

21. maj 2010

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Extraneal, peritonealdialysevæske

**0. D.SP.NR.**  
9711

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Extraneal

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En steril peritonealdialysevæske indeholdende icodextrin i en koncentration på 7,5 % w/v i en elektrolytopløsning.

Icodextrin	75 g/l
Natriumchlorid	5,4 g/l
Natrium (S)-lactat	4,5 g/l
Calciumchlorid	0,257 g/l
Magnesiumchlorid	0,051 g/l

Teoretisk osmolaritet 284 (milliosmol per liter)

Teoretisk osmolalitet 301 (milliosmol per kg)

Indhold pr. 1000 ml elektrolytopløsning:

Natrium	133 mmol
Calcium	1,75 mmol
Magnesium	0,25 mmol
Chlorid	96 mmol
Laktat	40 mmol

pH = 5 til 6

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Peritonealdialysevæske.

Extraneal er en steril, klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Extraneal anbefales som én daglig erstatning af et enkelt glukose-skift som led i en kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD) eller automatiseret peritonealdialyse (APD) til behandling af kronisk nyresvigt. Extraneal anbefales især hos patienter, for hvilke ultrafiltrering med glucoseopløsninger er opgivet, idet Extraneal kan forlænge tiden med CAPD behandling hos sådanne patienter.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Indgivelsesmåde:

- Extraneal må kun indgives intraperitonealt. Ikke til intravenøs indgivelse.
- For at mindske ubehaget ved administrationen kan opløsningen opvarmes i yderposen til en temperatur på 37 °C før brug. Dette bør dog kun gøres ved anvendelse af tør varme (for eksempel med varmegude, varmeplade). Opløsninger bør ikke opvarmes ved nedsænkning i vand eller i mikrobølgeovn på grund af risikoen for at skade patienten eller give ubehag.
- Der bør anvendes aseptisk teknik under hele peritonealdialyseprocessen.
- Indgiv ikke opløsningen hvis opløsningen er misfarvet, uklar, indeholder partikler, hvis der er utætheder, eller hvis forseglingerne ikke er intakte.
- Udløbsvæsken skal kontrolleres for tilstedeværelsen af fibrin eller uklarerheder, hvilket kan være tegn på infektion eller aseptisk peritonit (se pkt. 4.4).
- Kun til engangsbrug.

#### Dosering:

Extraneal anbefales til anvendelse i løbet af den længste dialyseperiode, f.eks. sædvanligvis om natten ved CAPD og den lange dag-dialysetid ved APD.

- Terapimåde, behandlingshyppighed, udskiftningsvolumen, varighed af dialyseperiode og længde af dialyse bør påbegyndes og overvåges af en læge.

#### *Voksne:*

Ved intraperitoneal administrering begrænses til et enkelt skift hver 24. times periode som del af en CAPD eller APD behandling.

Volumenet, der skal infunderes, bør gives i løbet af en 10 til 20 minutters periode med en hastighed, som er behagelig for patienten. Til voksne patienter med normal legemsvægt bør det infunderede volumen ikke overstige 2,0 l. Til større patienter (over 70-75 kg) kan anvendes et fyldningsvolumen på 2,5 liter.

Hvis det infunderede volumen forårsager ubehag som spændinger i maven, bør det infunderede volumen reduceres. Den anbefalede dialysetid er mellem 6 og 12 timer ved CAPD og 14-16 timer ved APD. Opløsningen drænes ved hjælp af tyngdekraften med en hastighed, som er behagelig for patienten.

*Ældre:* Samme dosering som voksne.

*Børn:* Anbefales ikke til børn (under 18 år).

### 4.3 Kontraindikationer

Extraneal bør ikke anvendes til patienter med:

