

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1 BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXTRANEAL

Periton diyalizi çözeltisi

2 KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her 1000 ml'lik çözelti:

- Icodekstrin: 75 g
- Sodyum Klorür: 5.3-5.4 g
- Sodyum Laktat: 4.5 g
- Kalsiyum Klorür: 257 mg
- Magnezyum Klorür: 51 mg içerir.

Yardımcı maddeler :

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3 FARMASÖTİK FORM

Periton diyalizi çözeltisi.

Steril, apirojen, berrak çözelti.

Elektrolit Konsantrasyonları:

- Sodyum: 132-133 mmol/litre, 132-133 mEq/litre
- Kalsiyum: 1.75 mmol/litre, 3.5 mEq/litre
- Magnezyum: 0.25 mmol/litre, 0.5 mEq/litre
- Klorür: 96 mmol/litre, 96 mEq/litre
- Laktat: 40 mmol/litre, 40 mEq/litre

pH = 5.0-6.0

Teorik ozmolaritesi: 282-284 mOsm/litre

4 KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EXTRANEAL, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında periton diyalizi tedavisinin bir bileşeni olarak günlük glukoz değişimlerinden birinin yerine günde bir kez önerilmektedir.

EXTRANEAL, ayrıca transport özelliđi periton eřitleme testi (PET) ile ortalamadan yüksek ya da daha yüksek geçirgen olarak belirlenmiř hastalarda, uzun bekleme srelerindeki ultrafiltrasyonla, kreatinin klerensi ve üre azot düzeyleri üzerinde daha olumlu bir etki (% 3.86 glukozlu zeltilere göre) oluřturmada endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama řekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

- Periton diyalizi tedavisinin bir bileşeni olarak günlük glukoz değişimlerinden birinin yerine günde bir kez. Kullanımı, periton diyalizi tedavisinin bir bileşeni olarak günde bir kez uygulanan uzun kalış süreli değişimin yerine günde bir kezle kısıtlıdır.

Uygulama řekli:

- EXTRANEAL yalnızca periton içine uygulama içindir. İntravenöz yoldan uygulanmaz.
- EXTRANEAL hastanın kendini rahatsız hissetmeyeceği bir hızda uygulanmalıdır. Uygulanacak hacim, tedaviyi yürüten hekim tarafından belirlenir.
- Periton diyalizi zelteleri, hastanın rahatsızlık hissini en aza indirmek için dış torbası içinde 37 C'ye kadar ısıtılabilir. Buna rağmen bu işlem yalnızca kuru hava kullanılarak (rneđin ısıtma pedi veya plakası ile) yapılmalıdır. Potansiyel bir hasarın önlenmesi ve hastaların rahatsızlık hissetmemesi için zelteler suyun içinde ya da mikro dalga fırınında ısıtılmamalıdır.
- Periton diyalizi yöntemin başından sonuna kadar aseptik teknik kullanılmalıdır.
- Renk değişikliği ya da bulanıklık olan, partikül içeren, torbasında sızıntı olan ya da solüsyonun dış ortamla teması engelleyen bölümlerinin bütünlüğü bozulmuş zelteler kullanılmamalıdır.
- Drenaj sıvısı peritonit oluştuğuna işaret edebilecek herhangi bir fibrin kalıntısı ya da opasite varlığı açısından gözle incelenmelidir.
- Solüsyonun kullanılmayan bölümü atılmalıdır.
- Tek kullanımlıktır.
- Tedavi bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

– Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Ürün son dönem böbrek yetmezliğinde kullanım içindir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olup olmadığı konusu araştırılmamıştır.

– Pediyatrik popülasyon:

Çocuk hastalarda güvenilirlik ve etkinliği gösterilmemiştir.

