

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXTRANEAL peritonealdialysevæske 75 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En steril peritonealdialysevæske inneholdende ikodekstrin 75 mg/ml (7,5% w/v) i en elektrolyttoppløsning.

Ikodekstrin	75 g/l
Natriumklorid	5,4 g/l
Natriumlaktat	4,5 g/l
Kalsiumklorid	0,257 g/l
Magnesiumklorid	0,051 g/l

Teoretisk osmolaritet	284 mosm/l
Teoretisk osmolalitet	301 mosm/kg

Elektrolyttinnhold per. 1000 ml oppløsning:

Natrium	133 mmol
Kalsium	1,75 mmol
Magnesium	0,25 mmol
Klorid	96 mmol
Laktat	40 mmol

pH = 5 til 6

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Peritonealdialysevæske
Extraneal er en steril, klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialysebehandling (CAPD) eller automatisk peritonealdialyse (APD) ved kronisk nyresvikt, som erstatning for ett skifte glukoseoppløsning daglig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Extraneal anbefales for bruk i løpet av den lengste dialyseperioden, f.eks. ved CAPD vanligvis om natten og ved APD i løpet av den lengste dialyseperioden om dagen.

Voksne: For intraperitoneal administrasjon under en behandlingsomgang daglig som et ledd i CAPD- eller APD-terapi.

Eldre pasienter: Samme dose som til voksne

Barn: Anbefales ikke til barn (under 18 år)

Volumet som bør gis, infunderes i løpet av en periode på 10-20 minutter, med en hastighet som pasienten føler er behagelig. For voksne pasienter med normal kroppsstørrelse bør infundert volum ikke overstige 2 liter. For større pasienter kan et volum på 2,5 liter brukes. Dersom dette gir en trykkfølelse i buken, bør dosen reduseres til 1,5 liter. Den anbefalte dialysetiden er 6-12 timer ved CAPD-behandling og 14-16 timer ved APD-behandling.

Oppløsningen tappes ut ved hjelp av tyngdekraften med en hastighet som pasienten finner komfortabel. Den avtappede væsken bør observeres med hensyn til forekomst av fibrin eller uklarerhet ettersom dette kan være tegn på infeksjon eller aseptisk peritonitt (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Extraneal skal ikke brukes til pasienter med kjent allergi mot stivelsesbaserte polymerer eller til pasienter med maltose- eller isomaltoseintoleranse eller til pasienter med glykogen lagrings sykdom.

Extraneal er også kontraindisert for pasienter som er operert i bukregionen inntil en måned forut for behandlingen, for pasienter med fistler, tumorer, åpne sår, brokk eller andre tilstander som påvirker integriteten i bukveggen, bukhinnen eller bukhulen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Preparatet anbefales ikke under graviditet og amming (se avsnitt 4.6), til barn eller til pasienter med akutt nyresvikt.

Som for alle peritonealdialysevæsker, bør ikodekstrin anvendes med forsiktighet, etter nøye utredning av potensielle ulemper og fordeler hos pasienter med tilstander som forhindrer normalt næringsinntak, som har nedsatt pustefunksjon eller som har kaliummangel.

Pasientens tilstand må følges omsorgsfullt for å unngå hyper- eller dehydrering. Forhøyet ultrafiltrasjon, spesielt hos eldre pasienter, kan føre til dehydrering som resulterer i hypotensjon og mulige neurologiske symptomer. En protokoll bør føres over pasientens væskebalanse, og kroppsvekten bør følges nøye.

Blodverdier, hematologiske parametre og plasmaens osmolalitet bør måles ved jevne intervaller.

Under peritonealdialyse er det risiko for tap av egghviteproteiner, aminosyrer, vannløselige vitaminer og legemidler. Substitusjonsterapi kan derfor bli aktuelt.