- kendt allergi over for stivelsesbaserede polymerer eller icodextrin
- maltose- eller isomaltoseintolerance
- glykogen aflejrings sygdom
- forud eksisterende svær laktatacidose
- ukorrigerbare mekaniske defekter der hindrer effektiv PD eller øger risikoen for infektion
- dokumenteret tab af peritonealfunktion eller omfattende adhæsioner der påvirker den peritoneale funktion.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Patienter med diabetes mellitus har ofte behov for ekstra insulin for at opretholde glykæmisk kontrol under peritonealdialyse (PD) behandlingen. Derfor kan overflytning fra glucose baseret peritonealdialysevæske til Extraneal nødvendiggøre en justering af den sædvanlige insulindosering. Insulin kan indgives intraperitonealt.
- Blodsukker skal måles med en passende glucosespecifik metode for at forhindre krydsreaktion med maltose. Glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH PQQ)- eller glucose-dye-oxireductase-(GDO)-baserede metoder bør ikke anvendes. Hvis GDH PQQ eller glucose-dye-oxireductase-baserede metoder anvendes, kan brug af Extraneal forårsage et falskt højt glucosetal, hvilket kunne resultere i indgivelse af mere insulin end nødvendigt. Dette har forårsaget hypoglykæmi, som har medført bevidstløshed, koma, neurologisk skade og død. Desuden kan falsk forhøjede blodglucosebestemmelser pga. maltose krydsreaktion maskere sand hypoglykæmi, som dermed vil forblive ubehandlet med tilsvarende konsekvenser. Når der anvendes GDH-PQQ eller GDO-baserede blodglucose-målere og teststrimler kan der måles et falsk forhøjet glucoseniveau i op til to uger efter ophør af behandling med Extraneal (icodextrin).  
Da GDH-PQQ- og GDO-baserede blodglucose-målere kan anvendes på sygehuset, er det vigtigt, at sundhedspersonalet, for patienter der anvender Extraneal (icodextrin), nøje læser blodglucose-testkittets produktinformation herunder information om teststrimlerne, for at bestemme om testkittet kan anvendes sammen med Extraneal (icodextrin).

For at undgå fejlagtig administration af insulin bør patienter undervises i at informere sundhedspersonalet om interaktionen ved indlæggelse.

- Peritonealdialyse skal udføres med forsigtighed hos patienter med: 1) abdominale problemer, herunder ødelagt bugvæg og diafragma ved operation, medfødte abnormiteter eller traumer indtil fuldstændig heling, abdominale tumorer, infektion i bugvæggen, hernier, fækal fistel, kolostomi eller ileostomi, hyppige tilfælde af diverticulitis, inflammatorisk eller iskæmisk tarmsygdom, store polycystiske nyrer eller andre tilstande, der påvirker integriteten af bugvæggen, bugvæggens overflade eller bughulen; og 2) andre tilstande herunder nylig placering af aorta graft og svær lungesygdom.
- Indkapslende peritoneal sklerose (EPS) anses som en kendt, sjælden komplikation til peritonealdialysebehandling. Der er rapporteret EPS hos patienter, der anvender peritonealdialysevæsker, herunder patienter der anvender Extraneal som del af deres PD-behandling. Sjældne, dødelige udfald af EPS er blevet rapporteret med Extraneal.

- Patienter med sygdomme, der vides at øge risikoen for laktacidose (f.eks. akut nyresvigt, medfødte forstyrrelser i metabolismen, behandling med lægemidler såsom metformin og nukleosid/nukleotid revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)), bør overvåges for forekomst af laktacidose før påbegyndelse af behandlingen og under behandlingen med laktatbaserede dialysevæsker.
- Når en opløsning ordineres til den enkelte patient, skal det overvejes, om der er en potentiel interaktion mellem dialysebehandlingen, og den behandling, der gives for andre sygdomme. Kaliumniveauet i serum skal overvåges nøje hos patienter, der behandles med hjerteglykosider.
- Peritoneale reaktioner inklusiv abdominalsmerter, uklar udløbsvæske med eller uden bakterier (aseptisk peritonitis) har været forbundet med Extraneal (se pkt. 4.8). I tilfælde af peritoneale reaktioner bør patienten gemme posen med icodextrin udløbsvæske sammen med batch nummeret og kontakte dialyseafdelingen for analyse af posen med udløbsvæske.

Udløbsvæsken skal kontrolleres for tilstedeværelsen af fibrin eller uklarheder, hvilke kan være tegn på infektion eller aseptisk peritonit. Patienter skal underrette deres læge, hvis dette forekommer og passende mikrobiologiske prøver skal tages. Påbegyndelse af antibiotisk behandling skal være en klinisk beslutning baseret på, hvorvidt der er mistanke om en infektion eller ej. Hvis andre mulige grunde til uklar udløbsvæske er blevet udelukket, skal behandling med Extraneal stoppes og resultatet af denne handling vurderes. Hvis behandling med Extraneal stoppes, og udløbsvæsken derefter bliver klar, skal Extraneal ikke anvendes igen, med mindre det er under tæt opsyn. Hvis uklar udløbsvæske vender tilbage ved genindførelse af Extraneal, skal patienten ikke ordineres Extraneal igen. Alternativ peritonealdialysebehandling skal påbegyndes, og patienten skal holdes under tæt opsyn.

Hvis der forekommer peritonitis, skal valg og dosis af antibiotika baseres på resultater fra identifikations- og følsomhedsundersøgelser af den(de) isolerede organisme(r), når dette er muligt. Før identifikation af den(de) berørte organisme(r) kan der behandles med bredspektret antibiotika.

- Extraneal anbefales ikke til behandling af børn eller patienter med akut nyresvigt.
- Protein, aminosyrer, vandopløselige vitaminer og anden medicin kan gå tabt under peritonealdialyse, og erstatning kan være nødvendig.
- Patientens tilstand bør overvåges nøje for at undgå overhydrering eller dehydrering. Forøget ultrafiltrering – især hos ældre patienter – kan føre til dehydrering, som kan resultere i hypotension og muligvis neurologiske symptomer. En protokol bør føres over den nøjagtige væskebalance, og patientens legemsvægt bør også følges.
- Overinfusion med Extraneal i bughulen kan medføre udspiling af maven, følelse af mæthed og/eller vejrtrækningsbesvær.
- Overinfusion med Extraneal behandles ved at aftappe Extraneal fra bughulen.

- Som med andre peritonealdialysevæsker bør icodextrin anvendes med forsigtighed og efter omhyggelig evaluering af potentielle risici og fordele hos patienter, med forhold som forhindrer normal ernæring, med forringet respirationsfunktion eller med kaliummangel.
- Væske, hæmatologi, blodkemi og elektrolytkoncentrationer skal overvåges regelmæssigt herunder magnesium og bicarbonat. Hvis magnesiumniveauet i serum er lavt, kan der anvendes oralt magnesiumtilskud eller peritonealdialysevæsker indeholdende højere magnesiumkoncentrationer.
- Et fald i natrium- og chloridniveauet i serum er observeret hos nogle patienter. Selvom faldet er blevet betragtet som klinisk ikke-signifikant, anbefales det, at serum elektrolytniveauer kontrolleres regelmæssigt.
- Et fald i amylaseniveauer i serum har også været noteret som almindeligt forekommende hos peritonealdialysepatienter i langtidsbehandling. Faldet har ikke været rapporteret som værende ledsaget af nogen bivirkninger. Imidlertid vides det ikke, om et sub normalt amylaseniveau kan maskere stigningen i amylase, der normalt ses under akut pankreatitis. En stigning i serum alkalisk fosfatase på cirka 20 IE/l er set under kliniske studier. Der var individuelle tilfælde, hvor stigningen i alkalisk fosfatase var forbundet med forhøjede SGOT- (ASAT-) niveauer.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Extraneal. Dog kan blodkoncentrationerne af dialyserbare lægemidler nedsættes ved dialyse. Korrigerende terapi skal påbegyndes, hvis det er nødvendigt.

Blodsukker skal måles med en passende glucosespecifik metode for at forhindre krydsreaktion med maltose. Glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH PQQ)-eller glucose-dye-oxireductase-baserede metoder må ikke anvendes til glucosebestemmelse (se pkt. 4.4).

#### **4.6 Graviditet og amning**

Virkningerne af icodextrin på embryonisk/føtal udvikling og diegivning i dyreforsøg er utilstrækkelige.

Der er ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af Extraneal til gravide.

Extraneal bør ikke anvendes under graviditet eller amning, med mindre det er klart nødvendigt.

Kvinder i den fødedygtige alder bør kun behandles med Extraneal, såfremt passende svangerskabsforebyggende forholdsregler er taget.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Peritonealdialysepatienter med ESRD (end stage renal disease) kan opleve bivirkninger, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger der forekom hos patienter i behandling med Extraneal under kliniske forsøg og efter markedsføring er angivet nedenfor.

Hudreaktioner, herunder udslæt og kløe, der er forbundet med Extraneal er generelt af mild eller moderat grad. Lejlighedsvis har disse udslæt været forbundet med eksfoliation. I tilfælde af, at dette forekommer og afhængigt af graden, bør behandling med Extraneal som minimum ophøre midlertidigt.

