

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benelyte infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml Benelyte infusjonsvæske, oppløsning inneholder:

Natriumklorid	6,429 mg
Kaliumklorid	0,298 mg
Kalsiumkloriddihydrat	0,147 mg
Magnesiumkloridheksahydrat	0,203 mg
Natriumacetattri-hydrat	4,082 mg
Glukosemonohydrat	11,0 mg
(tilsvarende glukose)	10,0 mg)

tilsvarende:

Na ⁺	140 mmol/liter
K ⁺	4 mmol/liter
Ca ²⁺	1 mmol/liter
Mg ²⁺	1 mmol/liter
Cl ⁻	118 mmol/liter
Acetationer	30 mmol/liter
Glukose	55,5 mmol/liter

Totalinnhold av kation/anion er 148 mval/liter for hver av disse, glukose 10 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til svakt gul vandig oppløsning.

pH: 5,3–5,7

Teoretisk osmolaritet: 351 mOsmol/liter

Surhetsgrad ved titrering: til pH 7,4 ≤ 5 mmol/liter

Energiinnhold: 168 kJ/liter (40 kcal/liter)

Karbohydratinnhold: 10 g/liter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Benelyte er indisert til pediatriske pasienter slik som nyfødte (0 til ≤ 28 dager), spedbarn (28 dager til ≤ 2 år), barn (2 til ≤ 12 år) og ungdom (12 til ≤ 14 år) for:

- perioperativ substitusjonsbehandling av isotone plasmavæsker og elektrolytter, dekker delvis behovet for karbohydrater
- kortvarig substitusjonsbehandling av intravaskulært volum
- behandling av isoton dehydrering
- til bruk som bæreropløsning for compatible elektrolyttkonsentrater og legemidler

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pediatrisk populasjon

Dosering ved perioperativ intravenøs infusjonsbehandling avhenger av behovet for væske, elektrolytter og glukose:

I løpet av den første timen gis, f.eks. 10 - 20 ml/kg/time, og deretter reguleres infusjonshastigheten i henhold til basale behov og behov for korrigering, dette bestemmes ved overvåking av relevante kardiovaskulære og laboratorieparametre.

For væskebehov gjelder følgende referanseverdier:

Nyfødte (0 til $\leq$ 28 dager), spedbarn (28 dager til $\leq$ 1 år):

100 - 140 ml/kg kroppsvekt/døgn

Spedbarn 1 til $\leq$ 2 år:

80 - 120 ml/kg kroppsvekt/døgn

Barn 2 til $\leq$ 5 år:

80 - 100 ml/kg kroppsvekt/døgn

Barn 5 til $\leq$ 10 år:

60 - 80 ml/kg kroppsvekt/døgn

Barn 10 til $\leq$ 12 år og ungdom 12 til $\leq$ 14 år:

50 - 70 ml/kg kroppsvekt/døgn

Til kortvarig substitusjonsbehandling av intravaskulært volum bør dosen bestemmes individuelt i henhold til væskebehovet.

Til behandling av isoton dehydrering hos pediatriske pasienter bør infusjonshastighet og daglig dose bestemmes individuelt i henhold til type og grad av ubalanse i elektrolytter og væske som ses ved overvåking av relevante kardiovaskulære og laboratorieparametre.

Dersom Benelyte brukes i kombinasjon med andre infusjonsoppløsninger bør gjeldende retningslinjer for det totale væskeinntaket for den relevante aldersgruppen vurderes ved beregning av dosen.

Individuelt behov for væske, elektrolytter og karbohydrater bør beregnes og erstattes i overensstemmelse med dette, spesielt hos nyfødte født før termin og hos underernærte nyfødte, men også i alle andre spesielle terapeutiske situasjoner. Nøye balanse er viktigere desto tidligere barnet er født, jo yngre og mer underernært pasienten er.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Varighet av behandlingen

Varighet av behandlingen avhenger av pasientens behov for væske og elektrolytter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hyperhydrering
- Som for andre kalsiumholdige infusjonsløsninger, er behandling med ceftriakson og Benelyte kontraindisert hos premature nyfødte spedbarn og spedbarn (≤ 28 dager gamle), selv om det brukes separate infusjonsslanger (risiko for dødelig utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt i blodet til den nyfødte).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåking av status for elektrolytter og væske, samt syre-basebalansen er viktig.

Spesielt nøye nytte-risikovurdering er nødvendig når dette legemidlet brukes hos pasienter som har eksisterende hyperglykemi og metabolsk alkalose, fordi bruk av dette legemidlet kan forverre slike tilstander. Dersom det er mulig, er det i slike tilfeller best å bruke lignende elektrolyttoppløsninger til infusjon uten glukose og/eller acetat. I tillegg er det for denne pasientgruppen spesielt viktig å overvåke blodglukosenivået og syre-basebalansen, så vel som elektrolyttbalansen, for å oppdage eventuell risiko på et tidlig stadium.

Ved bruk av acetat som dette legemidlet inneholder, skal det utvises forsiktighet spesielt hos nyfødte og spedbarn, fordi risikoen for å utvikle melkesyreacidose ikke kan utelukkes ved svært sjeldne forstyrrelser i acetatmetabolismen. Disse svært sjeldne forstyrrelsene i acetatmetabolisme kan oppstå for første gang ved administrering av dette legemidlet.

Benelyte skal kun brukes etter en nøye nytte-risikovurdering hos pediatriiske pasienter med medfødte forstyrrelser i melkesyreomsetningen.

Kontroll av blodglukosenivået skal utføres postoperativt, posttraumatisk og ved andre forstyrrelser i glukosetoleranse (hyperglykemi).

Forsiktighet skal utvises ved hypernatremi, hyperkalemi og hyperkloremi.