Pasienter med diabetes mellitus trenger ofte mer insulin for å opprettholde glykemisk kontroll under peritoneal dialyse (PD). Av den grunn kan skifte fra glukosebaserte PD-oppløsninger til Extraneal medføre en forandring i insulin doseringen. Insulin kan gis intraperitonealt. Blodsukkermåling skal gjøres med en glukosespesifikk metode for å unngå interferens med maltose. Metoder basert på enzymet glukosehydrogenase pyrroloquinolinquinon (GDH PQQ) eller glukose-dye-oksidoreduktase skal ikke anvendes. Dersom GDH PQQ eller glukose-dye-oksidoreduktase metoder benyttes, kan bruk av Extraneal forårsake uriktige, høye glukose målinger som kan føre til administrering av for mye insulin. Dette kan forårsake hypoglykemi som kan gi tap av bevissthet, koma, neurologisk skade og død. I tillegg kan en forhøyet falsk blodglukosemåling grunnet maltoseinterferens, kamuflere en sann hypoglykemi, hindre at dette blir behandlet, og dermed gi lignende konsekvenser. Det anbefales at man kontrollerer relevant avsnitt i glukosetest-kittets bruksanvisning for å fastslå at en icodextrinbasert dialyseterapi eller maltose/ legemidler som metaboliseres til maltose ikke anses å forstyrre glukoseanalysen.

En reduksjon av serum natrium nivået er blitt observert hos noen pasienter. Selv om reduksjonen er ansett for å være klinisk non-signifikant, anbefales det at pasientens serum elektrolytt nivåer monitoreres regelmessig.

En reduksjon av serum amylase nivået er også blitt observert som et vanlig funn hos PD pasienter under langtidsbehandling. Reduksjonen er ikke rapportert å være ledsaget av noen bivirkninger. Dog er det ikke kjent om subnormalt amylase nivå kan maskere stigningen i serum amylase, vanligvis sett under akutt pankreatitt.

En økning av serum alkalisk fosfatase på omtrent 20 IE/l er sett i kliniske studier. Det var individuelle tilfeller hvor økt alkalisk fosfatase var assosiert med forhøyede S-ASAT nivåer.

Behandlingen bør innledes under tilsyn av lege.

Peritoneale reaksjoner, inkludert abdominale smerter, blakket dialysat med eller uten bakterier (aseptisk peritonitt) har vært assosiert med Extraneal (se avsnitt 4.8.2). I tilfelle peritoneale reaksjoner, bør pasienten oppbevare posen med drenert ikodekstrindialysat sammen med produksjonsnummeret til den brukte Extraneal-posen, og kontakte sin dialyseavdeling for å få analysert posen med dialysat.

Dialysatet bør inspiseres for nærvær av fibrin eller uklarheter, som kan indikere infeksjon eller aseptisk peritonitt. Pasienter bør bes om å kontakte sin lege dersom dette forekommer og aktuelle mikrobiologiske tester bør tas. Oppstart av antibiotikabehandling bør være en klinisk beslutning basert på hvorvidt det er mistanke om infeksjon eller ikke. Dersom andre mulige årsaker for blakket dialysat utelukkes, bør Extraneal stoppes og resultat av dette vurderes. Dersom Extraneal er stoppet og væsken deretter blir klar, bør ikke Extraneal anvendes igjen med mindre det er under tett oppfølging. Dersom uklart dialysat kommer tilbake etter ny behandling med Extraneal, skal pasienten ikke anvende Extraneal igjen. Alternativ peritonealdialysebehandling bør igangsettes og pasienten bør holdes under tett oppfølging.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Konsentrasjonen av dialyserbare legemidler kan reduseres av dialysen. Dette kan medføre endring av doseringen. Plasmanivå av kalium og kalsium må følges nøye hos pasienter som behandles med hjerteglykosider. Ved unormale verdier skal nødvendige tiltak tas.

Metoder basert på enzymet glukosehydrogenase pyrroloquinolinquinon (GDH PQQ) eller glukose-dye-oksidoreduktase skal ikke anvendes til å måle glukose når pasienten bruker Extraneal (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet og amming

Dyrestudier er ikke tilstrekkelige mht. til å vise effekter på embryonal/føtal utvikling og amming. Det er ikke tilstrekkelige data mht. bruk av Extraneal hos gravide kvinner.

Extraneal anbefales ikke brukt under graviditet eller amming uten at det er strengt nødvendig.