De nævnte bivirkninger er angivet efter hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen: meget almindelig:  $\geq 1/10$ , almindelig:  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ , ikke almindelig:  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ , sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden  $< 1/10.000$  og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Foretrukken MedDRA-term</b>	<b>Hyppighed</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenzalignende symptomer Furunkler	Ikke almindelig Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi Leukocytose Eosinofili Trombocytopeni Leukopeni	Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt Ikke kendt
Immunsystemet	Hypersensitivitet**	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Dehydrering Hypovolæmi Hypoglykæmi Hyponatriæmi Hyperglykæmi Hypervolæmi Anoreksi Hypochloriæmi Hypomagnesiæmi Hypoproteinæmi Hypoglykæmisk shock Væske ubalance	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Forstyrret tankegang Angst Nervøsitet	Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Hyperkinesi Paræstesi Ageusia Hypoglykæmisk koma Brændende fornemmelse	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt Ikke kendt
Øjne	Sløret syn	Ikke kendt
Øre og labyrint	Tinnitus	Almindelig
Hjerte	Kardiovaskulær sygdom Takykardi	Ikke almindelig Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension Hypotension Ortostatisk hypotension	Almindelig Almindelig Ikke almindelig



Nyrer og urinveje	Nyresmerte	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifær ødem Asteni Brystsmerter Ansigtsoedem Ødem Smerte Pyreksi Kulderystelser Utilpashed Erytem ved kateter Inflammation ved kateter Infusionsrelateret reaktion (herunder smerte ved infusionsstedet, smerte ved indlæggelsesstedet)	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet alanin aminotransferase Forhøjet aspartat aminotransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blod Unormal leverfunktionstest Nedsat vægt Øget vægt	Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Interferer med blodsuktermålere	Ikke kendt

\*Icodextrin interfererer med blodsuktermålere (se pkt. 4.4).

\*\*Overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der anvender Extraneal, herunder bronkospasme, hypotension, udslæt, kløe og urticaria.

Andre bivirkninger ved peritonealdialyse relateret til proceduren: svampeforårsaget peritonitis, bakteriel peritonitis, infektion ved kateterstedet, kateterrelateret infektion og kateterrelateret komplikation.

Forøget ultrafiltrering specielt hos ældre patienter kan føre til dehydrering resulterende i hypotension, svimmelhed og muligvis neurologiske symptomer (se pkt. 4.4).

Hypoglykæmiske episoder hos diabetes patienter (se pkt. 4.4).

Stigning i serum-alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4) og elektrolytforstyrrelser (f.eks. hypokaliæmi, hypocalcæmi og hypercalcæmi).

Peritoneale reaktioner inklusiv abdominal smerte, uklar udløbsvæske med eller uden bakterier, aseptisk peritonitis (se pkt. 4.4).

Træthed blev ofte spontant rapporteret og i litteraturen som en bivirkning, der er relateret til proceduren.

## 4.9 Overdosering

Der findes ingen data vedrørende virkningen af overdosering. Imidlertid vil fortsat administration af mere end én pose Extraneal i løbet af 24 timer kunne forøge plasmaniveauet af kulhydratmetabolitter og maltose. Virkningerne af sådan en forøgelse er ukendte, men en forøgelse af plasmaosmolaliteten kan forekomme. Behandling kan udføres med icodextrinfrø peritonealdialyse eller hæmodialyse.

#### **4.10 Udlevering** B

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: B 05 DA. Peritonealdialysevæske, isotoniske opløsninger.

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Icodextrin er en stivelsesbaseret glucosepolymer, der fungerer som osmotisk agens, når det tilføres intraperitonealt ved kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD). En 7,5 % opløsning er næsten isoosmolær med serum, men den fremkalder fortløbende ultrafiltrering i et tidsrum på op til 12 timer ved CAPD. Der er en reduktion i kaloriemængden sammenlignet med hyperosmolære glucoseopløsninger.

Ultrafiltrat volumen, som produceres, svarer til, når 3,86 % glucose anvendes i CAPD behandling. Blodets glucose- og insulinniveau påvirkes ikke.

Ultrafiltrering opretholdes under peritonitis tilfælde.

Den anbefalede dosering er begrænset til et enkelt skift hver 24. times periode som led i CAPD eller APD behandling.

#### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Blodets kulhydratindhold opnår steady state efter cirka 7-10 døgn ved anvendelse dagligt som natdialyse. Polymeren hydrolyseres af amylase til mindre partikler, som renses ved peritonealdialyse. Steady state plasma niveauet på 1,8 mg/ml er bestemt for oligomerer af glucoseenheder større end 9 (G9), og der er en stigning i serumaltose (G2) til 1,1 mg/ml, men der er ingen signifikant ændring i serumosmolaliteten. Ved langvarig anvendelse om dagen i APD behandling er der målt maltoseniveauer på 1,4 mg/ml, men derimod ingen signifikant ændring af serumosmolaliteten. Langtidseffekterne fra øgning af niveauerne af maltose- og glucosepolymer er ukendte, men der er ingen grund til at formode, at disse er skadelige.

#### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

##### *Akut toksicitet*

Akutte i.v. og i.p. studier på mus og rotter har vist, at der ikke er nogen toksisk effekt af doser op til 2000 mg/kg.

##### *Subkronisk toksicitet*

Hos rotter og hunde, som fik tilført dobbelt daglig i.p. dosis af 20 % icodextrin-opløsning i 28 dage vistes ingen toksiske effekter på målorganet eller vævet. Hovedeffekten var påvirkning af væskebalancen.

##### *Mutagen og tumorgen potential*

In vitro og in vivo mutagenicitetsstudier gav negative resultater. Carcinogenicitetsstudier med præparatet er ikke udført, men carcinogen effekt er usandsynlig i betragtning af molekylets kemiske struktur, dets mangel på farmakologisk effekt, mangel på toksicitet i målorganet og negative resultater i mutagenicitetsstudier.

#### *Reproduktiv toksicitet*

Et reproduktionstoksicitetsstudie med rotter viste ingen effekt på fertilitet eller embryoføtal udvikling.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Vand til injektionsvæsker  
Natriumhydroxid eller  
saltsyre til justering af pH.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ingen kendte.

Forlidelighed med andre lægemidler skal kontrolleres inden tilsætning. Yderligere skal pH og salte i opløsningen tages i betragtning.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Produktet skal anvendes straks efter yderposen er fjernet.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer under 4 °C.

Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar og beholderen er ubeskadiget

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Fleksibel PVC beholder indeholdende 1,5, 2,0 eller 2,5 liter.

Y-overføringsslangen på duoposen kan være udstyret med en lineokobling, som indeholder 10,5 % povidonjodsalve.

1,5 l	6 enheder pr. kasse	Enkeltpose system II (skruekobling)
1,5 l	6 enheder pr. kasse	Enkeltpose system III (spydkobling)
1,5 l	6 enheder pr. kasse	Duopose system II (skruekobling)
1,5 l	6 enheder pr. kasse	Duopose system III (spydkobling)
1,5 l	6 enheder pr. kasse	Duopose (lineokobling)
2,0 l	5 enheder pr. kasse	Enkeltpose system II (skruekobling)
2,0 l	5 enheder pr. kasse	Enkeltpose system III (spydkobling)
2,0 l	5 enheder pr. kasse	Duopose system II (skruekobling)
2,0 l	5 enheder pr. kasse	Duopose system III (spydkobling)
2,0 l	5 enheder pr. kasse	Duopose (lineokobling)

2,5 l	4 enheder pr. kasse	Enkeltpose system II (skruekobling)
2,5 l	4 enheder pr. kasse	Enkeltpose system III (spydkobling)
2,5 l	4 enheder pr. kasse	Duopose system II (skruekobling)
2,5 l	4 enheder pr. kasse	Duopose system III (spydkobling)
2,5 l	4 enheder pr. kasse	Duopose (lineokobling)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Se pkt. 4.2 for detaljer.

En række antibiotika inklusiv vancomycin, cefazolin, ampicillin/flucloxacillin, ceftazidim, gentamicin, amfotericin og insulin har ikke vist tegn på uforlideligheder med Extraneal. Aminoglycosider bør dog ikke blandes med penicilliner på grund af kemisk uforlidelighed.

Produktet bør anvendes straks efter enhver lægemiddeltilsætning.

Kassér enhver ubrugt, tiloversbleven opløsning.

## **7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter A/S  
 Gydevang 43  
 3450 Allerød

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

18761

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. august 1997

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. maj 2010