1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Biphozyl Hämodialyse-/Hämofiltrationslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Biphozyl ist in einem Zwei-Kammer-Beutel verfügbar. Zum Herstellen der endgültigen rekonstituierten Lösung wird die Membran geöffnet und der Inhalt der beiden Kammern vermischt.

Vor der Rekonstitution

Zusammensetzung in der kleinen Beutelkammer:

Magnesiumchlorid-Hexahydrat	3,05 g/l

Zusammensetzung in der großen Beutelkammer:

Natriumchlorid	7,01 g/l
Natriumhydrogencarbonat	2,12 g/l
Kaliumchlorid	0,314 g/l
Dinatriumhydrogenphosphat	0,187 g/l

Nach der Rekonstitution

Zusammensetzung der rekonstituierten Lösung:

Wirkstoffe	mmol/l	mEq/l
Natrium Na^+	140	140
Kalium K^+	4	4
Magnesium Mg^{2+}	0,75	1,5
Chlorid Cl^-	122	122
Hydrogenphosphat HPO_4^{2-}	1	2
Hydrogencarbonat HCO_3^-	22	22

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hämodialyse-/Hämofiltrationslösung
Klare und farblose Lösung

Theoretische Osmolarität: 290 mOsm/l
pH = 7,0 - 8,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Biphozyl wird als Substitutionslösung und Dialyselösung zur Behandlung akuter Nierenschädigungen während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CRRT) angewendet. Biphozyl wird in der postakuten Phase nach Beginn der Nierenersatztherapie angewendet, wenn der pH-Wert und die Kalium- und Phosphatkonzentrationen auf normale Werte zurückgekehrt sind.
Biphozyl wird auch angewendet, wenn andere Puffersubstanzen verfügbar sind, sowie im Zuge einer regionalen Citrat-Antikoagulation. Darüber hinaus wird Biphozyl bei Patienten mit Hyperkalzämie angewendet.

Biphozyl kann auch bei Vergiftungen oder Intoxikationen angewendet werden, wenn die Substanzen dialysierbar oder filtrierbar sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Menge und die Geschwindigkeit, in denen Biphozyl verabreicht wird, hängen von der Konzentration von Phosphat und anderen Elektrolyten im Blut, dem Säure-Basen-Haushalt der Flüssigkeitsbilanz und dem klinischen Gesamtzustand des Patienten ab. Das zu verabreichende Volumen der Substitutionslösung und/oder Dialyselösung hängt außerdem von der gewünschten Intensität (Dosis) der Behandlung ab.
Die Verabreichung (Dosis, Infusionsrate und kumulatives Volumen) von Biphozyl darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in Intensivmedizin und kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) festgelegt werden.

Bei Anwendung als Substitutionslösung in der Hämofiltration und Hämodiafiltration gelten folgende Flussraten:
Erwachsene: 500 - 3000 ml/h

Bei Anwendung als Dialyselösung bei der kontinuierlichen Hämodialyse und der kontinuierlichen Hämodiafiltration gelten folgende Flussraten:
Erwachsene: 500 - 2500 ml/h

Üblicherweise wird bei Erwachsenen bei der CRRT (Dialyselösung und Substitutionslösung) eine kombinierte Gesamtflussrate von 2000 bis 2500 ml/h angewendet. Das entspricht einer täglichen Lösungsmenge von etwa 48 bis 60 l.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern von Neugeborenen bis zu Jugendlichen unter 18 Jahren liegt der Bereich der Flussraten bei Verwendung als Substitutionslösung bei der Hämofiltration und Hämodiafiltration sowie als Dialyselösung bei der kontinuierlichen Hämodialyse und kontinuierlichen Hämodiafiltration bei 1000 bis 4000 ml/h/1,73 m2.
Für Jugendliche (12 18 Jahre) ist die Dosisempfehlung für Erwachsene anzuwenden, wenn die Berechnung der pädiatrischen Dosis die Maximaldosis für Erwachsene übersteigt.