Extraneal bør kun gis peritonealt til kvinner i fertil alder dersom det samtidig benyttes et pålitelig antikonsepsjonsmiddel.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ingen kjent påvirkning.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger som har inntrådt hos pasienter behandlet med Extraneal i kliniske studier er angitt nedenfor. Bivirkningene i dette avsnittet er angitt med følgende anbefalte frekvens konvensjon: Svært vanlige: $\geq 1/10$; vanlige: $\geq 1/100$ og $< 1/10$; mindre vanlige: $\geq 1/1000$ og $< 1/100$; svært sjeldne: $< 1/10.000$

MedRA Standard System Organklasse	Bivirkninger	Frekvens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Dehydrering Hypokloremi Hyponatremi Hypovolemi	Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Vanlig Vanlig
Karsykdommer	Hypertensjon Hypotensjon	Vanlig Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Kløe Utslett Hudavskalling	Vanlig Vanlig Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Astenia Ødem	Vanlig Vanlig
Undersøkelser	Økt alanin aminotransferase Økt aspartat aminotransferase Økt alkalisk fosfatase Redusert serum amylase	Mindre vanlig Mindre vanlig Vanlig Vanlig

Noen bivirkninger, mulig relatert til Extraneal, er indikert nedenfor.

Hudreaksjoner som utslett og kløe, sett i sammenheng med Extraneal, er generelt milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Nå og da har disse utslettene blitt assosiert med avskalling. Dersom dette forekommer, og avhengig av alvorlighetsgrad, skal Extraneal midlertidig seponeres.

Økt ultrafiltrasjon, spesielt hos eldre pasienter, kan føre til dehydrering som resulterer i hypotensjon, svimmelhet og mulige neurologiske symptomer (se pkt. 4.4).

Hypoglykemiske episoder hos diabetikere (se pkt. 4.4).

Økning av serum alkaliske fosfataser (se pkt. 4.4).

Peritoneale reaksjoner, inkludert abdominale smerter, blakket dialysat med eller uten bakterier, aseptisk peritonitt (se pkt. 4.4).

Andre bivirkninger av peritonealdialyse relatert til prosedyren. Følgende bivirkninger er ofte rapportert både spontant og i litteraturen.

De som er relatert til prosedyren inkludert peritonitt (septisk eller aseptisk) med eller uten abdominal smerte, blakket dialysat og noen ganger feber; blødning, kateterblokkade, infeksjon rundt kateteret (tegn på inflammasjon: rødhet og sekret), hypervolemi, hypovolemi, hypertensjon, hypotensjon, dehydrering, ødem, forstoppelse, brokk i bukhulen, ileus, nedsatt appetitt, dyspepsi, kvalme og brekninger, svimmelhet, utmattelse, hodepine, skuldersmerter, kløe og unormale resultat av laboratorietester.

De som generelt er relatert til peritonealdialysevæskene, er mindre hyppige enn de som er relatert til prosedyren. Dette er blakket dialysat/aseptisk peritonitt, elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypokalemi, hypokalsemi og hyperkalsemi), besvimelse, muskelkramper, respiratoriske symptomer assosiert med kortpustethet og svakhet.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen opplysninger om effektene ved overdosering. Dersom mer enn en pose Extraneal pr. døgn administreres fortløpende, øker mengden av karbohydratmetabolitter og

maltose i plasma. Effekten av en slik endring er ukjent, men det kan være risiko for en økning av plasmaens osmolalitet. Tilstanden kan behandles med peritonealdialyse som ikke inneholder ikodekstrin eller med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC-kode B05DA

Ikodekstrin er en stivelsesbasert glukosepolymer som fungerer som osmotisk substans når den tilføres intraperitonealt i forbindelse med kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). En 75 mg/ml oppløsning er omtrent isoosmolær med serum, men fremkaller vedvarende ultrafiltrasjon i opp til 12 timer ved CAPD-behandling. Energibelastningen minsker sammenlignet med effekten av hyperosmolære glukoseoppløsninger. Den mengde ultrafiltrat som dannes, er sammenlignbar med den mengde som dannes når en 38,6 mg/ml glukoseoppløsning brukes til CAPD-behandling. Blodets glukose- og insulin-konsentrasjon påvirkes ikke.

Ultrafiltrering opprettholdes ved peritonitt.

