

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Biphozyl, solution pour hémodialyse / hémofiltration

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Biphozyl est présenté dans une poche à deux compartiments. La solution reconstituée finale est obtenue après ouverture de la soudure pelable et mélange des solutions des deux compartiments.

Avant reconstitution

Composition de la solution du petit compartiment :

Chlorure de magnésium hexahydraté 3,05 g/l

Composition de la solution du grand compartiment :

Chlorure de sodium 7,01 g/l

Bicarbonate de sodium 2,12 g/l

Chlorure de potassium 0,314 g/l

Phosphate disodique dihydraté 0,187 g/l

Après reconstitution

Composition de la solution reconstituée :

Substances actives		mmol/l	mEq/l
Sodium	Na ⁺	140	140
Potassium	K ⁺	4	4
Magnésium	Mg ²⁺	0,75	1,5
Chlorure	Cl ⁻	122	122
Phosphate d'hydrogène	HPO ₄ ²⁻	1	2
Bicarbonate	HCO ₃ ⁻	22	22

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour hémodialyse / hémofiltration

Solution limpide et incolore

Osmolarité théorique : 290 mOsm/l

pH = 7,0 - 8,0

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Biphozyl est utilisé comme solution de substitution et comme dialysat pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë durant la thérapie d'épuration extra-rénale continue (EERC). Biphozyl est utilisé après la phase aiguë et l'instauration d'une thérapie d'épuration extra-rénale, lorsque le pH et les concentrations de

potassium et de phosphate se sont normalisés. Biphozyl est aussi utilisé quand d'autres sources de tampon sont disponibles ainsi que durant l'anticoagulation régionale au citrate. De plus, Biphozyl est utilisé chez les patients présentant une hypercalcémie.

Biphozyl peut aussi être utilisé en cas d'empoisonnement ou d'intoxications médicamenteuses si les substances sont dialysables ou filtrables.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le volume et le débit d'administration de Biphozyl dépendent de la concentration en phosphate et autres électrolytes dans le sang, de l'équilibre acido-basique, de l'état hydrique et de l'état clinique général du patient. De plus, le volume de la solution de substitution et/ou celui du dialysat à administrer dépendent de l'intensité (dose) du traitement souhaitée.

L'administration de Biphozyl (dose, débit de perfusion et volume cumulatif) doit être définie uniquement par un médecin expérimenté dans les soins intensifs et les traitements d'épuration extra-rénale continue (EERC).

La plage de débits lors de l'utilisation comme solution de substitution pour une hémofiltration ou une hémodiafiltration est la suivante :

Adultes: 500 à 3 000 ml/h

La plage de débits lors de l'utilisation comme dialysat pour une hémodialyse continue ou une hémodiafiltration continue est la suivante :

Adultes: 500 à 2 500 ml/h

Le débit total combiné généralement utilisé chez l'adulte pour les traitements d'EERC (dialysat et solutions de substitution) est d'environ 2 000 à 2 500 ml/h, ce qui correspond à un volume quotidien de liquide d'approximativement 48 à 60 l.

Population pédiatrique

Chez les enfants (de nouveau-nés jusqu'aux enfants de moins de 18 ans), le débit de la solution de substitution pour une hémofiltration et/ou une hémodiafiltration et le débit de la solution de dialyse (dialysat) pour une hémodialyse continue et une hémodiafiltration continue doivent être compris entre 1 000 et 4 000 ml/h/1,73 m².

Chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans, la recommandation posologique des adultes doit être appliquée lorsque la dose pédiatrique calculée dépasse la dose maximale recommandée pour les adultes.

Personnes âgées

Adultes > 65 ans : Les faits probants issus des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation chez les personnes âgées n'est pas associée à des différences en termes d'innocuité et d'efficacité.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse et en hémodialyse.

Biphozyl, lorsqu'il est utilisé comme solution de substitution, est administré dans le circuit extracorporel avant (pré-dilution) ou après (post-dilution) l'hémofiltre ou l'hémodiafiltre.

Biphozyl, lorsqu'il est utilisé comme dialysat, est administré dans le compartiment dialysat du filtre extracorporel séparé du flux sanguin par une membrane semi-perméable.