Ältere Patienten
Erwachsene im Alter von > 65 Jahren: Evidenz aus klinischen Studien und die Erfahrung weisen darauf hin, dass die Anwendung bei älteren Menschen nicht mit Unterschieden bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit verbunden ist.

Art der Anwendung
Zur intravenösen Anwendung und zur Anwendung im Zusammenhang mit einer Hämodialyse.

Als Substitutionslösung wird Biphozyl dem extrakorporalen Kreislauf vor (Prädilution) oder nach (Postdilution) dem Hämofilter oder Hämodiafilter zugeführt.

Bei Anwendung als Dialyselösung wird Biphozyl in das Dialysatkompartiment des extrakorporalen Filters getrennt vom Blutfluss durch die semipermeable Membran verabreicht.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Hypokalzämie, es sei denn der Patient enthält Calcium aus anderen Quellen.
Hyperkaliämie.
Hyperphosphatämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Lösung darf nur von einem Arzt oder unter der Anleitung eines Arztes, der speziell für Behandlungen mit Hämofiltration, Hämodiafiltration und kontinuierlicher Hämodialyse im Zuge einer CRRT ausgebildet ist, verwendet werden.

Warnhinweise

Biphozyl darf nicht bei Patienten mit Hyperkaliämie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Kaliumkonzentration im Serum ist vor und während der Hämofiltration und/oder Hämodialyse zu überwachen.
Da Biphozyl Kalium enthält, kann es nach Beginn der Behandlung vorübergehend zu einer Hyperkaliämie kommen. Verringern Sie die Infusionsrate und vergewissern Sie sich, dass die gewünschte Kaliumkonzentration erreicht wird. Sollte die Hyperkaliämie nicht behoben werden können, brechen Sie die Anwendung unverzüglich ab. Wenn es bei Anwendung von Biphozyl als Dialyselösung zu einer Hyperkaliämie kommt, kann die Gabe einer kaliumfreien Dialyselösung notwendig werden, um die Geschwindigkeit des Kaliumentzugs zu erhöhen.
Da Biphozyl Phosphat enthält, kann es nach Beginn der Behandlung vorübergehend zu einer Hyperphosphatämie kommen. Verringern Sie die Infusionsrate und vergewissern Sie sich, dass die gewünschte Phosphatkonzentration erreicht wird. Sollte die Hyperphosphatämie nicht behoben werden können, brechen Sie die Anwendung unverzüglich ab (siehe Abschnitt 4.3).
Der Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Blut muss bei Patienten, die mit Biphozyl behandelt werden, regelmäßig überprüft werden. Biphozyl enthält Hydrogenphosphat, eine schwache Säure, die den Säure-Basen-Haushalt des Patienten beeinflussen kann. Wenn es während der Therapie mit Biphozyl zu einer metabolischen Azidose kommt oder diese sich verschlimmert, muss die Infusionsrate eventuell verringert oder die Anwendung abgebrochen werden.
Da Biphozyl keine Glukose enthält, kann die Anwendung zu Hypoglykämie führen. Die Blutglukosewerte sind bei diabetischen Patienten regelmäßig zu überwachen (unter sorgfältiger Beobachtung von Patienten, die Insulin oder eine andere Glukose senkende Medikation erhalten), aber auch bei Nichtdiabetikern ist z. B. das Risiko einer stillen Hypoglykämie während des Verfahrens zu berücksichtigen. Falls sich eine Hypoglykämie entwickelt, ist die Gabe von glukosehaltigen Lösungen zu erwägen. Weitere Korrekturmaßnahmen könnten zur Erzielung der gewünschten Blutzuckerwerte erforderlich sein
Die Gebrauchsanweisung (siehe Abschnitt 6.6) muss streng befolgt werden.
Die Lösungen in den zwei Kammern müssen vor der Anwendung gemischt werden.
Bei der Verwendung kontaminierter Lösung kann es zur Sepsis oder zu einem Schock kommen.
Verwenden Sie die Lösung ausschließlich mit geeigneten extrakorporalen Geräten für eine Nierenersatztherapie.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Biphozyl ist Calcium-frei und könnte zu einer Hypokalzämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Calciuminfusion ist möglicherweise erforderlich.