– Geriyatrik popülasyon:

Erişkinlerdeki gibidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

EXTRANEAL, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Nişasta bazlı polimerlere ve/veya icodekstrine aşırı duyarlı olduğu bilinenlerde
- Maltoz ya da izomaltoz intoleransı olan hastalarda
- Glikojen depo hastalığı olan hastalarda.
- Önceden mevcut şiddetli laktik asidoz durumlarında.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

- **Maltoz etkileşimini önlemek için kan şekeri ölçümü, glukoz spesifik yöntemlerle yapılmalıdır. Glukoz de-hidrogenaz pirolokinolinkinon (GDH-PQQ) veya glukoz dye-oksidoredüktaz bazlı yöntemler kullanılmamalıdır.**

- Eğer GDH-PQQ veya glukoz-dye-oksidredüktaz bazlı yöntemler kullanılırsa, EXTRANEAL kullanımı yalancı yüksek glukoz ölçümüne neden olabileceğinden ihtiyaç olandan fazla insülin uygulanmasına yol açabilir. Bu durum bilinç kaybı, koma, nörolojik hasar ve ölümle sonuçlanabilen hipoglisemiye yol açabilir.
- Ek olarak, maltoz etkileşimi nedeniyle yalancı olarak yüksek bulunan glukoz düzeyleri gerçek hipoglisemiyi maskeleyebilir ve benzer sonuçlara yol açacak şekilde tedavisiz kalması ile sonuçlanabilir.

- Enkapsülan periton sklerozu (EPS), periton diyalizi tedavisinin nadiren görülen bir komplikasyonudur. EXTRANEAL'in de dahil olduğu periton diyalizi solüsyonu kullanan hastalarda EPS rapor edilmiştir. Bu komplikasyona bağlı sık olmayan ancak ölümcül olabilen sonuçlar rapor edilmiştir.
- Peritonit gelişirse, kullanılacak antibiyotiğin seçimi ve dozaj mümkün olan her durumda izole organizma(ların) tanıma ve duyarlılık test sonuçlarına göre seçilmelidir. Peritonite neden olan organizma(ların) belirlenmesi için yapılacak testlerden önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gerekebilir.
- Şiddetli laktik asidozu olan hastalar, laktat bazlı periton diyaliz çözeltileriyle tedavi edilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3). Laktik asidoz riskini arttırdığı bilinen durumları [örn., akut böbrek yetmezliği, yenidoğanın metabolik bozuklukları, metformin ve nükleosit/nükleotit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ilaçlarla tedavi] olan hastaların laktat bazlı periton diyalizi çözeltileriyle tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında laktik asidoz gelişimi açısından izlenmesi gerekir.
- Bireysel olarak her hastaya reçetelemeden önce, çözeltinin hastada daha önceden mevcut bir hastalığın tedavisi için kullanılan tedavilerle potansiyel etkileşimi olup olmadığına dikkat edilmelidir. Kalp glikozitleriyle tedavi gören hastalarda serum potasyum düzeyleri dikkatle izlenmelidir. Örneğin, dijital ya da benzeri ilaçları kullanan kalp hastalarında potasyum düzeylerinin süratle düşürülmesi aritmilere yol açabilir; hiperkalemi, hipermagnezemi ya da hipokalsemi durumu dijital toksisitesini maskeleyebilir. Bozulmuş elektrolit düzeylerinin diyalizle düzeltilmesi, dijital fazlalığı işaret ve belirtilerini ortaya çıkarabilir. Bu durumun tersine olarak potasyum düzeyleri düşük ya da kalsiyum düzeyleri yüksekse dijitalin suboptimal dozlarında toksisite oluşabilir.

Önlemler:

- Renk değişikliği ya da bulanıklık olan, partikül içeren, torbasında sızıntı olan ya da solüsyonun dış ortamla teması engelleyen bölümlerinin bütünlüğü bozulmuş çözeltiler kullanılmamalıdır.
- Drenaj sıvısı, enfeksiyon varlığını veya aseptik peritoniti gösterebilecek fibrin ve bulanıklık açısından kontrol edilmelidir.
- Çocuk hastalarda güvenilirlik ve etkinliği gösterilmemiştir.