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6 (Précautions particulières d'élimination et manipulation).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypocalcémie à moins que du calcium ne soit apporté au patient par d'autres sources.
- Hyperkaliémie.
- Hyperphosphatémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La solution doit uniquement être utilisée par ou sous la responsabilité d'un médecin qualifié dans les traitements d'EERC utilisant l'hémofiltration, l'hémodiafiltration et l'hémodialyse.

Mises en garde

Biphozyl ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hyperkaliémie (voir rubrique 4.3). La concentration sérique en potassium doit être surveillée avant et pendant l'hémofiltration et/ou l'hémodialyse.

La solution Biphozyl contenant du potassium, une hyperkaliémie transitoire peut survenir après le début du traitement. Réduire le débit de perfusion et vérifier l'obtention de la concentration de potassium désirée. Si l'hyperkaliémie persiste, interrompre rapidement l'administration.

En cas d'apparition d'une hyperkaliémie pendant l'utilisation de Biphozyl comme dialysat, l'administration d'un dialysat sans potassium pourra être nécessaire pour accroître l'élimination du potassium.

La solution Biphozyl contenant du phosphate, une hyperphosphatémie transitoire peut survenir après le début du traitement. Réduire le débit de perfusion et vérifier l'obtention de la concentration de phosphate désirée. Si l'hyperphosphatémie persiste, interrompre rapidement l'administration (voir rubrique 4.3).

Les paramètres électrolytiques et acido-basiques du sang doivent être contrôlés régulièrement chez les patients traités par Biphozyl. Biphozyl contient du phosphate d'hydrogène, un acide faible qui peut influencer l'équilibre acido-basique du patient. Si une acidose métabolique se développe ou s'aggrave pendant le traitement par Biphozyl, il est possible que le débit de perfusion doive être réduit ou que son administration doive être interrompue.

Étant donné que Biphozyl ne contient pas de glucose, l'administration peut causer une hypoglycémie. La glycémie doit être régulièrement surveillée chez les patients diabétiques (en particulier chez ceux recevant de l'insuline ou d'autres médicaments hypoglycémisants), mais également chez les patients non diabétiques, notamment en raison du risque d'hypoglycémie silencieuse pendant la procédure. En cas d'hypoglycémie, l'utilisation d'une solution contenant du glucose doit être considérée. D'autres mesures correctives pourront être nécessaires pour maintenir la glycémie au niveau souhaité.

Les instructions d'utilisation (voir rubrique 6.6) doivent être strictement respectées.

Les solutions des deux compartiments doivent être mélangées avant utilisation.

L'utilisation d'une solution contaminée peut provoquer une septicémie et un choc.

Utiliser uniquement avec un équipement d'épuration extra-rénale extracorporel approprié.

Précautions particulières d'emploi

Biphozyl ne contient pas de calcium et pourrait provoquer une hypocalcémie (voir rubrique 4.8). Une perfusion de calcium pourrait être nécessaire.

Biphozyl peut être réchauffé à 37 °C pour le confort du patient. Le réchauffement de la solution avant l'utilisation doit être effectué avant la reconstitution, exclusivement avec une chaleur sèche. Les solutions ne doivent pas être réchauffées au bain-marie ni au four à micro-ondes. Biphozyl doit être inspecté visuellement

afin de détecter toute présence de particules ou de décoloration avant l'administration, si la solution et le conteneur le permettent. N'administrer que si la solution est limpide et la soudure intacte.

Tout au long du traitement, il convient de surveiller étroitement l'état hémodynamique, l'état hydrique, l'équilibre électrolytique et l'équilibre acido-basique, y compris toutes les entrées et sorties de liquide, même si elles ne sont pas directement liées à l'EERC.

Le contenu de Biphozyl en bicarbonate se situe à la limite inférieure de la plage de concentration normale dans le sang. Biphozyl convient lors de l'utilisation de l'anticoagulation au citrate, car le citrate est métabolisé en bicarbonate, ou lorsque l'EERC a permis de restaurer le pH à sa valeur normale. Il est impératif d'évaluer les besoins en tampon au moyen de mesures répétées des paramètres acido-basiques du sang et par la revue du traitement global. Une solution contenant plus de bicarbonate peut être requise.

En cas d'hypervolémie le débit d'ultrafiltration nette prescrit pour l'équipement d'EERC peut être augmenté et/ou le débit d'administration des solutions autres que la solution de substitution et/ou le dialysat peut être diminué.

En cas d'hypovolémie, le débit d'ultrafiltration nette prescrit pour l'équipement d'EERC peut être réduit et/ou le débit d'administration des solutions autres que la solution de substitution et/ou le dialysat peut être augmenté (voir rubrique 4.9).

Pour les précautions générales en rapport avec la thérapie et les contre-indications, voir rubrique 4.3.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La concentration sanguine des médicaments filtrables/dialysables peut être réduite en cours de traitement car ceux-ci sont éliminés par l'hémodialyseur, l'hémofiltre ou l'hémodiafiltre. Si nécessaire, un traitement correctif approprié doit être mis en place pour atteindre les concentrations sanguines désirées des médicaments éliminés au cours du traitement.

Des sources supplémentaires de phosphate (p. ex. liquide d'hyperalimentation) peuvent influencer la concentration sérique de phosphate et accroître le risque d'hyperphosphatémie.

Tout ajout de bicarbonate de sodium (ou source de tampon) dans les liquides d'EERC ou d'autres liquides peut augmenter le risque d'alcalose métabolique.

Lorsque du citrate est utilisé comme anticoagulant, il est inclus dans le volume total de tampon et peut réduire les concentrations plasmatiques de calcium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'est attendu dans la mesure où le sodium, le potassium, le magnésium, le chlorure, le phosphate d'hydrogène et le bicarbonate sont des constituants normaux de l'organisme.

Grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'information clinique documentée concernant l'utilisation de Biphozyl pendant la grossesse et l'allaitement. Biphozyl ne doit être administré à la femme enceinte ou qui allaite que si c'est absolument nécessaire.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Biphozyl n'est pas connu pour interférer avec l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables sont susceptibles de résulter de la solution Biphozyl utilisée ou du traitement de dialyse. Les précautions particulières d'emploi sont décrites à la rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation.

Les solutions d'hémofiltration et d'hémodialyse avec tampon bicarbonate sont généralement bien tolérées. Le tableau suivant présente les effets indésirables selon les classes de systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préféré). Les fréquences ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préféré	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déséquilibres électrolytiques, p. ex. hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie	fréquence indéterminée
	Déséquilibre liquidien, p. ex. hypervolémie *, hypovolémie *	fréquence indéterminée
	Troubles de l'équilibre acido-basique, p. ex. acidose métabolique	fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension *	fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées *	fréquence indéterminée
	Vomissements *	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires *	fréquence indéterminée

* Effets indésirables généralement liés aux traitements par dialyse

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé,
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage en Biphozyl peut provoquer une affection clinique sévère, comme des troubles liés aux électrolytes ou à l'équilibre acide-base ou une insuffisance cardiaque congestive.

- En cas d'hypervolémie ou d'hypovolémie, les instructions de prise en charge de l'hypervolémie ou de l'hypovolémie à la rubrique 4.4 doivent être scrupuleusement suivies.

- En cas d'acidose métabolique et/ou d'hyperphosphatémie lors d'un surdosage, interrompre rapidement l'administration. Il n'existe aucun antidote spécifique au surdosage. Le risque peut être limité par une surveillance étroite pendant le traitement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hémofiltrats

Code ATC : B05ZB

Les constituants de Biphozyl sont des électrolytes naturels et physiologiques. Les ions sodium, potassium, magnésium, chlorure et phosphate sont présents à des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques physiologiques. Les concentrations de ces électrolytes sont identiques, que la solution soit utilisée comme solution de substitution ou comme solution de dialysat.

Les concentrations en sodium et en potassium dans les solutions de substitution demeurent dans les plages normales des concentrations sériques. La concentration en chlorure dans la formulation dépend de la quantité relative des autres électrolytes. Le bicarbonate, tampon physiologique de l'organisme, est utilisé comme tampon alcalinisant.