Biphozyl kann auf 37 °C erwärmt werden, um das Wohlbefinden des Patienten zu verbessern. Eine Erwärmung der Lösung vor der Anwendung muss vor der Rekonstitution unter Anwendung von ausschließlich trockener Wärme erfolgen Die Lösungen sollten nicht in Wasser oder in einer Mikrowelle erhitzt werden. Biphozyl sollte vor der Verabreichung visuell im Hinblick auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden, sofern die Lösung und die Verpackung dies erlauben. Nur verabreichen, wenn die Lösung klar und der Verschluss unbeschädigt ist.
Der hämodynamische Status, die Flüssigkeitsbilanz, die Elektrolyte sowie das Säure-Basen-Gleichgewicht sollten während des gesamten Verfahrens genau überwacht werden, einschließlich aller Flüssigkeitszufuhren und –abgaben, auch jener, die nicht direkt mit der CRRT im Zusammenhang stehen.
Der Hydrogencarbonatgehalt von Biphozyl liegt an der unteren Grenze des normalen Konzentrationsbereiches im Blut. Biphozyl ist geeignet, wenn eine Gerinnungshemmung mit Citrat angewendet wird, da Citrat zu Hydrogencarbonat metabolisiert wird, oder die CRRT normale pH-Werte wiederherstellen konnte. Die Beurteilung des Pufferbedarfs anhand wiederholter Messungen des Säure-Basen-Haushalts sowie eine Überprüfung der Therapie insgesamt sind verpflichtend. Eine Lösung mit höherem Hydrogencarbonatgehalt kann erforderlich sein.
Im Falle einer Hypervolämie kann die für das CRRT-Gerät verordnete Netto-Ultrafiltrationsrate erhöht und/oder die Verabreichungsrate anderer Lösungen als die Substitutionslösung und/oder des Dialysats reduziert werden.
Im Falle einer Hypovolämie kann die für das CRRT-Gerät verordnete Netto-Ultrafiltrationsrate reduziert und/oder die Verabreichungsrate anderer Lösungen als die Substitutionslösung und/oder des Dialysats erhöht werden (siehe Abschnitt 4.9).
Allgemeine therapiebedingte Vorsichtsmaßnahmen/Gegenanzeigen siehe Abschnitt 4.3.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung kann die Blutkonzentration der filtrierbaren/dialysierbaren Medikamente verringert sein, da diese Substanzen durch den Hämodialysator, Hämofilter oder Hämodiafilter entzogen werden. Gegebenenfalls ist eine entsprechende Dosiskorrektur für die während der Behandlung entzogenen Arzneimittel durchzuführen.

Zusätzliche Phosphatquellen (z. B. Hyperalimentation durch Flüssigkeiten) können die Phosphatkonzentration im Serum beeinflussen und das Risiko einer Hyperphosphatämie erhöhen.

Durch den Zusatz von Natriumbicarbonat (oder Puffer), das in der CRRT-Flüssigkeit oder anderen Flüssigkeiten enthalten ist, kann das Risiko einer metabolischen Alkalose erhöht werden.

Wenn Citrat als Antikoagulans angewendet wird, trägt dieses zur allgemeinen Puffermenge bei und kann zur Senkung des Calciumspiegels im Plasma führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten, da Natrium, Kalium, Magnesium, Chlorid, Hydrogenphosphat und Hydrogencarbonat normale Bestandteile des Körpers sind.

