

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Extraneal®, rastvor za peritoneumsku dijalizu, 7,5%, 1,5 i 2,0 i 2,5 l

Proizvođač: Baxter Healthcare Ltd.

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

INN: Ikodekstrin (*Icodextrin*)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sterilni rastvor za peritoneumsku (peritonealnu) dijalizu sadrži ikodekstrin kao aktivnu supstancu u koncentraciji od 7,5% w/v u rastvoru elektrolita.

Ikodekstrin	75	g/l
Natrijum-hlorid	5,4	g/l
Natrijum-laktat	4,5	g/l
Kalcijum-hlorid	0,257	g/l
Magnezijum-hlorid	0,051	g/l

Teorijska osmolalnost:	284 (mOs/l)
Teorijska osmolalnost:	301 (mOs/kg)

Sadržaj elektrolita u 1 000 ml:

Natrijum	133	mmol/l
Kalcijum	1,75	mmol/l
Magnezijum	0,25	mmol/l
Hloridi	96	mmol/l
Laktati	40	mmol/l

pH = 5 do 6

Za ekscipijense, v. Odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za peritoneumsku dijalizu.
Extraneal® je sterilni, bistri, bezbojni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Extraneal® se preporučuje kao jednodnevna zamena za pojedinačnu izmenu glukoze u sklopu kontinuirane ambulantne peritoneumske dijalize (CAPD) ili za režim automatske peritoneumske dijalize

(APD) u lečenju hronične bubrežne insuficijencije, naročito kod bolesnika koji imaju gubitak ultrafiltracije pri primeni rastvora glukoze zbog toga što to (gubitak ultrafiltracije) može produžiti vreme CAPD terapije kod ovih bolesnika.

4.2. Doziranje i način primene

Primena rastvora Extraneal® preporučuje se tokom najdužeg "dwell" perioda, tj. u CAPD obično preko noći, a u APD tokom dana, tj. tokom dugotrajnog dnevnog "dwell" perioda.

Odrasli: I.p. primena ograničena na jednu izmenu tokom svaka 24 sata, kao deo CAPD ili APD režima.

Stariji bolesnici: Primena kao i kod odraslih bolesnika.

Deca: Ne preporučuje se primena kod dece, tj. osoba mlađih od 18 godina.

Zapremina rastvora treba da se instilira tokom perioda od otprilike 10 do 20 min brzinom koja je komforna za bolesnika. Za odrasle bolesnike normalne telesne mase instilirana zapremina ne treba da bude veća od 2,0 l.

Za teže bolesnike (telesna masa od 70-75 kg), zapremina treba da bude 2,5 l.

Ukoliko instilirana zapremina rastvora izaziva nelagodnost bolesnika usled distenzije abdomena, zapremina treba da se smanji. Preporučeno "dwell" vreme je između 6 i 12 sati u CAPD i 14-16 sati u APD. Drenaža tečnosti je uslovljena gravitacijom brzinom koja je komforna za bolesnika. Drenirana tečnost treba da se kontroliše na prisustvo fibrina ili zamućenost, jer to može ukazati na prisustvo infekcije ili aseptički peritonitis (v. Odeljak 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

Extraneal® ne treba da se primenjuje:

- Kod bolesnika sa dokazanom alergijom na polimere dobijene iz skroba
- Kod bolesnika sa netolerancijom-nepodnošenjem maltoze ili izomaltoze
- Kod bolesnika sa oboljenjem deponovanja glikogena.

Extraneal® je takođe kontraindikovano:

- Kod bolesnika sa anamnezom abdominalnog hirurškog zahvata u mesecu pre započinjanja terapije
- Kod bolesnika sa abdominalnim fistulama, tumorima, otvorenim ranama, hernijama ili drugim stanjima koji kompromituju integritet abdominalnog zida, abdominalne površine ili intraabdominalne šupljine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena rastvora Extraneal® ne preporučuje se tokom perioda trudnoće i dojenja (v. Odeljak 4.6.), kod dece i kod bolesnika sa akutnom insuficijencijom bubrega.

Kao i kada su u pitanju drugi rastvori za peritoneumski dijalizu, ikodekstrin treba da se koristi oprezno, posle brižljive procene potencijalnih rizika i koristi od njegove primene kod bolesnika sa stanjima koja onemogućavaju normalnu ishranu, kod onih sa privremeno oštećenom funkcijom respiratornog trakta (respiracije), kao i kada postoji deficit kalijuma.

Bolesnike treba pažljivo pratiti da bi se izbegla prekomerna ili nedovoljna hidratacija. Pojačana ultrafiltracija, naročito kod starijih bolesnika, može izazvati dehidrataciju, koja sa svoje strane dovodi do hipotenzije i, verovatno, neuroloških simptoma.

Treba beležiti tačni bilans tečnosti, kao i težinu bolesnika.

Biohemijske i hematološke analize, kao i osmolalitet plazme treba kontrolisati u regularnim intervalima.

Proteini, amino kiseline, vitamini rastvorljivi u vodi i drugi lekovi mogu se gubiti tokom peritoneumske dijalize: možda će biti potrebno da se gubici nadoknade.

Bolesnici sa *diabetes mellitus*-om često imaju potrebu za dodatnim insulinom da bi održali kontrolu glikemije tokom peritoneumske dijalize. Prelaz sa rastvora za peritoneumsku dijalizu koji sadrži glukozu

na Extraneal® može zahtevati prilagođavanje uobičajenog doziranja insulina. Insulin se može primeniti intraperitonealno.

Određivanje glikemije mora biti urađeno specifičnim testom da bi sprečila interferenca sa maltozom. Sledeći testovi ne treba da se koriste: GDH PQQ (*glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone*) ili *glucose-dye-oxidoreductase-based* test. Ukoliko se koriste spomenuti testovi, tj. metode, primena rastvora Extraneal® može dovesti do lažno-pozitivnih povišenja glukoze u krvi, što sa svoje strane može povećati potrebu za insulinom. Povećane doze insulina izazvaće hipoglikemiju koja može dovesti do gubitka svesti, kome, neuroloških oštećenja i smrti. Dodatno, lažno-povišenje glikemije usled interference sa maltozom može maskirati stvarnu hipoglikemiju koja se neće lečiti i koja će imati slične, gore-navedene posledice. Preporučuje se da se napomena navede u odgovarajućem odeljku Uputstva za test kojim se određuje glukoza da bi se onemogućila interferenca testa sa rastvorima ikodekstrina za peritoneumsku dijalizu ili maltozom/supstancama koje se metabolišu do maltoze.

Kod nekih bolesnika opisano je sniženje koncentracije natrijuma i hlorida u serumu. Iako su ta sniženja smatrana nesignifikantnim u kliničkom smislu, preporučuje se određivanje elektrolita u serumu u redovnim intervalima.

Sniženje koncentracije serumske amilaze takođe je opisano kao uobičajeni nalaz kod bolesnika na dugotrajnoj peritoneumskoj dijalizi. Sniženje nije bilo praćeno bilo kakvim neželjenim dejstvima. Ipak, nije poznato da li subnormalne koncentracije amilaze mogu maskirati porast količine serumske amilaze, koji je uobičajeni nalaz kod akutnog pankreatitisa. Povišenje serumske alkalne fosfataze od otprilike 20 IU/l zapaženo je tokom kliničkih studija. Postoje pojedinačni slučajevi gde je povišenje (aktivnosti) serumske alkalne fosfataze bilo povezano sa povišenjem nivoa SGOT.

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara.

Reakcije peritoneuma, uključujući abdominalni bol, zamućenje efluenta sa ili bez bakterija (aseptički peritonitis) povezane su sa primenom rastvora Extraneal® (v. Odeljak 4.8.2.). U slučaju reakcija peritoneuma, bolesnik treba da čuva svoju drenažnu kesu zajedno sa brojem serije rastvora ikodekstrina, a treba i da kontaktira svoj medicinski tim da bi se uradila analiza drenažne tečnosti.

Drenažna tečnost treba da se ispita na postojanje fibrina ili zamućenja, što može da ukaže na prisustvo infekcije ili aseptički peritonitis. Bolesnici treba da se obrate svom lekaru ukoliko se to dogodi, a tada treba da se uzmu odgovarajući mikrobiološki uzorci. Započinjanje antibiotske terapije treba da bude klinička odluka bazirana na činjenici da li se ili se ne sumnja na infekciju. Ukoliko se drugi mogući uzroci zamućene tečnosti isključe, primena rastvora Extraneal® treba da se obustavi i treba da se sačeka procena tog postupka. Ako se primena rastvora Extraneal® obustavi i posle toga tečnost postane bistra, primena rastvora Extraneal® može ponovo započeti pod brižnim nadzorom. Ukoliko se pri ponovnom davanju rastvora zamuti drenažna tečnost, bolesniku se više ne propisuje Extraneal®. Treba započeti primenu alternativnog rastvora za peritoneumsku dijalizu, a bolesnik se mora pažljivo pratiti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu poznate - ipak, koncentracije u krvi dijalizabilnih lekova mogu biti snižene peritoneumskom dijalizom. Ukoliko je potrebno, treba korigovati terapiju tim dijalizabilnim lekovima. Kod bolesnika koji se leče glikozidima digitalisa, koncentracije kalijuma i kalcijuma u plazmi se moraju pažljivo određivati. U slučaju abnormalnih vrednosti, treba preduzeti odgovarajuće mere.

Sledeći testovi za određivanje glukoze ne treba da se primenjuju kod bolesnika koji koriste rastvor Extraneal®: GDH PQQ (*glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone*) ili *glucose-dye-oxidoreductase-based* test.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Studije na eksperimentalnim životinjama su insuficijentne kada su u pitanju dejstva ovog rastvora na embrionalni/fetalni razvoj i laktaciju.

Nema odgovarajućih podataka o primeni rastvora Extraneal® kod trudnica.

Extraneal® ne treba primenjivati tokom trudnoće ili u periodu dojenja osim ako je to zaista neophodno.

Žene u generativnom periodu treba da primaju Extraneal® samo ako koriste odgovarajuće kontraceptivne mere.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije poznat.

4.8. Neželjena dejstva

4.8.1. Neželjena dejstva koja su opisana kod bolesnika lečenih rastvorom Extraneal® u kliničkim studijama navedena su u narednom tekstu. Neželjena dejstva leka navedena u ovom delu prikazana su prema sledećim frekvencama ispoljavanja:

- Veoma česta: $\geq 10\%$
- Česta: $\geq 1\%$ i $< 10\%$
- Povremena: $\geq 0,1\%$ i $< 1\%$
- Veoma retka: $< 0,01\%$.

MedRA Standardni sistem prema organima (MedRA Standard System Organ Class-SOC)	Neželjena dejstva (Preferred term/High Level Term -PT)	Frekvencija
Oboljenja metabolizma i ishrane	<ul style="list-style-type: none"> • Dehidracija • Hipohloremija • Hiponatrijemija • Hipovolemija 	<ul style="list-style-type: none"> • Česta • Česta • Česta • Česta
Oboljenja nervnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Vrtoglavica • Glavobolja 	<ul style="list-style-type: none"> • Česta • Česta
Vaskularna oboljenja	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija • Hipotenzija 	<ul style="list-style-type: none"> • Česta • Česta
Gastrointestinalna oboljenja	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominalni bol 	<ul style="list-style-type: none"> • Česta
Oboljenja kože i potkožnih tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Pruritus • Ospa • Eksfolijacija kože 	<ul style="list-style-type: none"> • Česta • Česta • Česta
Opšta oboljenja i promene na mestu primene	<ul style="list-style-type: none"> • Astenija • Edemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Česta • Česta
Opisana tokom istraživanja	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje ALT • Povišenje AST • Povišenje alkalne fosfataze u krvi • Sniženje amilaze u krvi 	<ul style="list-style-type: none"> • Povremena • Povremena • Česta • Česta

4.8.2. Neka neželjena dejstva, verovatno povezana sa primenom preparata Extraneal®, navedena su u narednom tekstu.

Kožne reakcije, povezane sa primenom preparata Extraneal®, uključujući ospu i pruritus, generalno su blage ili umerene jačine. Ponekad, ta ospa može biti povezana-praćena eksfolijacijom. U slučaju da se to

dogodi i zavisno od jačine promene, primenu rastvora Extraneal® treba, u najmanju ruku, privremeno obustaviti.

Pojačana ultrafiltracija, naročito kod starijih bolesnika, može dovesti do dehidracije, koja sa svoje strane izaziva hipotenziju, vrtoglavicu i verovatno neurološke simptome (v. Odeljak 4.4.).

Moguće su epizode hipoglikemije kod dijabetičara (v. Odeljak 4.4.).

Povišenje alkalne fosfataze u serumu (v. Odeljak 4.4.).

Reakcije peritoneuma, uključujući abdominalni bol, zamućenu efluentnu tečnost sa ili bez bakterija, aseptički peritonitis (v. Odeljak 4.4.).

4.8.3. Ostala neželjena dejstva peritoneumske dijalize vezane sa samu proceduru.

Sledeća neželjena dejstva su često spontano prijavljena ili su opisana u literaturi.

Ona koja su povezana sa (samom) procedurom uključuju peritonitis (septički ili aseptički) sa ili bez abdominalnog bola, zamućenu efluentnu tečnost i ponekad temperaturu; krvavljenje, blokadu katetera, infekciju oko katetera (znaci zapaljenja: crvenilo i sekrecija), hipervolemiju, hipovolemiju, hipertenziju, hipotenziju, dehidraciju, edeme, opstipaciju, abdominalnu herniju, ileus, gubitak apetita, dispepsiju, mučninu i povraćanje, vrtoglavicu, umor, glavobolju, bol u ramenu, svrab i abnormalne rezultate laboratorijskih testova.

Neželjena dejstva koja su generalno povezana sa rastvorom za peritoneumsku dijalizu su reda od onih koja su povezana sa samom procedurom i uključuju zamućenu efluentnu tečnost/aseptički peritonitis, disbalans elektrolita (npr. hipokalijemija, hipokalcijemija i hiperkalcijemija), nesvesticu, grčeve u mišićima, simptome od strane respiratornog trakta kao što su nedostatak daha i slabost.

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju. Ipak, kontinuirana primena više od jedne kese rastvora Extraneal® tokom 24 sata izazvaće povišenje metabolita ugljenih hidrata i maltoze u plazmi. Dejstva takvog povišenja nisu poznata, ali može nastati povećanje osmolaliteta plazme. Lečenje može da se nastavi peritoneumskom dijalizom bez ikodekstrina ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Rastvori za peritoneumsku dijalizu

ATC kod: B05DA

Ikodekstrin je glukozni polimer dobijen iz skroba koji deluje kao osmotski agens kada se primeni intraperitonealno u CAPD. Rastvor u koncentraciji od 7,5% je otprilike izoosmolalni sa serumom ali izaziva postojanu ultrafiltraciju tokom 12 sati u CAPD. Postoji redukcija kalorijskog opterećenja u poređenju sa hiperosmolalnim rastvorima glukoze.

Zapremina stvorenog ultrafiltrata je uporediva sa onom koja se dobija pri upotrebi 3,86% glukoze u CAPD. Glikemija i nivoi insulina ostaju nepromenjeni. Ultrafiltracija se održava tokom epizoda peritonitisa.

Preporučeni način primene je ograničen na jednu izmenu tokom svaka 24 sata, kao deo CAPD ili APD režima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nivoi ugljenohidratnih polimera u krvi postižu stanje ravnoteže posle oko 7-10 dana kada se primenjuju svakodnevno za dijalizu tokom noći. Polimer se hidrolizuje pomoću amilaze na manje fragmente koji se uklanjaju peritoneumskom dijalizom. Nivoi od 1,8 mg/ml izmereni su u stanju ravnoteže za oligomere sa glukoznim jedinicama većim od 9 (G9), a postoji i povišenje maltoze (G2) u serumu na 1,1 mg/ml, ali pri tome nema značajne promene osmolaliteta seruma. Kada se koristi tokom dugotrajnog dnevnog "dwell" perioda u APD izmereni su nivoi maltoze od 1,4 mg/ml, ali pri tome nije bilo značajne promene osmolaliteta seruma.

Dugotrajni efekti povišenih koncentracija maltoze i glukoznih polimera u plazmi nisu poznati, ali nema indicija da bi bili štetni.

5.3. Predklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Akutna i.v. i i.p. primena rastvora kod miševa i pacova nije imala efekta u dozama do 2 000 mg/kg.

Subakutna toksičnost

I.p. primena 20% rastvora ikodekstrina, dvaput dnevno, tokom 28 uzastopnih dana kod pacova i pasa nije ukazala na toksičnost ciljnih organa ili tkivnu toksičnost. Glavno dejstvo bilo je na dinamiku balansa tečnosti.