- Periton diyalizi, protein, amino asit, suda çözünen vitaminler ve diğer ilaçların kaybına neden olabileceğinden bunların replasmanı gerekli olabilir.
- Periton diyalizi şu durumlarda dikkatle uygulanmalıdır: 1) iyileşme tamamlanana kadar cerrahi girişimler, konjenital anomaliler ya da travma sonucu periton membranı ve diyafragmanın bütünlüğünün bozulması dahil, abdominal tümör, karın duvarının enfeksiyonu, herniler, fekal fistül veya kolostomi, büyük polikistik böbreklerin olması ya da karın duvarı, karın yüzeyi ya da karın boşluğunun bütünlüğünü bozan bir başka rahatsızlığın bulunması durumunda 2) aralarında son zamanlarda geçirilmiş aortik greft replasmanı ve şiddetli pulmoner hastalığın bulunduğu diğer durumlar.
- Hastalar aşırı ve yetersiz hidrasyon açısından dikkatle izlenmelidir. Hastanın sıvı dengesinin dikkatlice kaydedildiği kayıtlar saklanarak vücut ağırlığı izlenmelidir.
- EXTRANEAL'in periton boşluğuna hacimce aşırı infüzyonu sonucu karında distansiyon ve doluluk hissi ve/veya soluk kesilmesi görülebilir.
- EXTRANEAL'in periton boşluğuna aşırı infüzyonunun tedavisi, periton boşluğundaki EXTRANEAL hacminin drene edilmesiyle gerçekleştirilir.
- Hiperkalemi riskinden kaçınmak amacıyla EXTRANEAL çözeltilerine potasyum konulmamıştır.
 - o Normal serum potasyum düzeylerinin ya da hipokaleminin olduğu durumlarda şiddetli hipokalemiyi önlemek amacıyla, serum ve toplam vücut potasyum düzeylerini dikkatle değerlendirdikten sonra ve yalnızca hekim önerisiyle tedaviye potasyum klorür (4 mEq/litre ye kadar konsantrasyonlarda) eklemek gerekebilir.
- Sıvı dengesi, hematolojik değerler ve magnezyum ve bikarbonat düzeyleri dahil elektrolit konsantrasyonları düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Serum magnezyum düzeyleri düşükse oral magnezyum suplemanları ya da daha yüksek konsantrasyonda magnezyum içeren periton diyalizi çözeltileri kullanılabilir.
- Diyabetli hastalarda kan glukoz düzeyleri düzenli aralıklarla izlenmeli ve EXTRANEAL ile tedaviye başlandıktan sonra insülin ya da hiperglisemi için kullanılan diğer tedavilerin dozajı ayarlanmalıdır. Tedaviye başlandıktan sonra kan glukozu uygun şekilde izlenmeli ve gerektiğinde insülin dozajının ayarlanmalıdır.
 - o EXTRANEAL kullanan hastalarda serum sodyum ve klorür düzeylerinde azalmalar gözlenmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

EXTRANEAL'in diğer tıbbi ürünlerle etkileşimini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Periton diyaliziyle, diyalizle uzaklaştırılabilen bazı ilaçların kan konsantrasyonları azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

- Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

- Çocuk hastalarda güvenilirlik ve etkinliği gösterilmediğinden kullanılmaz. Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Laboratuvar testleriyle etkileşimler:

- Maltoz etkileşimini önlemek için kan şekeri ölçümü, glukoz spesifik yöntemlerle yapılmalıdır. Glukoz de-hidrogenaz pirolokinolinkinon (GDH-PQQ) veya glukoz dye-oksidoredüktaz bazlı yöntemler kullanılmamalıdır.
- EXTRANEAL uygulanan hastalarda serum amilaz etkinliğinde belirgin bir azalma gözlenmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

EXTRANEAL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda EXTRANEAL kullanımı ile ilgili deneyimler yeterli değildir. Hekimler EXTRANEAL reçetelemeden önce her bir hasta için tedavinin potansiyel riskleriyle olası yararını dikkatle gözönünde bulundurmalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon dönemindeki kadınlarda EXTRANEAL kullanımı ile ilgili deneyimler yeterli değildir. Hekimler EXTRANEAL reçetelemeden önce her bir hasta için tedavinin potansiyel riskleriyle olası yararını dikkatle gözönünde bulundurmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

EXTRANEAL'in üreme yeteneğine etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

- Periton diyaliziyle tedavi edilen Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) hastalarında araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler görülebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda EXTRANEAL ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki istenmeyen etkilerin görüldüğü gösterilmiştir.