Schwangerschaft und Stillzeit
Es liegen keine dokumentierten klinischen Daten zur Anwendung von Biphozyl während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Biphozyl sollte nur an schwangere und stillende Frauen verabreicht werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Biphozyl hat keine bekannte Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können auf die verwendete Biphozyl-Lösung oder die Dialysebehandlung zurückzuführen sein. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind unter Abschnitt 4.4 aufgeführt.
Die folgenden Nebenwirkungen stammen aus Erfahrungen nach der Markteinführung.
Hydrogencarbonat gepufferte Hämofiltrations- und Hämodialyselösungen werden im Allgemeinen gut vertragen. Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff). Die Häufigkeiten können anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

MedDRA-Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Elektrolytstörungen, z. B. Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie	nicht bekannt
	Gestörtes Flüssigkeitsgleichgewicht, z. B. Hypervolämie*, Hypovolämie*	nicht bekannt
	Ungleichgewichte im Säure-Basen-Haushalt, z. B. metabolische Azidose	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie*	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	nicht bekannt
	Erbrechen*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe*	nicht bekannt

* im Allgemeinen auf Dialysebehandlungen zurückzuführende Nebenwirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Biphozyl kann schwerwiegende klinische Zustände zur Folge haben, z. B. Stauungsinsuffizienz, Entgleisung des Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalts.

- Bei Auftreten einer Hypervolämie oder Hypovolämie müssen die Anweisungen zum Umgang mit Hypervolämie oder Hypovolämie in Abschnitt 4.4 streng befolgt werden.
- Bei Auftreten einer metabolischen Azidose und/oder Hyperphosphatämie im Falle einer Überdosierung, die Verabreichung umgehend beenden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung. Das Risiko kann durch eine engmaschige Überwachung während der Behandlung minimiert werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämofiltrate
ATC-Code: B05ZB

Bei den Bestandteilen von Biphozyl handelt es sich um natürlich und physiologisch vorkommende Elektrolyte. Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Chlorid- und Phosphat-Ionen sind in ähnlichen Konzentrationen wie bei physiologischen Spiegeln im Plasma vorhanden. Die Konzentrationen dieser Elektrolyte sind sowohl bei Anwendung der Lösung als Substitutionslösung als auch bei Anwendung als Dialyselösung die gleichen.

Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen in der Substitutionslösung werden im normalen Bereich der Serumkonzentrationen gehalten. Die Chloridkonzentration in der Formulierung hängt von der relativen Menge der anderen Elektrolyte ab. Hydrogencarbonat, der physiologische Puffer des Körpers, wird als alkalisierender Puffer verwendet.

Aus pharmakodynamischer Sicht ist dieses Arzneimittel nach der Rekonstitution pharmakologisch unwirksam. Die Wirkstoffe sind normale Bestandteile des physiologischen Plasmas und ihre Konzentrationen in den Lösungen dienen nur dazu, das Säure-Basen- und Elektrolytgleichgewicht wiederherzustellen oder zu normalisieren. Toxische Wirkungen aufgrund der Anwendung von Biphozyl sind bei der therapeutischen Dosis nicht zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Chlorid- und Phosphat-Ionen sind in ähnlichen Konzentrationen wie bei physiologischen Spiegeln im Plasma vorhanden. Die Resorption und Verteilung der Bestandteile von Biphozyl werden durch den klinischen Zustand, den metabolischen Status und die Nierenrestfunktion des Patienten bestimmt. Alle Bestandteile sind in physiologischen Konzentrationen enthalten. Zusätzliche pharmakokinetische Studien werden daher in diesem Fall nicht als relevant oder zutreffend erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die enthaltenen Wirkstoffe sind physiologische Bestandteile im menschlichen Plasma. Gemäß den verfügbaren Informationen und der klinischen Erfahrung mit diesen Stoffen zur chronischen Behandlung von Nierenversagen oder auf Intensivstationen sind bei der therapeutischen Dosis keine toxischen Wirkungen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kleine Kammer: Wasser für Injektionszwecke
Verdünnte Salzsäure (zur pH-Einstellung) E 507
Große Kammer: Wasser für Injektionszwecke
Kohlendioxid (zur pH-Einstellung) E 290