Mutageni i tumorigeni potencijal

Studije mutagenosti tj. mutagenog potencijala izvedene u uslovima *in vitro* i *in vivo* bile su negativne. Studije karcinogenosti sa proizvodom nisu moguće, ali je karcinogeni potencijal malo verovatan ako se imaju u vidu hemijska priroda (aktivnog) molekula, nedostatak farmakoloških dejstava, nepostojanje toksičnosti ciljnih organa i negativni rezultati studija mutagenosti.

Reproduktivna toksičnost

Studije reproduktivne toksičnosti izvedene na pacovima pokazale su odsustvo dejstava na fertilitet ili embriofetalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

- Voda za injekcije
- Natrijum-hidroksid ili
- Hlorovodonična kiselina q.s. za podešavanje pH

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka.

Mora se proveriti kompatibilnost dodatih lekova/supstanci pre njihovog dodavanja u ovaj rastvor. Dodatno, pH i soli u ovom rastvoru moraju biti uzeti u razmatranje.

6.3. Rok upotrebe

Dve (2) godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Ne koristiti ovaj rastvor ako nije bistar i ako je kontejner oštećen.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Fleksibilni PVC kontejner koji sadrži 1,5, 2,0 ili 2,5 litara.

Tzv. "lineo" konektor koji može biti dovoljan za Y liniju dvostruke kese (*twin bag*), sadrži 10,5% masti povidon-jodida.

1,5 l	6 jedinica u kutiji	Jedna kesica Sy II (<i>luer</i> konektor-veza)
1,5 l	6 jedinica u kutiji	Jedna kesica Sy II (<i>spike</i> konektor)
1,5 l	6 jedinica u kutiji	Dvostruka kesica Sy II (<i>luer</i> konektor)
1,5 l	6 jedinica u kutiji	Dvostruka kesica Sy III (<i>spike</i> konektor)
1,5 l	6 jedinica u kutiji	Dvostruka kesica (<i>lineo</i> konektor)
2,0 l	5 jedinica u kutiji	Jedna kesica Sy II (<i>luer</i> konektor)
2,0 l	5 jedinica u kutiji	Jedna kesica Sy III (<i>spike</i> konektor)
2,0 l	5 jedinica u kutiji	Dvostruka kesica Sy II (<i>luer</i> konektor)
2,0 l	5 jedinica u kutiji	Dvostruka kesica Sy III (<i>spike</i> konektor)
2,0 l	5 jedinica u kutiji	Dvostruka kesica (<i>lineo</i> konektor)
2,5 l	4 jedinice u kutiji	Jedna kesica Sy II (<i>luer</i> konektor)
2,5 l	4 jedinice u kutiji	Jedna kesica Sy III (<i>spike</i> konektor)
2,5 l	4 jedinice u kutiji	Dvostruka kesica Sy II (<i>luer</i> konektor)
2,5 l	4 jedinice u kutiji	Dvostruka kesica Sy III (<i>spike</i> konektor)
2,5 l	4 jedinice u kutiji	Dvostruka kesica (<i>lineo</i> konektor)

Sva pakovanja ne moraju biti u prometu.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Ne koristiti rastvor ako nije bistar i ako je kontejner oštećen.

Tokom cele procedure moraju se poštovati principi asepsa.

Da bi se smanjila nelagodnost pri primeni ovog rastvora, on može biti zagrejan u zaštitnoj kesi do temperature od 37°C pre upotrebe.

To treba uraditi korišćenjem suve toplote, idealno korišćenjem grejne ploče specijalno dizajnirane za tu namenu. Kesu ne treba zagrevati potapanjem u vodu: postoji opasnost od kontaminacije konektora.

Brojni antibiotici uključujući vankomicin, cefazolin, ampicilin/flukloksacilin, ceftazidim, gentamicin, amfotericin, kao i insulin su kompatibilni sa rastvorom Extraneal®.

Rastvor treba koristiti odmah po dodavanju nekog leka/supstance.

Treba odbaciti bilo koju količinu neupotrebljenog rastvora.

Rastvor je namenjen za jednu primenu.

7. NOSILAC DOZVOLE

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