Not: Görülme sıklığı, izleyen kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir gruptaki sıralamada istenmeyen etkiler en ciddi olandan daha az ciddi olana doğru sıralanmıştır.

Sistem Organ Sınıflaması	İstenmeyen Etkiler	Sıklığı*	Sıklığı (%)
ENFEKSİYON VE ENFESTASYONLAR	İnfluenza	Yaygın olmayan	0.6
	Fronkül	Yaygın olmayan	0.2
	Enfeksiyon	Yaygın olmayan	0.2
KAN VE LENFATİK SİSTEM BOZUKLUKLARI	Anemi	Yaygın olmayan	0.4
	Lökositoz	Yaygın olmayan	0.6
	Eozinofili	Yaygın olmayan	0.2
ENDOKRİN BOZUKLUKLAR	Paratiroid hastalığı	Yaygın	5.6
METABOLİZMA VE NUTRİSYONEL BOZUKLUKLAR	Dehidrasyon	Yaygın	2.0
	Hipovolemi	Yaygın	1.0
	Hipoglisemi	Yaygın olmayan	0.4
	Hiponatremi	Yaygın olmayan	0.4
	Hiperlisemi	Yaygın olmayan	0.2
	Hipervolemi	Yaygın olmayan	0.8
	Anoreksi	Yaygın olmayan	0.8
	Hipokloremi	Yaygın olmayan	0.8
	Hipomagnezemi	Yaygın olmayan	0.4
	Hipoproteinemi	Yaygın olmayan	0.4
PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	Anormal düşünce	Yaygın olmayan	0.2
	Anksiyete	Yaygın olmayan	0.2
	Sinirlilik	Yaygın olmayan	0.2

SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARI	Sersemlik hali	Yaygın	1.8
	Baş ağrısı	Yaygın	1.4
	Hiperkinezi	Yaygın olmayan	0.2
	Parestezi	Yaygın olmayan	0.6
	Aguzi	Yaygın olmayan	0.2
KULAK VE LABİRENTLE İLGİLİ BOZUKLUKLAR	Çınlama	Yaygın	3.6
KALP HASTALIKLARI	Kardiyovasküler bozukluk	Yaygın olmayan	0.2
	Taşikardi	Yaygın olmayan	0.2
VASKÜLER BOZUKLUKLAR	Hipotansiyon	Yaygın	3.2
	Hipertansiyon	Yaygın	2.6
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan	0.2
SOLUNUM SİSTEMİ, TORAKS VE MEDİASTEN HASTALIKLARI	Pulmoner ödem	Yaygın olmayan	0.2
	Dispne	Yaygın olmayan	0.4
	Öksürük	Yaygın olmayan	0.2
	Hıçkırık	Yaygın olmayan	0.2
	Akciğer hastalığı	Yaygın olmayan	0.4
GASTROİNTESTİNAL BOZUKLUKLAR	Karın ağrısı	Yaygın	1.6
	Karında gerginlik	Yaygın	5.6
	Barsak tıkanıklığı	Yaygın olmayan	0.2
	Peritonit	Yaygın olmayan	0.6
	Kanlı peritoneal sıvı	Yaygın olmayan	0.2
	Diyare	Yaygın olmayan	0.6
	Gastrik ülser	Yaygın olmayan	0.2
	Gastrit	Yaygın olmayan	0.2
	Gastrointestinal hastalık	Yaygın olmayan	0.4
	Kusma	Yaygın olmayan	0.2
	Kabızlık	Yaygın olmayan	0.4
	Dispepsi	Yaygın olmayan	0.6
	Bulantı	Yaygın olmayan	0.2
	Ağızda kuruluk	Yaygın olmayan	0.4
	Gaz	Yaygın olmayan	0.2
DERİ VE SUBKUTAN DOKUDA BOZUKLUKLAR	Eksfoliyatif dermatit	Yaygın	1.6
	Döküntü	Yaygın	5.5
	Kaşıntı	Yaygın	1.4
	Ürtiker	Yaygın olmayan	0.2
	Büllöz dermatit	Yaygın olmayan	0.2
	Psoriasis	Yaygın olmayan	0.4
	Makulopapüler döküntü	Yaygın olmayan	0.2
	Deri ülseri	Yaygın olmayan	0.2
	Ekzema	Yaygın olmayan	0.2
	Tırnak hastalığı	Yaygın olmayan	0.6
	Deri hastalığı	Yaygın olmayan	0.2
	Deride kuruma	Yaygın olmayan	0.2
	Deride renk değişikliği	Yaygın olmayan	0.2
KAS-İSKELET SİSTEMİ VE BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI	Kemik ağrısı	Yaygın olmayan	0.1
	Kas spazmı	Yaygın olmayan	0.4
	Miyalji	Yaygın olmayan	0.4
	Boyun ağrısı	Yaygın olmayan	0.4
BÖBREK VE İDRAR	Böbrek ağrısı	Yaygın olmayan	0.2

