

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 in een concentratie van 7,5 % m/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 een volledige lijst van 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 eenmaal daagse glucosewisseling, als onderdeel van een continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD-behandeling) of een automatische peritoneale dialyse (APD-behandeling) 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 dergelijke patiënten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Extraneal wordt aanbevolen voor gebruik tijdens de langste verblijftijd : gewoonlijk 's nachts bij CAPD en voor de lange verblijftijd overdag bij APD.

Volwassenen : Via intraperitoneale toediening, beperkt tot één wisseling per 24 uur, als onderdeel van een CAPD- of APD-behandeling.

Ouderen : Zoals bij volwassenen.

Kinderen : Niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen (jonger dan 18 jaar).

Het toe te dienen volume moet worden geïnfundeerd over 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 gebruikt.

Als het toegediende volume ongemakken veroorzaakt als gevolg van buikspanning, moet dit volume worden verminderd. De aanbevolen verblijftijd bedraagt 6 tot 12 uur bij CAPD en 14 tot 16 uur bij APD. De uitloop van de vloeistof gebeurt door de 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 infectie of aseptische peritonitis (zie rubriek 4.4.).

4.3. Contra-indicaties

Extraneal mag niet worden gebruikt bij patiënten met een bekende allergie 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 therapie of bij patiënten met buikfistels, 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

Het gebruik van Extraneal 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 risico's en voordelen, met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met aandoeningen die normale voeding uitsluiten, met een gestoorde ademhalingsfunctie of 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 een klinisch-chemisch bloedonderzoek, een hematologisch onderzoek en een onderzoek van de plasmaosmolaliteit worden uitgevoerd.

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.

Patiënten met diabetes mellitus hebben vaak extra insuline nodig om het glucosegehalte in bloed onder controle te houden tijdens peritoneale dialyse (PD). Het kan 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, moeten bloedglucosemetingen worden uitgevoerd met een glucosespecifieke methode. Methoden op basis van glucosedehydrogenasepyrroloquinolinequinone (GDH PQQ) of glucose-dye-oxidoreductase mogen niet worden gebruikt. Als methoden op basis van GDH PQQ of glucose-dye-oxidoreductase gebruikt worden, kan het gebruik van Extraneal een foutief verhoogde glucosemeting veroorzaken, wat op zijn beurt ertoe kan leiden dat meer insuline dan nodig toegediend wordt. Daardoor kan hypoglykemie optreden, wat kan leiden tot bewustzijnsverlies, coma, neurologische beschadiging en overlijden van de patiënt. Daarnaast kunnen foutief verhoogde bloedglucosemetingen als gevolg van interferentie met maltose echte hypoglykemie maskeren. In dat geval wordt hypoglykemie niet behandeld en kent het gelijksoortige gevolgen. Het wordt aanbevolen de relevante rubriek in de bijsluiting van de glucosetestkit te raadplegen om na te gaan of er geen interferentie beschreven wordt tijdens een dialysetherapie met icodextrine of tijdens gebruik van maltose of tot maltose gemetaboliseerde geneesmiddelen.

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

In het algemeen is er ook een daling van de amylasegehalten in serum waargenomen bij PD-patiënten met een langetermijnbehandeling. Er zijn geen meldingen dat deze daling gepaard gaat met bijwerkingen. Het is echter niet bekend of een abnormaal amylasegehalte een stijging van het amylasegehalte in serum kan maskeren, 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 fosfatase in serum. In een aantal afzonderlijke gevallen ging een stijging van het gehalte aan alkalische fosfatase 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) werden opgemerkt bij gebruik van Extraneal (zie rubriek 4.8.2.). Als er zich peritoneale reacties voordoen, moet de patiënt de zak met icodextrinedialysaat en het chargennummer (lot) bewaren en het medisch team contacteren om het dialysaat te analyseren.

De uitgelopen vloeistof moet worden gecontroleerd op de aanwezigheid van fibrine of troebelheid, wat kan wijzen op infectie of aseptische peritonitis. Aan de patiënten moet gevraagd worden hun arts te informeren bij peritoneale reacties en de relevante 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 de aanwezigheid van troebel dialysaat uitgesloten zijn, moet het gebruik van Extraneal worden stopgezet. Het resultaat van deze actie moet worden geëvalueerd. Als het PD-dialysaat helder wordt nadat het gebruik van Extraneal stopgezet is, mag Extraneal uitsluitend onder zorgvuldig toezicht opnieuw worden gebruikt. Als de aanwezigheid van troebel dialysaat opnieuw wordt waargenomen nadat Extraneal gebruikt wordt, mag Extraneal niet meer worden voorgeschreven voor deze patiënt. Een alternatieve peritonealedialysetherapie wordt aangevangen en de patiënt moet van nabij gevolgd worden.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Methoden voor glucosemeting op basis van glucosedehydrogenasepyrroloquinolinequinone (GDH PQQ) of glucose-dye-oxidoreductase mogen niet worden toegepast tijdens gebruik van Extraneal (zie rubriek 4.4.).

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 dit duidelijk noodzakelijk is.

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

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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. Bijwerkingen in deze rubriek staan gerangschikt volgens de aanbevolen frequentie : zeer vaak ($\geq 10\%$), vaak ($\geq 1\% - < 10\%$), soms ($\geq 0,1\% - < 1\%$), zeer zelden ($< 0,01\%$).

Standaard MedDRA-systeemorgaanklasse	Bijwerking (voorkeursterm/hogere term)	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	dehydratie	vaak
	hypochloremie	vaak
	hyponatriëmie	vaak
	hypovolemie	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
	hoofdpijn	vaak
Bloedvataandoeningen	hypertensie	vaak
	hypotensie	vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	buikpijn	vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus	vaak
	rash	vaak
	exfoliatie	vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zwakte	vaak
	oedeem	vaak
Onderzoeken	toename van alanineaminotransferase	soms
	toename van aspartaataminotransferase	soms
	toegenomen gehalte aan alkalisch fosfaat in bloed	vaak
	afgenomen amylasegehalte in bloed	vaak

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

Huidreacties geassocieerd met Extraneal zoals rash en pruritus, zijn in het algemeen lichte of matige bijwerkingen. Af en toe zijn deze gevallen van rash geassocieerd 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 van het gehalte aan alkalische fosfatase in 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, een 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, nausea en braken, duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, schouderpijn, pruritus en abnormale resultaten van laboratoriumtests.

Bijwerkingen die in het algemeen 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 overdosering. Een continue toediening van meer dan één zak Extraneal per 24 uur zou echter de gehalten aan koolhydraatmetabolieten en maltose in plasma verhogen. De effecten van een dergelijke stijging zijn niet bekend, maar er kan een stijging van de plasmaosmolaliteit optreden. De behandeling kan bestaan uit 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 osmotisch agens wanneer het intraperitoneaal toegediend wordt bij continue ambulante peritoneale dialyse. Een oplossing van 7,5 % is vrijwel iso-osmolair ten opzichte van serum, maar zorgt voor een onafgebroken ultrafiltratie over een periode van maximaal 12 uur bij CAPD. Er is een verminderde calorische belasting in vergelijking met hyperosmolaire glucoseoplossingen.

Het geproduceerde volume ultraftraat is vergelijkbaar met het volume wanneer glucose 3,86 % gebruikt wordt bij CAPD. Glucose- en insulinegehalten in 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-behandeling.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij dagelijks gebruik voor de nachtwisseling bereiken de gehalten aan koolhydraatpolymeren in bloed een steady state na ongeveer 7 tot 10 dagen. Het polymeer wordt door amylase gehydrolyseerd tot kleinere fragmenten die worden geklaard door peritoneale dialyse. Voor oligomeren van glucose groter dan 9 glucosemoleculen (G9) zijn in plasma steady stategehalten van 1,8 mg/ml gemeten en is er een stijging van het maltosegehalte in serum (G2) waargenomen tot 1,1 mg/ml, maar zonder belangrijke wijzigingen in serumosmolaliteit. 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 plasma zijn niet bekend, maar er is geen reden om aan te nemen dat deze schadelijk zijn.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Studies naar acute toxiciteit bij intraveneuze en intraperitoneale toediening bij muizen en ratten hebben geen effecten aangetoond bij doses tot 2000 mg/kg.

Subchronische toxiciteit

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

Mutagene en tumorogene toxiciteit

In-vitro- en in-vivostudies naar mutageniteit leverden negatieve resultaten op. Studies naar carcinogeniteit kunnen niet worden uitgevoerd met het product, 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 mutageniteit.

Reproductietoxiciteit

Een studie naar reproductietoxiciteit 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 injectie;
- natriumhydroxide, of
- zoutzuur q.s. tot de vereiste zuurgraad bereikt is.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

Alvorens te mengen, moet de verenigbaarheid van de geneesmiddelen worden gecontroleerd. Bovendien moet worden rekening gehouden met de pH en de zouten in de oplossing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Na verwijdering uit de beschermverpakking moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Uitsluitend toedienen indien de oplossing helder is en de zak onbeschadigd.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Flexibele pvc-zak met een inhoud van 1,5 l, 2,0 l of 2,5 l.

De Lineoconnector waarmee de Y-transferlijn van de dubbele zak (TwinBag) kan uitgerust zijn, bevat 10,5 % jodiumpovidonzalf.

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 kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht worden.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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 beschermverpakking worden opgewarmd tot 37°C.

Om de zak op te warmen, moet droge warmte worden gebruikt, en bij voorkeur 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.

Het product moet onmiddellijk worden gebruikt na toevoeging van geneesmiddelen.

Niet-gebruikte oplossing vernietigen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland

8. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 21300.

9. **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning : 17 oktober 1997.

Datum van laatste hernieuwing : 6 januari 2007.

10. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Juli 2007.