

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Biphozyl, oplossing voor hemodialyse / hemofiltratie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Biphozyl wordt geleverd in een zak met twee compartimenten. De gereconstitueerde oplossing wordt verkregen na het openen van het afpelbare zegel en het mengen van de inhoud van de twee compartimenten.

Vóór reconstitutie

Samenstelling in het kleine compartiment:

Magnesiumchloridehexahydraat 3,05 g/l

Samenstelling in het grote compartiment:

Natriumchloride 7,01 g/l

Natriumwaterstofcarbonaat 2,12 g/l

Kaliumchloride 0,314 g/l

Dinatriumfosfaatdihydraat 0,187 g/l

Na reconstitutie

Samenstelling van de gereconstitueerde oplossing:

Werkzame stoffen		mmol/l	mEq/l
Natrium	Na ⁺	140	140
Kalium	K ⁺	4	4
Magnesium	Mg ²⁺	0,75	1,5
Chloride	Cl ⁻	122	122
Waterstoffosfaat	HPO ₄ ²⁻	1	2
Waterstofcarbonaat	HCO ₃ ⁻	22	22

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor hemodialyse / hemofiltratie

Heldere en kleurloze oplossing

Theoretische osmolariteit: 290 mOsm/l

pH = 7,0 – 8,0

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Biphozyl wordt gebruikt als substitutieoplossing en als dialysaat voor de behandeling van acute nierschade tijdens CRRT (continue nierfunctievervangende therapie). Biphozyl wordt gebruikt in een post-acute fase na initialisatie van nierfunctievervangende therapie wanneer de pH-, kalium- en fosfaatconcentraties weer zijn genormaliseerd. Biphozyl wordt ook gebruikt wanneer andere bufferbronnen beschikbaar zijn en tijdens regionale antistolling met citraat. Daarnaast wordt Biphozyl gebruikt bij patiënten met hypercalciëmie.

Biphozyl kan ook worden gebruikt in gevallen van medicijnvergiftiging of vergiftiging met dialyseerbare of filtreerbare stoffen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het volume en de snelheid waarmee Biphozyl wordt toegediend, is afhankelijk van de concentratie fosfaat en andere elektrolyten in het bloed, het zuur-base-evenwicht, de vochtbalans en de algehele klinische conditie van de patiënt. Het toe te dienen volume substitutievloeistof en/of dialysaat is ook afhankelijk van de gewenste intensiteit (dosis) van de behandeling. Toediening (dosis, infusiesnelheid en cumulatief volume) van Biphozyl mag alleen worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met intensiverecarenkunde en continue nierfunctievervangende therapie (CRRT - Continuous Renal Replacement Therapy).

De range in flowsnelheid indien gebruikt als substitutievloeistof in hemofiltratie en hemodiafiltratie is:
Volwassenen: 500 - 3000 ml/u

De range in flowsnelheid indien gebruikt als dialysaat in continue hemodialyse en continue hemodiafiltratie is:
Volwassenen: 500 - 2500 ml/u

Een veelgebruikte gecombineerde totale flowsnelheid voor CRRT (dialysaat en vervangende oplossingen) bij volwassenen is ongeveer 2000 tot 2500 ml/u wat overeenkomt met een dagelijks vloeistofvolume van ongeveer 48 tot 60 l.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen, van pasgeborenen tot adolescenten tot 18 jaar, geldt dat het bereik in flowsnelheid indien gebruikt als substitutievloeistof in hemofiltratie en hemodiafiltratie en als dialyseoplossing (dialysaat) in continue hemodialyse en continue hemodiafiltratie is: 1000 tot 4000 ml/u/1,73 m².

Voor adolescenten (12-18 jaar) geldt dat de aanbevolen dosis voor volwassenen moet worden gebruikt als de berekende pediatrische dosis de maximumdosis voor volwassenen overschrijdt.

Oudere patiënten

Volwassenen in de leeftijd van > 65 jaar: gegevens uit klinisch onderzoek en ervaring duiden niet op verschillen in veiligheid of werkzaamheid bij de populatie ouderen.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik en gebruik bij hemodialyse.

Biphozyl wordt, indien gebruikt als substitutievloeistof, voor (pre-dilutie) of na (post-dilutie) het hemofilter of hemodiafilter aan het extracorporele circuit toegediend.

Biphozyl wordt, indien gebruikt als dialysaat, toegediend in het dialysaatcompartiment vanaf het extracorporele filter dat door een semipermeabel membraan van de bloedflow is gescheiden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 (Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie, tenzij de patiënt uit andere bron calcium krijgt toegediend.
- Hyperkaliëmie.
- Hyperfosfatemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De oplossing mag uitsluitend worden gebruikt door of onder leiding van een arts die ervaring heeft met CRRT-behandelingen met hemofiltratie, hemodiafiltratie en hemodialyse.

Waarschuwingen

Biphozyl mag niet worden gebruikt bij patiënten met hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3). De kaliumconcentratie in serum dient voor en tijdens de hemofiltratie en/of hemodialyse te worden gecontroleerd.

Aangezien Biphozyl een kaliumhoudende oplossing is, kan na initialisatie van de behandeling tijdelijk hyperkaliëmie optreden. Verlaag de infusiesnelheid en controleer of de gewenste kaliumconcentratie wordt bereikt. Als de hyperkaliëmie niet is opgelost, dient u de toediening meteen te stoppen.

Als hyperkaliëmie ontstaat bij gebruik van Biphozyl als dialysaat, kan het nodig zijn om een kaliumvrij dialysaat toe te dienen om de eliminatiesnelheid van kalium te verhogen.

Aangezien Biphozyl een fosfaathoudende oplossing is, kan na initialisatie van de behandeling tijdelijk hyperfosfatemie optreden. Verlaag de infusiesnelheid en controleer of de gewenste fosfaatconcentratie wordt bereikt. Als de hyperfosfatemie niet is opgelost, moet u de toediening meteen stoppen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die worden behandeld met Biphozyl moeten de elektrolyt- en bloed zuur-base-parameters regelmatig worden gecontroleerd. Biphozyl bevat waterstoffosfaat, een zwak zuur dat het zuur-base-evenwicht van de patiënt kan beïnvloeden. Als metabole acidose ontstaat of verergert tijdens behandeling met Biphozyl, kan het nodig zijn de infusiesnelheid te verlagen of de toediening daarvan te staken.

Omdat Biphozyl geen glucose bevat, kan toediening leiden tot hypoglykemie. De bloedglucosespiegels moeten bij diabetespatiënten regelmatig worden gecontroleerd (inclusief zorgvuldige afweging bij patiënten die insuline of andere glucoseverlagende geneesmiddelen gebruiken), maar zorgvuldige afweging van bijvoorbeeld het risico op subklinische hypoglykemie tijdens de procedure is ook bij patiënten zonder diabetes aangewezen. Indien zich hypoglykemie ontwikkelt, dient het gebruik van een glucosehoudende oplossing te worden overwogen. Andere corrigerende maatregelen kunnen nodig zijn om de gewenste glykemische controle te handhaven.

De gebruiksaanwijzingen moeten strikt worden gevolgd (zie rubriek 6.6).

De oplossingen in de twee compartimenten moeten vóór gebruik worden gemengd.

Gebruik van een verontreinigde oplossing kan sepsis en shock veroorzaken.

Gebruik de oplossing alleen met geschikte extracorporele renale vervangingsapparatuur.

Bijzondere waarschuwingen bij gebruik

Biphozyl is calciumvrij en kan hypocalciëmie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Calciuminfusie kan nodig zijn.

Voor het comfort van de patiënt mag Biphozyl worden verwarmd tot +37 °C. Het vóór gebruik verwarmen van de oplossing moet voorafgaand aan reconstitutie en alleen met droge warmte gebeuren. Oplossingen mogen niet worden verwarmd in water of in een magnetron. Biphozyl dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring indien de oplossing en container dit toelaten. Biphozyl mag alleen worden toegediend indien de oplossing helder is en de verzegeling intact is.

Tijdens de procedure dienen de hemodynamische status, de vochtbalans, het elektrolyt- en het zuur-base-evenwicht zorgvuldig te worden gecontroleerd, inclusief alle in- en uitgaande vocht, en vocht dat niet rechtstreeks verband houdt met CRRT.

Het gehalte waterstofcarbonaat in Biphozyl ligt op de ondergrens van het normale bereik voor concentratie in het bloed. Biphozyl is aangewezen bij gebruik van antistolling met citraat, omdat citraat wordt omgezet in waterstofcarbonaat, of wanneer met CRRT de normale pH-waarden zijn hersteld. Beoordeling van de

bufferbehoefte, door herhaalde meting van zuur-base-parameters van het bloed en beoordeling van de totale therapie, is verplicht. Een oplossing met een hoger waterstofcarbonaatgehalte kan nodig zijn.

In het geval van hypervolemie kan de netto-ultrafiltratiesnelheid voorgeschreven voor het CRRT-apparaat worden verhoogd en/of kan de toedieningssnelheid van andere oplossingen dan substitutievloeistof en/of dialysaat worden verlaagd.

In het geval van hypovolemie kan de netto-ultrafiltratiesnelheid voorgeschreven voor het CRRT-apparaat worden verlaagd en/of kan de toedieningssnelheid van andere oplossingen dan substitutievloeistof en/of dialysaat worden verhoogd. (Zie rubriek 4.9).

Voor algemene voorzorgen / contra-indicaties met betrekking tot de therapie, zie rubriek 4.3.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De concentratie van filtreerbare/dialyseerbare geneesmiddelen in het bloed kan tijdens de behandeling worden verlaagd door verwijdering via de hemodialysator, het hemofilter of het hemodiafilter. Indien nodig moet een correctieve behandeling worden gestart om de juiste doses te bepalen voor geneesmiddelen die tijdens de behandeling worden verwijderd.

Aanvullende fosfaatbronnen (bijvoorbeeld hyperalimentatie vloeistof) kunnen de serumfosfaatconcentratie beïnvloeden en het risico op hyperfosfatemie verhogen.

Toediening van extra natriumbicarbonaat (of bufferbron) in het CRRT-vocht of in ander vocht kan het risico op metabole alkalose verhogen.

Indien citraat als anticoagulans wordt gebruikt, draagt het bij aan de totale bufferlading en kan het de calciumconcentraties in het plasma verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er worden geen effecten op de vruchtbaarheid verwacht, want natrium, kalium, magnesium, chloride, waterstoffosfaat en waterstofcarbonaat zijn normale bestanddelen van het lichaam.

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gedocumenteerde klinische gegevens over het gebruik van Biphozyl tijdens zwangerschap of borstvoeding. Biphozyl mag alleen worden toegediend bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven als dit strikt noodzakelijk is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Biphozyl heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De gebruikte Biphozyl-oplossing of de dialysebehandeling kunnen bijwerkingen geven. Bijzondere voorzorgen bij gebruik zijn beschreven in rubriek 4.4.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens postmarketingervaring. Waterstofcarbonaat-gebufferde oplossingen voor hemofiltratie en oplossingen voor hemodialyse worden over het algemeen goed verdragen. De bijwerkingen in de volgende tabel zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en op MedDRA-voorkeursterm. Frequenties kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
----------------------	---------------	------------

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Elektrolytstoornissen, zoals: hypocalciëmie, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie	niet bekend
	Stoornis in de vochtbalans, zoals: hypervolemie*, hypovolemie*	niet bekend
	Stoornis van het zuur-base-evenwicht, zoals metabole acidose	niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie*	niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid*	niet bekend
	Braken*	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen*	niet bekend

* bijwerkingen *algemeen* gerelateerd aan *dialysebehandelingen*

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten,

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een overdosis Biphozyl kan leiden tot een ernstige klinische toestand van de patiënt, zoals verstoringen van het elektrolyt- of zuur-base-evenwicht of congestief hartfalen.

- Wanneer hypervolemie of hypovolemie optreden, dient de instructie voor de behandeling van hypervolemie of hypovolemie in rubriek 4.4 nauwgezet te worden opgevolgd.
- De toediening dient onmiddellijk te worden gestaakt wanneer metabole acidose en/of hyperfosfatemie optreden. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. Het risico kan tot een minimum worden beperkt door zorgvuldige bewaking tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hemofiltraten, ATC-code: B05ZB

De bestanddelen van Biphozyl zijn natuurlijke en fysiologische elektrolyten. Natrium-, kalium-, magnesium-, chloride- en fosfaationen zijn aanwezig in concentraties vergelijkbaar met de fysiologische gehalten in plasma. De concentraties van deze elektrolyten in de oplossing zijn gelijk, ongeacht of de oplossing als substitutie- of als dialysaatvloeistof wordt gebruikt.

De concentraties natrium en kalium in de substitutievloeistof worden in het normale bereik van serumconcentraties gehouden. De chlorideconcentratie in de samenstelling is afhankelijk van de relatieve

hoeveelheid van de andere elektrolyten. Waterstofcarbonaat, de fysiologische buffer van het lichaam, wordt als alkaliserende buffer gebruikt.

Vanuit farmacodynamisch oogpunt is dit geneesmiddel na reconstitutie farmacologisch inactief. De stoffen in het geneesmiddel zijn normale bestanddelen van het fysiologisch plasma en de concentraties ervan in de oplossingen zijn alleen bedoeld om het elektrolyt- en zuur-base-evenwicht van het plasma te herstellen of te normaliseren. Bij therapeutische dosering van Biphozyl worden geen toxische effecten verwacht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natrium-, kalium-, magnesium-, chloride- en fosfaationen zijn aanwezig in concentraties vergelijkbaar met de fysiologische gehalten in plasma. Absorptie en distributie van de bestanddelen van Biphozyl is afhankelijk van de klinische conditie van de patiënt, de metabole status en de restnierfunctie. Alle ingrediënten zijn in fysiologische concentraties aanwezig. Aanvullend farmacokinetisch onderzoek wordt daarom in dit scenario niet als relevant of toepasselijk beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De stoffen in het geneesmiddel zijn fysiologische bestanddelen van humaan plasma. Volgens de beschikbare informatie en de klinische ervaring met deze stoffen, gebruikt voor chronische behandeling van nierfalen of op de intensive care, worden bij therapeutische dosering geen toxische effecten verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Klein compartiment: Water voor injecties
Verdund hydrochloridezuur (voor pH-aanpassing) E 507
Groot compartiment: Water voor injecties
Kooldioxide (voor pH-aanpassing) E 290

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij +22 °C. Als de oplossing niet onmiddellijk na reconstitutie wordt gebruikt, zijn de bewaartermijn- en de bewaarconditie vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen inclusief de behandelingsduur niet meer dan 24 uur bedragen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking is een zak met twee compartimenten vervaardigd uit een meerlagige folie van polyolefine en elastomeer. De zak van 5000 ml bestaat uit een klein compartiment (250 ml) en een groot compartiment (4750 ml). De twee compartimenten zijn gescheiden door een afpelbaar zegel. De zak is voorzien van een injectieconnector (of pinconnector) vervaardigd van polycarbonaat (PC) en een luerconnector (PC) met een klep vervaardigd van siliconenrubber voor aansluiting op een geschikte vloeistoflijn. De zak heeft een buitenverpakking van transparante folie van polymeerfilm.

Verpakkingsgrootte: 2 x 5000 ml in een doos

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing in het kleine compartiment wordt toegevoegd aan de oplossing in het grote compartiment nadat, direct vóór gebruik, het afpelbare zegel wordt verbroken. De gereconstitueerde oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Tijdens toediening aan de patiënt dient steeds steriel te worden gewerkt.

Gebruik de oplossing alleen als de verpakking niet is beschadigd, alle verzegelingen intact zijn, het afpelbare zegel niet is verbroken, en de oplossing helder is. Controleer de zak op lekkage door deze stevig in te drukken. Als er een lek wordt vastgesteld, werp de oplossing dan onmiddellijk weg omdat de steriliteit van het product niet langer kan worden verzekerd.

Het grote compartiment bevat een injectiepoort voor de mogelijke toevoeging van andere noodzakelijke geneesmiddelen na reconstitutie van de oplossing. Het is de verantwoordelijkheid van de gebruiker om te controleren of dit geneesmiddel verenigbaar is met eventuele aanvullende geneesmiddelen door te letten op mogelijke kleurverandering en/of mogelijke zichtbare deeltjes, onoplosbare complexen of kristallen. De arts controleert voordat een geneesmiddel wordt toegevoegd of dit oplosbaar en stabiel is in dit geneesmiddel en of de pH van Biphozyl geschikt is (de pH van de gereconstitueerde vloeistof is 7,0-8,0). Toevoegingen kunnen incompatibel zijn. De instructies voor gebruik van het toe te voegen geneesmiddel moeten worden geraadpleegd.

Meng de oplossing adequaat indien geneesmiddelen werden toegevoegd. Het introduceren en mengen van toevoegingen moet altijd worden uitgevoerd vooraleer de zak met oplossing wordt verbonden met het extracorporele circuit.

Verwijder vlak voor gebruik de buitenverpakking van de zak.

Open het zegel door het kleine compartiment met beide handen vast te houden en druk totdat er een opening ontstaat in het te verwijderen zegel tussen de twee compartimenten. Druk met beide handen op het grote compartiment totdat het afpelbare zegel volledig open is.

Zorg ervoor dat de oplossing volledig wordt gemengd door zachtjes met de zak te schudden. De oplossing is nu klaar voor gebruik en moet meteen worden gebruikt.

De dialyse of de substitutielijns kan op een van de twee aanvoerpoorten worden aangesloten. Verifieer na het aansluiten of de vloeistof vrij stroomt.

De gereconstitueerde oplossing dient uitsluitend voor éénmalig gebruik. Eventueel ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De oplossing kan via het riool worden afgevoerd zonder schade aan het milieu te veroorzaken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE467795

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2015

Datum van hernieuwing van de vergunning: 20 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025.

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026