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei +22 °C belegt. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen andere Zeiten und Bedingungen für die Lagerung nach Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Die Lösung sollte nach maximal 24 Stunden verwendet werden (einschließlich Behandlungsdauer).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bei dem Behältnis handelt es sich um einen Zwei-Kammer-Beutel aus Mehrschichtfolie, die Polyolefine und Elastomere enthält. Der 5000-ml-Beutel besteht aus einer kleinen Kammer (250 ml) und einer großen Kammer (4750 ml). Die zwei Kammern sind durch eine Membran getrennt. Der Beutel ist mit einem Injektionskonnektor (oder Anstechdorn) aus Polykarbonat (PC) und einem Luer-Konnektor (PC) mit einem Ventil aus Silikonkautschuk zur Verbindung mit einem geeigneten Schlauch ausgestattet. Der Beutel ist in einer transparenten Umhüllung aus Polymer-Film verpackt.
Packungsgröße: 2 x 5000 ml in einem Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kurz vor der Verwendung wird die Trenn-Naht geöffnet und die Lösung in der kleinen Kammer der Lösung in der großen Kammer zugeführt. Die gebrauchsfertige Lösung muss klar und farblos sein.

Bei der Verabreichung ist stets auf aseptische Bedingungen zu achten.
Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn **die Umverpackung, alle Verschlüsse und der Dorn oder die Trenn-Naht unversehrt sind und die Lösung klar ist. Den Beutel fest drücken, um ihn im Hinblick auf Leckagen zu untersuchen.** Wird eine Leckage festgestellt, ist die Lösung sofort zu entsorgen, da die Sterilität nicht mehr gewährleistet werden kann.

Die große Kammer ist mit einem Injektionsanschluss ausgestattet, über den nach der Zubereitung der Lösung bei Bedarf weitere Medikamente verabreicht werden können. Es liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes die Kompatibilität von zugesetzten Arzneimitteln mit Biphozyl durch Kontrolle möglicher Farbveränderungen und/oder möglicher Präzipitationen, unlöslicher Komplexe oder Kristalle zu beurteilen. Bevor ein Stoff oder ein Medikament verabreicht wird, muss geprüft werden, ob dieser/s löslich und bei dem pH-Wert der Biphozyl-Lösung (7,0–8,0 in der gebrauchsfertigen Lösung) stabil ist. Zusätze können inkompatibel sein.
Die Gebrauchsanweisung des zugesetzten Arzneimittels muss berücksichtigt werden.
Mischen Sie die Lösung sorgfältig, wenn Zusätze beigefügt wurden.

Das Zufügen von Zusätzen und die Durchmischung müssen durchgeführt werden bevor der Lösungsbeutel an den extrakorporalen Kreislauf angeschlossen wird.

Entfernen Sie unmittelbar vor der Anwendung die Umverpackung des Beutels.
Die Versiegelung öffnen, indem die kleine Kammer mit beiden Händen zusammengedrückt wird, bis eine Öffnung in der Membran zwischen den beiden Kammern entsteht. Mit beiden Händen die große Kammer zusammendrücken, bis die Membran vollständig geöffnet ist.
Durch vorsichtiges Schütteln die vollständige Durchmischung der Lösung sicherstellen. Die Lösung ist jetzt gebrauchsfertig und sollte unverzüglich verwendet werden.
Der Dialysat- oder Substituat-Schlauch kann beliebig mit einem der beiden Zugangsanschlüsse verbunden werden. Nach der Verbindung sicherstellen, dass die Flüssigkeit ungehindert fließen kann.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.
Die Lösung ist nicht umweltschädlich und darf im Abwasser entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vantive Belgium SRL
Boulevard d'Angleterre 2
1420 Braine-l'Alleud
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

90627.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig