

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Extraneal (icodextrine 7,5 %), oplossing voor peritoneale dialyse.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Steriele oplossing voor peritoneale dialyse met icodextrine (actief bestanddeel) met een concentratie van 7,5 % w/v in een elektrolytenoplossing.

Icodextrine	75 g/l
Natriumchloride	5,4 g/l
Natriumlactaat	4,5 g/l
Calciumchloride	0,257 g/l
Magnesiumchloride	0,051 g/l

Theoretische osmolariteit : 284 (mosmol/l)

Theoretische osmolaliteit : 301 (mosmol/kg)

De elektrolytenoplossing bevat per 1000 ml :

Natrium	133 mmol/l
Calcium	1,75 mmol/l
Magnesium	0,25 mmol/l
Chloride	96 mmol/l
Lactaat	40 mmol/l

pH = 5 tot 6

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor peritoneale dialyse.

Extraneal is een steriele, heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1. Therapeutische indicaties**

Extraneal wordt aanbevolen als vervanging voor één glucosewisseling per dag, als onderdeel van een continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) of een geautomatiseerde peritoneale dialyse (APD) voor de behandeling van chronische nierinsufficiëntie. Deze oplossing wordt in het bijzonder aanbevolen bij patiënten bij wie geen ultrafiltratie met glucoseoplossingen meer mogelijk is, aangezien Extraneal de duur van een CAPD-behandeling kan verlengen bij deze patiënten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Extraneal wordt aanbevolen voor gebruik tijdens de langste verblijftijd, d.w.z. gewoonlijk 's nachts bij CAPD en overdag bij APD.

Volwassenen : Intraperitoneale toediening van één zak per 24 uur, als onderdeel van CAPD of APD.

Ouderen : Zoals bij volwassenen.

Kinderen : Het wordt niet aanbevolen dit product te gebruiken bij kinderen (jonger dan 18 jaar).

Het volume moet worden toegediend gedurende een periode van ongeveer 10 tot 20 minuten met een snelheid die voor de patiënt aangenaam is. Voor volwassen patiënten met normale lichaamsbouw mag het toegediende volume niet meer dan 2,0 l bedragen.

Voor zwaardere patiënten (meer dan 70 kg – 75 kg) kan een inloopvolume van 2,5 l worden toegediend.

Indien het toegediende volume ongemakken veroorzaakt als gevolg van abdominale spanning, moet dit volume worden verminderd. De verblijftijd bedraagt 6 tot 12 uur bij CAPD en 14 tot 16 uur bij APD. De uitloop van de vloeistof gebeurt onder zwaartekracht met een snelheid die voor de patiënt aangenaam is. De uitgelopen vloeistof moet worden gecontroleerd op de aanwezigheid van fibrine of troebelheid, wat kan wijzen op een infectie of aseptische peritonitis (zie rubriek 4.4.).

4.3. Contra-indicaties

Extraneal mag niet worden gebruikt bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor polymeren op basis van zetmeel, bij patiënten met een intolerantie voor maltose of isomaltose, of bij patiënten die lijden aan de glycogeenstapelingsziekte.

Het gebruik van Extraneal is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van buikchirurgie in de maand vóór het begin van de behandeling, of bij patiënten met fistels, tumoren, open wonden, hernia's of andere aandoeningen die de integriteit van de buikwand, het buikoppervlak of de intra-abdominale holte aantasten.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toediening van Extraneal via peritoneale weg wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap of borstvoeding (zie rubriek 4.6.), bij kinderen of bij patiënten met acute nierinsufficiëntie.

Zoals andere oplossingen voor peritoneale dialyse, moet icodextrine, na grondige afweging van de mogelijke voordelen en risico's, voorzichtig worden toegediend aan ondervoede patiënten, patiënten met respiratoire insufficiëntie of patiënten met kaliumdeficiëntie.

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en gevolgd om hyper- of hypohydratie te voorkomen. Als gevolg van verhoogde ultrafiltratie, in het bijzonder bij oudere patiënten, kan dehydratie optreden, wat leidt tot hypotensie en mogelijk neurologische symptomen.

De vochtbalans moet nauwkeurig worden bijgehouden en het lichaamsgewicht van de patiënt moet worden gecontroleerd en gevolgd.

Regelmatig moeten ook de biochemische en hematologische parameters alsook de plasmaosmolaliteit worden onderzocht.

Tijdens peritoneale dialyse is het mogelijk dat proteïnen, aminozuren, wateroplosbare vitaminen en andere geneesmiddelen uit het lichaam worden verwijderd, waardoor het noodzakelijk wordt een vervangingsbehandeling in te stellen.

Bij patiënten met diabetes moeten de doses insuline vaak worden aangepast om de glykemie onder controle te houden tijdens peritoneale dialyse (PD). Daarom kan het noodzakelijk zijn de gebruikelijke insulinedosis aan te passen wanneer overgeschakeld wordt van een PD-glucoseoplossing naar Extraneal.

Insuline kan intraperitoneaal worden toegediend. Om interferentie met maltose te voorkomen, moet de glykemie worden gemeten aan de hand van een specifieke methode voor glucose. De methoden gebaseerd op glucosedehydrogenasepyrroloquinolinequinone (GDH PQQ) mogen niet worden gebruikt. Het wordt

aanbevolen de relevante rubriek in de bijsluiter van de glucosetestkit te raadplegen om na te gaan of er geen interferentie beschreven wordt tijdens een dialysetherapie met icodextrine.

Bij sommige patiënten is een daling van het natrium- en chloridegehalte in het serum waargenomen. Hoewel deze dalingen als klinisch irrelevant beschouwd worden, wordt het aanbevolen de elektrolytengehalten in het serum regelmatig te controleren en te volgen bij patiënten.

Doorgaans is er ook een daling van het amylasegehalte in het serum waargenomen bij PD-patiënten met een langetermijnbehandeling. Er zijn geen meldingen dat deze daling gepaard gaat met enige bijwerkingen. Het is echter niet bekend of een abnormaal laag amylasegehalte een stijging van het amylasegehalte in het serum verhult, wat vaak waargenomen wordt tijdens acute pancreatitis.

Tijdens klinische studies is er een stijging van ongeveer 20 IE/l waargenomen van het gehalte aan alkalische fosfatasen in het serum. In een aantal afzonderlijke gevallen ging een stijging van het gehalte aan alkalische fosfatasen gepaard met een toegenomen SGOT-gehalte.

De behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een arts.

Peritoneale reacties waaronder buikpijn en troebel dialysaat met of zonder bacteriën (aseptische peritonitis) zijn waargenomen bij gebruik van Extraneal (zie rubriek 4.8.2.). Indien er zich peritoneale reacties voordoen, moet de patiënt de zak met icodextrinedialysaat en het lotnummer bewaren en contact opnemen met het medisch team om het dialysaat te analyseren.

De uitgelopen vloeistof moet worden gecontroleerd op de aanwezigheid van fibrine of troebelheid, wat kan wijzen op een infectie of aseptische peritonitis. In dat geval moet aan de patiënten worden gevraagd hun arts te informeren. Microbiologische monsters moeten worden genomen. Een behandeling met antibiotica mag uitsluitend na klinische beslissing worden ingesteld wanneer infectie vermoed wordt. Zodra andere mogelijke oorzaken voor troebelheid uitgesloten zijn, moet het gebruik van Extraneal worden stopgezet en het resultaat van deze actie worden geëvalueerd. Indien het dialysaat helder wordt nadat het gebruik van Extraneal stopgezet is, mag Extraneal uitsluitend onder zorgvuldig toezicht opnieuw worden gebruikt. Indien de aanwezigheid van troebel dialysaat opnieuw waargenomen wordt nadat Extraneal gebruikt wordt, mag Extraneal niet opnieuw worden voorgeschreven bij deze patiënt. Een alternatieve peritonealedialysetherapie moet worden ingesteld en de patiënt moet onder zorgvuldig toezicht worden gevolgd.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties bekend. De concentraties van dialyseerbare geneesmiddelen in het bloed kunnen echter worden verminderd als gevolg van dialyse. Indien nodig, moet een corrigerende behandeling worden ingesteld. Bij patiënten die behandeld worden met hartglycosiden, moeten de kalium- en calciumgehalten in het plasma zorgvuldig worden gecontroleerd. In geval van abnormale gehalten moeten geschikte maatregelen worden genomen.

Om interferentie met maltose te voorkomen, moet de glykemie worden gemeten aan de hand van een specifieke methode voor glucose. De methoden gebaseerd op glucosedehydrogenasepyrroloquinolinequinone (GDH PQQ) mogen niet worden gebruikt. Het wordt aanbevolen de relevante rubriek in de bijsluiter van de glucosetestkit te raadplegen om na te gaan of er geen interferentie beschreven wordt tijdens een dialysetherapie met icodextrine.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Dierstudies naar de effecten van icodextrine zijn ontoereikend met betrekking tot de effecten op de ontwikkeling van het embryo/de foetus en de borstvoeding.

Er bestaan onvoldoende gegevens over het gebruik van Extraneal bij zwangere vrouwen.

Extraneal mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap of borstvoeding, tenzij het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

Vrouwen op vruchtbare leeftijd mogen uitsluitend met Extraneal worden behandeld wanneer geschikte anticonceptiemaatregelen genomen zijn.

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

Niet bekend.

4.8. Bijwerkingen

4.8.1. In onderstaande tabel worden bijwerkingen gemeld die tijdens klinische studies opgetreden zijn bij patiënten behandeld met Extraneal.

	Bijwerking	Frequentie*
Algemeen	buikpijn asthenie hoofdpijn abnormale resultaten van laboratoriumtests (d.w.z. toegenomen gehalte aan alkalische fosfatasen, toegenomen SGOT-/SGPT-gehalte (< 1 %), afgenomen amylasegehalte in het serum en afgenomen natrium- en chloridegehalten)	vaak vaak vaak vaak
Hart- en bloedvataandoeningen	hypertensie hypotensie	vaak vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypovolemie en dehydratie oedeem	vaak vaak
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
Huidaandoeningen	erytheem pruritus exfoliatie	vaak vaak vaak

(*) De term “vaak” wijst op een frequentie van 1 % tot 10 %.

4.8.2. Sommige bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met Extraneal, worden hieronder beschreven.

Huidreacties waaronder huiduitslag en pruritus die verband houden met Extraneal, zijn doorgaans niet-ernstige of matige bijwerkingen. Af en toe houden deze gevallen van huiduitslag verband met exfoliatie. In dat geval, en afhankelijk van de ernst van de bijwerking, moet het gebruik van Extraneal ten minste tijdelijk worden stopgezet.

Als gevolg van verhoogde ultrafiltratie, in het bijzonder bij oudere patiënten, kan dehydratie optreden, wat leidt tot hypotensie, duizeligheid en mogelijk neurologische symptomen (zie rubriek 4.4.).

Hypoglykemische perioden bij patiënten met diabetes (zie rubriek 4.4.).

Stijging in het gehalte aan alkalische fosfatasen in het serum (zie rubriek 4.4.).

Peritoneale reacties waaronder buikpijn en troebel dialysaat met of zonder bacteriën, aseptische peritonitis (zie rubriek 4.4.).

4.8.3. Hieronder worden andere bijwerkingen als gevolg van peritoneale dialyse beschreven die verband houden met de procedure. De volgende bijwerkingen zijn vaak spontaan en in de wetenschappelijke literatuur gemeld.

Bijwerkingen die verband houden met de procedure, omvatten (septische of aseptische) peritonitis (met of zonder buikpijn, troebel dialysaat en soms koorts), bloedingen, katheterobstructie, infectie rond de katheter (met tekenen van ontsteking : roodheid en secretie), hypervolemie, hypovolemie, hypertensie, hypotensie, dehydratie, oedeem, constipatie, hernia van de buikholte, ileus, verlies van eetlust, dyspepsie, misselijkheid en braken, duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, schouderpijn, pruritus en abnormale resultaten van laboratoriumtests.

Bijwerkingen die doorgaans verband houden met oplossingen voor peritoneale dialyse, worden minder vaak waargenomen dan deze die verband houden met de procedure. Deze bijwerkingen omvatten troebel dialysaat/aseptische peritonitis, stoornissen van de elektrolytenbalans (bijvoorbeeld hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypercalciëmie), flauwvallen, spierkrampen, ademhalings symptomen geassocieerd met kortademigheid en algemene zwakte.

4.9. Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van een overdosering. Een continue toediening van meer dan één zak Extraneal per 24 uur zou echter de gehalten aan maltose en koolhydraatmetabolieten in plasma kunnen verhogen. De effecten van een dergelijke stijging zijn niet bekend, maar er kan een stijging van de plasmaosmolaliteit optreden. In dat geval moet de behandeling worden stopgezet en vervangen door peritoneale dialyse zonder icodextrine of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

ATC-code : B05DA.

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Icodextrine is een glucosepolymeer op basis van zetmeel dat werkt als een osmotisch agens wanneer het intraperitoneaal toegediend wordt bij continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD). Een oplossing van 7,5 % is vrijwel iso-oncotisch (dezelfde osmolariteit als plasma), maar zorgt voor een onafgebroken ultrafiltratie gedurende een periode van maximaal 12 uur bij CAPD. Er is een verminderde calorische belasting in vergelijking met hypertone glucoseoplossingen.

Het geproduceerde volume ultrafiltraat is vergelijkbaar met het volume wanneer een 3,86%- glucoseoplossing gebruikt wordt bij CAPD. De glucose- en insulinegehalten in het bloed worden niet beïnvloed.

In geval van peritonitis wordt ultrafiltratie behouden.

De aanbevolen dosering is beperkt tot één wisseling per 24 uur, als onderdeel van een CAPD- of APD-doseringsschema.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Bij dagelijks gebruik voor de nachtwisseling bereiken de gehalten aan koolhydraatpolymeren in het plasma een evenwichtstoestand na 7 tot 10 dagen. De polymeren worden door amylase gehydrolyseerd tot kleinere fragmenten die geklaard worden door peritoneale dialyse. Voor oligomeren groter dan 9 glucosemoleculen (G9) zijn in het plasma evenwichtige gehalten van 1,8 mg/ml gemeten en is er een stijging van het maltosegehalte (G2) in het serum waargenomen tot 1,1 mg/ml, maar zonder belangrijke wijzigingen in plasmaosmolaliteit. Bij gebruik voor de lange verblijftijd overdag bij APD zijn maltosegehalten van 1,4 mg/ml gemeten, maar zonder belangrijke wijzigingen in serumosmolaliteit.

De langetermijneffecten van verhoogde gehalten aan maltose en glucosepolymeren in het plasma zijn niet bekend, maar een mogelijke toxiciteit is niet te verwachten.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Studies naar acute toxiciteit bij muizen en ratten hebben echter geen toxische effecten aangetoond bij doses tot 2 g/kg (toegediend via intraveneuze en intraperitoneale weg).

Subchronische toxiciteit

Bij intraperitoneale toediening van een 20%-icodextrineoplossing bij ratten en honden, tweemaal per dag gedurende 28 dagen, is er geen toxiciteit voor doelorganen of -weefsel vastgesteld. Het belangrijkste effect trad op in de dynamiek van de vochtbalans.

Mutagene en tumorogene toxiciteit

In-vitro- en in-vivostudies naar mutageniciteit leverden negatieve resultaten op. Studies naar de carcinogeniciteit van icodextrine kunnen niet worden uitgevoerd, maar het is onwaarschijnlijk dat er carcinogene effecten optreden omwille van de chemische eigenschappen van de molecule, het ontbreken aan farmacologisch effect, het ontbreken aan toxiciteit van het doelorgaan en de negatieve resultaten van de studies naar mutageniciteit.

Toxiciteit bij voortplanting

Een studie naar toxiciteit bij de voortplanting bij ratten heeft aangetoond dat er geen effect is op de vruchtbaarheid of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- water voor injecties;
- natriumhydroxide, of
- zoutzuur tot de vereiste zuurgraad bereikt is.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

De verenigbaarheid met de toe te voegen oplossingen moet vóór menging worden gecontroleerd. Bovendien moet worden rekening gehouden met de pH en de zouten in de oplossing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C. Uitsluitend toedienen indien de oplossing helder is en de zak onbeschadigd.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Pvc-zak van 1,5, 2,0 of 2,5 l.

De Lineoconnector waarmee de Y-transferlijn van de dubbele zak kan uitgerust zijn, bevat 10,5 % povidonjodiumzalf.

1,5 l 6 eenheden/doos enkele zak Sy II (luerconnector)

1,5 l	6 eenheden/doos	enkele zak Sy III (spikeconnector)
1,5 l	6 eenheden/doos	dubbele zak Sy II (luerconnector)
1,5 l	6 eenheden/doos	dubbele zak Sy III (spikeconnector)
1,5 l	6 eenheden/doos	dubbele zak (Lineoconnector)
2,0 l	5 eenheden/doos	enkele zak Sy II (luerconnector)
2,0 l	5 eenheden/doos	enkele zak Sy III (spikeconnector)
2,0 l	5 eenheden/doos	dubbele zak Sy II (luerconnector)
2,0 l	5 eenheden/doos	dubbele zak Sy III (spikeconnector)
2,0 l	5 eenheden/doos	dubbele zak (Lineoconnector)
2,5 l	4 eenheden/doos	enkele zak Sy II (luerconnector)
2,5 l	4 eenheden/doos	enkele zak Sy III (spikeconnector)
2,5 l	4 eenheden/doos	dubbele zak Sy II (luerconnector)
2,5 l	4 eenheden/doos	dubbele zak Sy III (spikeconnector)
2,5 l	4 eenheden/doos	dubbele zak (Lineoconnector)

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt verkrijgbaar zijn.

6.6. Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Uitsluitend toedienen indien de oplossing helder is en de zak onbeschadigd.

Tijdens de volledige procedure moet een aseptische techniek worden toegepast.

Om ongemakken tijdens de toediening te beperken, kan de oplossing vóór gebruik in de luchtdichte buitenverpakking worden opgewarmd tot 37°C.

Om de zak op te warmen, moet droge warmte worden gebruikt, met behulp van een speciaal daartoe bestemde verwarmingsplaat. Om besmetting van de connectoren te voorkomen, mag de zak niet in water worden gedrenkt om de oplossing op te warmen.

Voor insuline en een reeks antibiotica zoals vancomycine, cefazoline, ampicilline/flucloxacilline, ceftazidime, gentamicine en amfotericine, is er geen bewijs van onverenigbaarheid met Extraneal aangetoond.

De oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt na toevoeging van een ander geneesmiddel.

Niet-gebruikte oplossing vernietigen.

Niet hergebruiken.

7. REGISTRATIEHOUDER

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, België

8. REGISTRATIENUMMERS

Extraneal, oplossing voor peritoneale dialyse, Viaflex-zak van 1500 ml, enkele zak met luer- of spikeconnector of dubbele zak met luer-, spike- of Lineoconnector : 395 IS 225 F 12.

Extraneal, oplossing voor peritoneale dialyse, Viaflex-zak van 2000 ml, enkele zak met luer- of spikeconnector of dubbele zak met luer-, spike- of Lineoconnector : 395 IS 226 F 12.

Extraneal, oplossing voor peritoneale dialyse, Viaflex-zak van 2500 ml, enkele zak met luer- of spikeconnector of dubbele zak met luer-, spike- of Lineoconnector : 395 IS 227 F 12.

9. AFLEVERINGSWIJZE

België/Luxemburg : Op medisch voorschrift.

10. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

De datum van eerste vergunning is 28 oktober 1997.

De datum van hernieuwing van de vergunning is 7 januari 2007.

11. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST/GOEDKEURING VAN DE SKP

De samenvatting van de kenmerken van het product is voor het laatst herzien in november 2004.

De datum van de goedkeuring van de samenvatting van de kenmerken van het product is 10 oktober 2005.