Anbefalt dosering er begrenset til et enkelt skift pr. døgn, som del av et CAPD eller APD regime.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Karbohydratpolymernivåene i blodet oppnår steady state etter 7 - 10 døgn dersom ikodekstrin tilføres daglig for dialyse om natten. Polymerene hydrolyseres av amylase til mindre partikler som utskilles gjennom peritonealdialysen. Konsentrasjonen av glukoseoligomerer i plasma under steady state er blitt målt til 1,8 mg/ml når det gjelder de enheter som har en størrelse som overstiger 9 (G9), og maltoseinnholdet (G2) i serum øker til nivået 1,1 mg/ml, men det er ikke sett noen vesentlige endringer i serumets osmolalitet. Ved langvarig dialyse om dagen er det blitt målt maltosenivåer på 1,4 mg/ml ved APD-behandling, men derimot ingen signifikant endring i serumets osmolalitet. Langtidseffektene som følge av økte plasmanivåer av maltose- og glukosepolymerer er ukjente, men det er ingen grunn til å anta at disse kan ha skadelig påvirkning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Akutte i.v. og i.p. undersøkelser på mus og rotter har ikke vist effekter ved doser opp til 2000 mg/kg.

Subkronisk toksisitet

Hos rotte og hund som fikk 20 % ikodekstrinoppløsning i.p. to ganger daglig i 28 dager, kunne man ikke konstatere noen toksiske effekter hverken på målorgan eller vev. Effekten som ble observert, var i hovedsak påvirkning av væskebalansen.

Mutagent og karsinogent potensiale

In vitro og in vivo studier på mutagenisitet har gitt negative resultater. Karsinogenisitetsstudier er ikke blitt utført, men karsinogene effekter er usannsynlige med hensyn til molekylets kjemiske natur, dets mangel på farmakologiske eller toksiske effekter på målorganet og negative resultater i mutagenisitetsstudier.

Reproduksjonstoksitet

En reproduksjonstoksisk studie hos rotter har ikke vist noen effekt på fertilitet eller på embryoføtal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

Natriumhydroksid eller saltsyre q.s. for justering av pH.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

Legemiddelkompatibilitet må kontrolleres før blanding. I tillegg må oppløsningens pH og salter tas i betraktning.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Produktet bør brukes umiddelbart etter at ytterposen er fjernet

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C. Kun klar oppløsning skal anvendes, og pakningen må være intakt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Myk PVC-pose inneholdende 1,5; 2,0 eller 2,5 liter.

Lineo-koblingen inneholder en salve med 10,5% povidon, jodert.

1,5 l x 6	Enkeltpose system II (skrukobling)
1,5 l x 6	Enkeltpose system III (kragekobling)
1,5 l x 6	Duopose system II (skrukobling)
1,5 l x 6	Duopose system III (kragekobling)
1,5 l x 6	Duopose (lineo-kobling)
2,0 l x 5	Enkeltpose system II (skrukobling)
2,0 l x 5	Enkeltpose system III (kragekobling)
2,0 l x 5	Duopose system II (skrukobling)
2,0 l x 5	Duopose system III (kragekobling)
2,0 l x 5	Duopose (lineo-kobling)
2,5 l x 4	Enkeltpose system II (skrukobling)
2,5 l x 4	Enkeltpose system III (kragekobling)
2,5 l x 4	Duopose system II (skrukobling)
2,5 l x 4	Duopose system III (kragekobling)
2,5 l x 4	Duopose (lineo-kobling)

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal kun brukes dersom oppløsningen er klar og posen er uskadet.

Aseptisk teknikk må benyttes gjennom hele prosedyren.

Dialyseposen kan varmes i sin ytterpose til kroppstemperatur før bruk for å redusere ubehag ved administrasjon.

Dette kan gjøres ved å bruke tørr varme, ideelt sett ved å bruke en spesielt utformet varmeplate som er beregnet til dette formålet.

Posen bør ikke varmes i vann da dette kan føre til kontaminasjon av koblingene.

En rekke antibiotika inkludert vankomycin, cefazolin, ampicillin/flucloxacillin, ceftazidim, gentamycin, amfotericin og insulin har ikke vist tegn på inkompatibilitet med Extraneal.

Preparatet skal brukes umiddelbart etter enhver legemiddeltilsetning.

Kast enhver ubrukt restoppløsning.

Kun til en gangs bruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AS
Gjerdrums vei 11
0486 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENS NUMMER (NUMRE)

97-983

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

Første gang: 05.10.98/05.10.2003

10. OPPDATERINGSDATO

2007-09-21