YOLLARI HASTALIKLARI			
GENEL VE UYGULAMA BÖLGESİ İLE İLGİLİ BOZUKLUKLAR	Periferik ödem	Yaygın	1.4
	Asteni	Yaygın	1.2
	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan	0.4
	Kateterle ilişkili komplikasyon	Yaygın olmayan	0.2
	Yüzde ödem	Yaygın olmayan	0.2
	Ödem	Yaygın olmayan	0.6
	Ağrı	Yaygın olmayan	0.2
ARAŞTIRMA BULGULARI	İdrar miktarında artış	Yaygın	5.6
	Laboratuvar testlerinde anormallik	Yaygın	2.6
	Alanin amino transferaz artışı	Yaygın olmayan	0.4
	Aspartat amino transferaz artışı	Yaygın olmayan	0.4
	Kan alkalin fosfataz artışı	Yaygın olmayan	0.6
	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Yaygın olmayan	0.6
	Kilo azalması	Yaygın olmayan	0.2
	Kilo artışı	Yaygın olmayan	0.6
	Hasar	Yaygın olmayan	0.2
HASAR, ZEHİRLENME VE PROSEDÜRLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR			

Pazarlama Sonrası Bildirilen İstenmeyen Etkiler:

Klinik çalışmalarda EXTRANEAL ile tedavi edilen hastalarda görülen istenmeyen etkilere ek olarak, aşağıdaki istenmeyen etkiler pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilen istenmeyen etkilerdir. Bu etkiler MedDRA Sistem Organ Sınıflama sistemine ve tercih edilen terminolojiye göre sıralanmıştır.

ENFEKSİYON VE ENFESTASYONLAR: Fungal peritonit, Bakteriyel peritonit, Kateter yeri enfeksiyonu; kateterle ilişkili enfeksiyon

KAN VE LENFATİK SİSTEM BOZUKLUKLARI: Trombositopeni, Lökopeni.

İMMÜN SİSTEM BOZUKLUKLARI: Serum hastalığı, Aşırı duyarlılık.

METABOLİZMA VE NUTRİSYONEL BOZUKLUKLAR: Hipoglisemik şok; Sıvı yüklenmesi, Sıvı dengesizliği

SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARI: Hipoglisemik koma, Yanma hissi.

GÖZ HASTALIKLARI: Görmede bulanıklık.

SOLUNUM SİSTEMİ, TORAKS VE MEDİASTEN HASTALIKLARI: Bronkospazm, Stridor.

GASTROİNTESTİNAL BOZUKLUKLAR: Sklerozan enkapsülan peritonit, Aseptik peritonit*, Periton sıvısında bulanıklık, İleus, Ascite, İnguinal herni, Karında rahatsızlık hissi.

KAS-İSKELET SİSTEMİ VE BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI: Artralji, Sırt ağrısı, Kas-iskelet ağrısı.

ÜREME SİSTEMİ VE MEME HASTALIKLARI: Penil ödem, Skrotal ödem.

GENEL VE UYGULAMA BÖLGESİ İLE İLGİLİ BOZUKLUKLAR: Rahatsızlık hissi, Pireksi, Titreme, Halsizlik, İlaç etkisinin azalması, İlacın etkili olmaması, Kateter yeride kızarıklık, Kateter yerinde enflamasyon, İnfüzyonla ilişkili reaksiyon (infüzyon yerinde ve instilasyon yerinde olan ağrı dahil).

* Alt düzeyde terminoloji

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

EXTRANEAL'in uzun süreyle 24 saatte bir torbadan fazla uygulanması karbonhidrat metabolitleriyle maltozun plazma düzeylerinin artmasına neden olur. Böyle bir artışın etkisi bilinmemekle birlikte, plazma ozmolalitesinde bir artış oluşabilir.

EXTRANEAL ile doz aşımı durumunda, periton diyalizine glukoz temelli çözeltilerle devam edilmelidir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Peritoniyal diyaliz çözeltileri / İzotonik çözeltiler

ATC kodu: B05DA

Icodekstrin periton diyalizinde uzun beklemeli değişimlerde intraperitoneal olarak uygulandığında ozmotik ajan olarak etki eden nişasta bazlı bir glukoz polimeridir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Icodekstrin periton zarından sıfır-derece kinetikle uyumlu olarak peritoneal lenfatik yollardan konektif transportla emilir. Periton diyalizi ile tedavi gören hastalarda gerçekleştirilen bir tek doz EXTRANEAL farmakokinetik çalışmasında, 12 saatlik kalış süresi içinde uygulanan

icodekstrinin ortalama %40'ı (60 g) peritoneal çözeltilerden emilmiştir. Icodekstrinin plazma düzeyleri bekleme süresinde yükselmiş ve çözelti drene edildikten sonra düşmüştür. Uzun bekleme süreli değişim sonunda (ortalama $T_{maks} = 13$ saat) icodekstrin ve metabolitlerinin pik plazma düzeyleri (ortalama $C_{pik} 2.2$ g/l) gözlenmiştir. Plazma düzeyleri icodekstrin uygulanmasına son verildikten sonra yaklaşık iki haftada başlangıç düzeylerine dönmüştür.

Dağılım:

Bkz. biyotransformasyon.

Biyotransformasyon:

Icodekstrin alfa amilaz aracılığıyla düşük düzeyde polimerizasyonla (DP) maltoz (DP2), maltotrioz (DP3) ve maltotetraoz (DP4) dahil oligosakkaritlere ve yüksek molekül ağırlıklı oligosakkaritlere metabolize olur. Yapılan bir tek doz çalışmasında DP2, DP3 ve DP4'ün plazma konsantrasyonları, bekleme süresi sonunda pik düzeylere ulaşarak ve daha sonra düşerek toplam icodekstrininkine benzer bir profilde ve progressif olarak yükselme göstermiştir. Maltoz, maltotrioz ve maltotetraozdan büyük oligosakkaritlerin kan düzeylerinde yalnızca hafif düzeyde yükselmeler gözlemlendi. Icodekstrinin periton içi metabolizması 12 saatlik bekleme süresi boyunca diyalizattaki küçük polimerlerin konsantrasyonundaki progressif yükselmenin öngördüğü şekilde oluşabilir. Bu metabolitlerin diyalizattaki düzeyleri kandaki düzeylerinden yüksek olduğundan, diyalizatta bulunma nedenleri kandan difüzyonlarından ziyade intraperitoneal metabolizmalarına bağlı olması muhtemeldir.

Bir hafta içinde icodekstrin metabolitlerinin kararlı plazma düzeylerine ulaşılır ve uzun süreli uygulamada plazma düzeyleri sabit kalır.