Du point de vue pharmacodynamique, ce médicament est pharmacologiquement inactif après reconstitution. Les substances du médicament sont des constituants normaux du plasma physiologique, et leurs concentrations dans les solutions visent uniquement à restaurer ou normaliser la balance acido-basique et l'équilibre électrolytique dans le plasma. On ne s'attend pas à ce qu'à dose thérapeutique, Biphozyl ait des effets toxiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les ions sodium, potassium, magnésium, chlorure et phosphate sont présents à des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques physiologiques. L'absorption et la distribution des constituants de Biphozyl sont déterminées par l'état clinique du patient, son état métabolique et sa fonction rénale résiduelle. Tous les composants sont présents à des concentrations physiologiques. Des études pharmacocinétiques complémentaires ne sont donc pas considérées comme pertinentes ou applicables dans ce scénario.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les substances incluses dans le médicament sont des constituants physiologiques du plasma humain. D'après les informations disponibles et l'expérience clinique concernant ces substances utilisées en traitement chronique de l'insuffisance rénale et dans les unités de soins intensifs, on ne s'attend pas à ce qu'elles aient des effets toxiques à dose thérapeutique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Petit compartiment : Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique dilué (pour ajustement du pH) E 507

Grand compartiment : Eau pour préparations injectables
Dioxyde de carbone (pour ajustement du pH) E 290

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures à une température de +22 °C. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, le délai et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ce délai ne devra pas dépasser 24 heures, incluant la durée du traitement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation de la solution reconstituée, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage est une poche à deux compartiments, formée par un film constitué de plusieurs couches contenant des polyoléfines et des élastomères. La poche de 5 000 ml comporte un petit compartiment (250 ml) et un grand compartiment (4 750 ml). Les deux compartiments sont séparés par une soudure pelable. La poche est munie d'un site d'injection (ou connecteur pour perforateur) en polycarbonate (PC) et d'un connecteur luer (en PC) muni d'une valve en caoutchouc siliconé pour la connexion avec une ligne de solution adaptée. La poche est suremballée dans un emballage transparent constitué d'un film polymérique. Conditionnement : 2 x 5 000 ml dans une boîte

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution du petit compartiment est ajoutée à la solution du grand compartiment après rupture de la soudure pelable, immédiatement avant utilisation. La solution reconstituée doit être transparente et incolore.

Une technique aseptique rigoureuse doit être respectée tout au long de l'administration au patient.

Ne pas utiliser si le suremballage est endommagé, si toutes les soudures ne sont pas intactes, si le cône sécable ou la soudure pelable est rompue ou si la solution n'est pas limpide. Appuyer fermement sur la poche pour vérifier l'absence de fuite. En cas de fuite, jeter immédiatement la solution car la stérilité ne peut plus être garantie.

Le grand compartiment comporte un site d'injection pour l'ajout éventuel d'autres médicaments à la solution après sa reconstitution. Il incombe à l'utilisateur de juger de la compatibilité de l'ajout à Biphozyl en vérifiant le changement éventuel de couleur et/ou une éventuelle précipitation, la présence de complexes insolubles ou de cristaux. Avant d'ajouter un médicament, il convient de vérifier sa solubilité et sa stabilité dans une eau au pH de Biphozyl et si le pH de Biphozyl est approprié (le pH de la solution reconstituée est compris entre 7,0 à 8,0). Il est possible que les additifs soient incompatibles. La notice d'utilisation relative au médicament à ajouter doit être consultée.

Bien mélanger la solution après l'ajout d'additifs. L'ajout et le mélange des additifs doivent toujours être effectués avant de connecter la poche de solution au circuit extracorporel.

Retirer le suremballage de la poche juste avant utilisation.

Ouvrir la soudure en tenant le petit compartiment des deux mains et en le pressant jusqu'à ce qu'une ouverture se fasse au niveau de la soudure pelable entre les deux compartiments. Appuyer à l'aide de vos deux mains sur le grand compartiment jusqu'à ce que la soudure pelable soit complètement ouverte.

Agiter délicatement la poche pour parfaire le mélange de la solution. La solution est à présent prête à l'emploi et doit être utilisée immédiatement.

La ligne de solution de dialyse ou de substitution peut être connectée à l'un des deux connecteurs. Une fois la connexion effectuée, vérifier que la solution s'écoule librement.

La solution reconstituée est à usage unique. Les quantités de solution non utilisées doivent être jetées.

La solution peut être jetée au tout-à-l'égout sans nuire à l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE467795

LU : 2015040047

- 0780979: Biphozyl - 1*2 poches 5000 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 janvier 2015

Date de renouvellement : 20 Octobre 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2025.

Date d'approbation du texte : 01/2026