se mogu filtrirati/dijalizirati može biti smanjena tijekom liječenja zbog njihovog odstranjivanja putem hemodijalizatora, hemofiltera ili hemodijafiltera. Ako je neophodno, potrebno je započeti odgovarajuće korektivno liječenje kako bi se uspostavile željene koncentracije u krvi onih lijekova koji su uklonjeni tijekom liječenja.

Dodatni izvori fosfata (npr. tekućine za parenteralnu prehranu) mogu imati utjecaja na koncentraciju fosfata u serumu i mogu povećati rizik od hiperfosfatemije.

Dodatni natrijev bikarbonat (ili izvor pufera) koji se nalazi u tekućinama za CRRT ili drugim tekućinama može povećati rizik od metaboličke alkaloze.

Kada se citrat koristi kao antikoagulans, on pridonosi sveukupnom prinosu pufera i može smanjiti razine kalcija u plazmi.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Plodnost

Ne očekuju se učinci na plodnost jer su natrij, kalij, magnezij, klorid, hidrogenfosfat i hidrogenkarbonat uobičajeni sastojci tijela.

##### Trudnoća i dojenje

Nema dokumentiranih kliničkih podataka o primjeni lijeka Biphozyl tijekom trudnoće i dojenja. Biphozyl se smije primjenjivati trudnicama i dojiljama samo ako je to izričito potrebno.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Za Biphozyl nije poznato da ima utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave mogu biti rezultat primjene otopine Biphozyl ili dijalize. Posebne mjere opreza opisane su u dijelu 4.4.

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet. Otopine za hemofiltraciju i hemodijalizu puferirane hidrogenkarbonatom općenito se dobro podnose. Tablica u nastavku temelji se na MedDRA klasifikaciji organskih sustava (klasa sustava organa (SOC) i razina preporučenog naziva). Učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni naziv	Učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	neravnoteža elektrolita, primjerice: hipokalcijemija, hiperkalijemija, hiperfosfatemija	nepoznato
	neravnoteža tekućine, primjerice: hipervolemija*, hipovolemija*	nepoznato
	poremećaji acidobazne ravnoteže, primjerice metabolička acidoza	nepoznato
Krvožilni poremećaji	hipotenzija*	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*	nepoznato
	povraćanje*	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi mišića*	nepoznato

\* nuspojave općenito povezane s liječenjem dijalizom

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### 4.9 Predoziranje

Predoziiranje lijekom Biphozyl može rezultirati teškim kliničkim stanjem, kao što je kongestivno zatajenje srca te poremećaji u ravnoteži elektrolita ili acidobaznoj ravnoteži.

- U slučaju da dođe do hipervolemije ili hipovolemije, mora se strogo pridržavati uputa za postupanje kod hipervolemije ili hipovolemije opisanih u dijelu 4.4.
- Ako se u slučaju predoziranja pojavi metabolička acidoza i/ili hiperfosfatemija, potrebno je odmah prekinuti primjenu. Nema specifičnog antidota za predoziranje. Rizik se može minimizirati pažljivim praćenjem za vrijeme liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hemofiltrati  
ATK oznaka: B05ZB

Sastojci lijeka Biphozyl prirodno su i fiziološki prisutni elektroliti. Ioni natrija, kalija, magnezija, klorida i fosfata prisutni su u koncentracijama koje su slične fiziološkim razinama u plazmi. Koncentracije tih elektrolita iste su bez obzira na to upotrebljava li se otopina kao nadomjesna tekućina ili kao dijalizat.

Koncentracije natrija i kalija u nadomjesnim otopinama održavaju se unutar normalnog raspona serumske koncentracije. Koncentracija klorida u formulaciji ovisi o relativnoj količini drugih elektrolita. Hidrogenkarbonat, fiziološki pufer u tijelu, upotrebljava se kao alkalizirajući pufer.