Eliminasyon:

Icodekstrinin eliminasyonuna renal atılımın katkısı azdır (emilen miktarın <%1 ila yaklaşık %8'i arasında) ve rezidüel renal fonksiyon düzeyiyle doğrusal orantısaldır. Daha küçük boyutlu icodekstrin metabolitlerinin, özellikle DP2 ve DP3'ün peritoneal boşluğa eliminasyonu da mümkündür (diyaliz yoluyla).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve ırksal özelliklerin icodekstrin ve metabolitlerinin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, Mutajenite, Fertilitede Bozulma

Icodekstrin, *in vitro* bakteriyel hücre revers mutasyon testinde (Ames testi), *in vitro* memeli hücresi kromozomal aberasyon testinde (CHO hücre testi) ve sıçanlarda *in vivo* mikronukleus testinde genotoksik potansiyel göstermemiştir. EXTRANEAL ya da icodekstrinin karsinojen potansiyelini araştırmak amacıyla uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Icodekstrin, yaygın bir gıda suplemanı olan maltodekstrinden türetilmektedir.

İlacın sıçan ve farelere sırasıyla dört ve iki hafta süreyle uygulandığı bir fertilité çalışmasında, gebelik öncesi ve gebeliğin 17 gününe kadar günlük 1.5 g/kg'a kadar olan dozlarla (mg/m² bazında insanlarda maruz kalınan dozun 1/3'ü) yüksek dozlama yapılan grupta kontrole kıyasla parental erkeklerde hafifçe düşük epididimal ağırlıklar belirlenmiştir. Başka bir üreme organı etkilenmediğinden ve tüm erkeklerde kanıtlanmış fertilité olduğundan bu bulgunun toksikolojik önemi bilinmemektedir. Çalışma icodekstrinle tedavinin çiftleşme performansı, fertilité, doğum yanıtı, embryo-fetal sürvi ya da fötal büyüme ve gelişme üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Enjeksiyonluk su
- Hidroklorik asit (pH ayarı için)
- Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

- Eczacıya danışılmalıdır. Hekim tarafından ilaç eklemesi gerekli bulunulmuşsa, işlem aseptik teknikle yapılmalıdır.
- Ek ilaçlar hakkında tam bilgi almak amacıyla eklenen ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır.
- EXTRANEAL ile bazı ilaçlar geçimsiz olabilir.
 - Potasyum eklenmesi

Diyaliz işleminin, hiperkalemiyi düzeltmek amacıyla yapılabilmesi nedeniyle EXTRANEAL çözeltilerine potasyum eklenmemiştir. Normal serum potasyum düzeylerinin ya da hipokaleminin olduğu durumlarda şiddetli hipokalemiyi önlemek amacıyla, tedaviye potasyum klorür (4 mEq/litre ye kadar konsantrasyonlarda) eklemek

gerekebilir. Potasyum klorür eklenmesi kararı serum potasyum düzeylerinin dikkatle değerlendirilmesinden sonra hekim tarafından verilmelidir.

- İnsülin eklenmesi

EXTRANEAL'e insülin eklenmesi son dönem böbrek yetmezliği için sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi gören 6 insülin bağımlı diyabetik hastada değerlendirilmiştir. İnsülinin periton boşluğundan absorpsiyonu ya da kan glukoz konsantrasyonunu kontrol yeteneği üzerinde EXTRANEAL'in bir etkisi gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Diyabetik hastalara EXTRANEAL başlarken kan glukoz düzeylerinin uygun bir şekilde izlenmesi ve gerekirse insülin dozajının ayarlanması gerekir (Bkz. Bölüm 4.4).

- Heparin eklenmesi

Heparinle etkileşimi araştıran herhangi bir insan çalışması yapılmamıştır. Yapılan *in vitro* çalışmalar, EXTRANEAL ile heparinin geçimsizliğine ilişkin bir kanıt sunmamaktadır.

- Antibiyotik eklenmesi

Antibiyotiklerle etkileşimi araştıran usulüne uygun herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. EXTRANEAL ile bazı antibiyotiklerin geçimliliğini araştıran *in vitro* çalışmalarda bu antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonlarında (MIC) bir değişiklik görülmemiştir: vankomisin, sefazolin, ampisilin, ampisilin/fluoksasilin, seftazidim, gentamisin ve amfoterisin. Ancak kimyasal geçimsizlikleri nedeniyle aminoglikozitlerle penisilinler karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altı oda sıcaklığında saklanmalıdır. Berrak olmayan ve ambalajı bozulmuş çözeltiler kullanılmamalıdır. Dış ambalajından çıkarıldıktan sonra ürün hemen kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2000 ml ve 2500 ml'lik PVC torbalarda ambalajlandıktan sonra dış torbalara koyulur.

2000 ml, 2500 ml Çiftli torba (boşaltma torbalı) + Mini kapaklı

2000 ml Tekli Torba (boşaltma torbasız)

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ürün tek kullanımlıktır; kullanımdan sonra torbada kalan çözelti atılmalıdır. Arta kalan maddelerin imhası için özel bir yöntem önerilmemektedir.

Uygulamayla ilgili diğer özel önlemler:

Yöntemin başından sonuna kadar aseptik teknik kullanılmalıdır. Uygulamadaki rahatsızlığı gidermek için uygulamadan hemen önce dış torbası içindeyken çözelti 37 °C'ye kadar ısıtılabilir.

Isıtma işlemi kuru hava kullanılarak yapılmalıdır, ideal olanı bunun için yapılmış olan ısıtıcıları kullanmaktır. Konektörlerin kontaminasyonunu önlemek için suyun içinde ısıtılmamalıdır.

Ürün herhangi bir ilaç ilavesinden sonra hemen kullanılmalıdır.

Mini Kapak uygulamasıyla ilgili özel önlemler

- EXTRANEAL'in çiftli torbalarının ambalajında bulunan ve povidon-iyot içeren bu kapaklar çözelti transfer setinin açıldığında dış bağlantı ucunu korumak için kullanılmaktadır.
- Oda sıcaklığında saklanması önerilir (25°C). Aşırı sıcaktan korunmalıdır. Ambalaj delinmiş, bozulmuş veya zarar görmüşse veya süngeri kurumuşsa kullanılmamalıdır. Sünger kısmına parmakla dokunulmamalıdır.
- Peritoneal diyalizat dolm hacmi düşük olan hastalarda, genellikle de bebekler ve çocuklarda tiroit fonksiyonun takibi önerilmektedir. İyota maruz kalmayı en aza indirmek için klinik olarak mümkün olduğu sürece periton boşluğundaki diyalizatın, bir sonraki dolm aşaması başlamadan önce drenaj kabına boşaltılması önerilir.
- Bu ürün tek kullanımlık olarak tasarlanmıştır ve her değişim sonrası yenisiyle değiştirilmelidir.
- Transfer set ile birlikte verilen setin hazırlanması ve torba ile bağlanmasıyla ilgili talimatlara uyulmalıdır.
- Aseptik teknik kullanılmalıdır.

Hastalara Mini Kapak kullanırken aşağıdaki şekilde davranmaları öğütlenmelidir:

- 1) Maske takılmalı, eller tam ve dikkatlice yıkanmalıdır.
- 2) Mini Kapak ambalajı düz bir yüzey üzerine konularak yukarıdan aşağıya doğru kapak görülene kadar ambalajı açılmalıdır.
- 3) Mini Kapak ambalajından çıkarılmalı ve hafifçe kavranarak transfer setin açıldığında ucuna sıkılığından emin olana kadar, saat yönünde elle sıkarak takılmalıdır (Mini Kapak'ı sıkarken aşırı zorlamaktan kaçınılmalıdır).
- 4) Değişim zamanı, Mini Kapak, saat yönünün tersine çevirilerek transfer setten ayrılır.

7 RUHSAT SAHİBİ

Adı : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adresi : Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL
Tel : (0212) 329 62 00
Faks : (0212) 289 92 75

8 RUHSAT NUMARASI

202/90

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

11.08.2003

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