S farmakodinamičkog stajališta, ovaj je lijek farmakološki neaktivan nakon rekonstitucije. Sastojci lijeka normalni su sastojci fiziološke plazme i njihovim se koncentracijama u otopinama nastoji samo ponovno uspostaviti ili normalizirati acidobaznu ravnotežu i ravnotežu elektrolita. Ne očekuju se toksični učinci uslijed uporabe lijeka Biphozyl pri terapijskoj dozi.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Ioni natrija, kalija, magnezija, klorida i fosfata prisutni su u koncentracijama koje su slične fiziološkim razinama u plazmi. Apsorpcija i distribucija sastojaka lijeka Biphozyl određene su bolesnikovim kliničkim stanjem, metaboličkim statusom i preostalom bubrežnom funkcijom. Svi su sastojci prisutni u fiziološkim koncentracijama. Dodatna farmakokinetička ispitivanja iz tog se razloga ne smatraju relevantnima ni primjenjivima u ovome slučaju.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uključeni sastojci lijeka fiziološke su komponente ljudske plazme. Prema dostupnim informacijama i kliničkom iskustvu s primjenom ovih sastojaka u kroničnom liječenju zatajenja bubrega ili u jedinicama intenzivnog liječenja, ne očekuju se nikakvi toksični učinci pri terapijskoj dozi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Mali odjeljak:	voda za injekcije razrijeđena kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti) E 507
Veliki odjeljak:	voda za injekcije ugljičkov dioksid (za prilagodbu pH vrijednosti) E 290

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na +22°C. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata uključujući trajanje liječenja.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.  
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja rekonstituirane otopine vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spremnik je vreća s dva odjeljka izrađena od višeslojnog filma koji sadrži poliolefine i elastomere. Vreća od 5000 ml sastoji se od malog odjeljka (250 ml) i velikog odjeljka (4750 ml). Ta dva odjeljka odvojena su spojem. Vreća je opremljena injekcijskim priključkom (ili priključkom sa šiljkom) izrađenim od polikarbonata (PC) te luer priključkom (PC) s ventilom od silikonske gume za povezivanje s odgovarajućom cjevčicom otopine. Vreća je omotana prozirnim omotom od polimernog filma.  
Veličina pakiranja: 2 x 5000 ml u kutiji

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina u malom odjeljku dodaje se u otopinu u velikom odjeljku nakon otvaranja spoja neposredno prije uporabe. Rekonstituirana otopina bit će bistra i bezbojna.

Tijekom cijelog postupka primjene u bolesnika mora se koristiti aseptička tehnika.

Upotrijebite samo ako je omot neoštećen, svi spojevi netaknuti, spoj nije otvoren i otopina je bistra. Čvrsto pritisnite vrećicu kako biste provjerili ima li curenja. Ako uočite curenje, odmah bacite otopinu jer se više ne može jamčiti sterilnost.

Veliki odjeljak sadrži priključak za ubrizgavanje radi mogućeg dodavanja drugih potrebnih lijekova nakon rekonstitucije otopine. Korisnik je odgovoran za utvrđivanje kompatibilnosti dodatnog lijeka s lijekom Biphozyl provjerom eventualne promjene boje i/ili pojave taloga, netopljivih kompleksa ili kristala.

Prije dodavanja drugog lijeka provjerite je li topiv i stabilan u ovom lijeku te je li pH raspon lijeka Biphozyl odgovarajući (pH vrijednost rekonstituirane otopine je 7,0 – 8,0). Dodaci mogu biti inkompatibilni. Potrebno je pogledati upute za upotrebu lijekova koji se dodaju.

**Dobro promiješajte otopinu nakon dodavanja dodataka.** Uvođenje i miješanje dodataka mora se uvijek provesti prije spajanja vreće s otopinom na izvantjelesni krug.

Uklonite omot s vreće neposredno prije uporabe.

Otvorite spoj držeći mali odjeljak objema rukama i pritišćući ga dok se otvor ne pojavi u spoju između dva odjeljka. Gurajte veliki odjeljak objema rukama dok se spoj posve ne otvori.

Osigurajte potpuno miješanje otopine laganom trešnjom vreće. Otopina je sada spremna za uporabu i mora se odmah upotrijebiti.

Cijev za dijalizu ili nadomjesnu tekućinu može se priključiti na bilo koji od dva pristupna priključka. Nakon priključivanja provjerite istječe li tekućina neometano.

Rekonstituirana otopina namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu. Sva neiskorištena otopina mora se baciti.

Otopina se može baciti u otpadne vode bez štete po okoliš.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-197145098

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20.05.2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.05.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10. srpanj, 2020.