Dersom det anses nødvendig å gi Benelyte til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, skal administrasjonen gjøres med spesiell forsiktighet. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan administrering av Benelyte føre til retensjon av natrium og/eller kalium eller magnesium.

Tilfeller av fatale reaksjoner med utfellinger av ceftriaksonkalsium i lunger og nyrer hos premature og nyfødte spedbarn født til termin med alder under 1 måned er beskrevet. Hos pasienter i alle aldre må ceftriakson ikke blandes eller administreres samtidig med kalsiumholdige i.v. oppløsninger, selv via forskjellige infusjonsslanger eller på forskjellige infusjonssteder. Hos pasienter eldre enn 28 dager kan derimot ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger administreres sekvensielt etter hverandre dersom infusjonene gis på forskjellige steder, eller på samme sted dersom infusjonssettet blir skiftet ut eller grundig skylt mellom infusjonene med fysiologisk saltvann for å unngå utfelling. Sekvensielle infusjoner av ceftriakson og kalsiumholdige produkter må unngås ved hypovolemi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med ceftriakson og Benelyte er kontraindisert hos premature nyfødte spedbarn og spedbarn (≤ 28 dager gamle), selv om separate infusjonsslanger brukes (risiko for dødelig utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt i blodet til den nyfødte) (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Benelyte er indisert kun til bruk hos pediatrik populasjon (0 dager til ≤ 14 år).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Som med alle legemidler til intravenøs bruk kan ikke lokale reaksjoner på injeksjonsstedet som er forbundet med administrasjonsmåten utelukkes. Hyppigheten av slike reaksjoner er ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer feberreaksjon, infeksjoner på injeksjonsstedet, venetrombose, flebitt og ekstravasasjon som følge av injeksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan gi hyperhydrering og hyperglykemi.

Behandling:

Infusjonen avbrytes, renal utskillelse bør økes og insulin administreres ved behov.

Ved indisert bruk og basert på sammensetningen av legemidlet forventes ingen forstyrrelser i osmolaritet, elektrolytt- eller syre-basebalansen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oppløsninger med effekt på elektrolyttbalansen, elektrolytter og karbohydrater, ATC-kode: B05BB02

Farmakodynamiske effekter

Benelyte er en elektrolyttoppløsning til pediatriske pasienter. Den viktige sammensetningen av kationer er justert med hensyn til den respektive plasmakonsentrasjonen og brukes til korrigering av væske- og elektrolyttforstyrrelser. Oppløsningens sammensetning er tilpasset typiske metabolske endringer som oppstår hos barn under kirurgi og anestesi. Tilførselen av elektrolytter gjenoppretter og opprettholder normale osmotiske forhold i ekstra- og intracellulære rom. I tillegg inneholder oppløsningen også 10 mg/ml karbohydrater som glukose.

Acetat oksideres og har en alkalisk effekt. Administrering av Benelyte fører innledningsvis til en etterfylning av det interstitielle rom som utgjør ca. to tredeler av det ekstracellulære rom. Cirka én tredjedel av volumet som tilføres blir igjen kun i det intracellulære rom. Oppløsningen har derfor kun en kortvarig hemodynamisk effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Ved infusjon distribueres glukose først intravaskulært og deretter tas det opp i det intracellulære rom.

Biotransformasjon

Glukose, som er et naturlig substrat for cellene i en organisme, metaboliseres ubikvitært. Under fysiologiske forhold er det det viktigste energigivende karbohydratet med en kaloriverdi på ca. 17 kJ/gram eller 4 kcal/gram. Sentralnervesystemets vev, røde blodceller og nyremarg er blant de vevene som regelmessig forbruker glukose. Den normale konsentrasjonen av blodglukosenivået ved faste er 50 - 95 mg/100 ml eller 2,8 – 5,3 mmol/liter.

Glukose danner glykogen som er kroppens karbohydratreserve og gjennomgår glykolyse til pyruvat eller laktat som brukes til energiproduksjon i cellene. Glukose er også med på å opprettholde blodglukosenivået og til biosyntesen av viktige komponenter i organismen. Det er hovedsakelig insulin, glukokortikoider og katekolaminer som er involvert i hormonell regulering av blodglukosenivået.

Ved glykolyse metaboliseres glukose til pyruvat eller laktat. Laktat kan delvis reintroduseres i glukosemetabolismen (CORI-syklus). Under aerobe forhold oksideres pyruvat fullstendig til karbondioksid og vann. Sluttproduktene fra denne fullstendige oksidasjonen av glukose elimineres via lungene (karbondioksid) og nyrene (vann).

En normal elektrolytt og syre-basestatus må foreligge for optimal omsetning av tilført glukose. Særlig kan acidose være et tegn på redusert oksidativ metabolisme.

Det er en sterk sammenheng mellom metabolisme av elektrolytter og karbohydrater, som særlig påvirker kalium. Omsetning av glukose er forbundet med økt behov for kalium. Hvis det ikke tas hensyn til dette, kan betydelige forstyrrelser oppstå i kaliummetabolismen, som kan føre til blant annet omfattende hjertearytmi.

Under patologiske metabolske forhold kan nedsatt omsetning av glukose (glukoseintoleranse) oppstå. Dette inkluderer hovedsakelig diabetes mellitus, samt hormonelt industert nedsatt glukosetoleranse som resultat av metabolsk stress (f.eks. under og etter kirurgi, alvorlig sykdom, skader), som kan gi hyperglykemi, selv uten ytre tilførsel av substrat. Hyperglykemi - avhengig av alvorlighetsgrad, kan føre til osmotisk væsketap via nyrene som gir hypertont dehydrering, hyperosmolare forstyrrelser, og til og med hyperosmolar koma.

For stor tilførsel av glukose, spesielt ved behandling av postaggresjonsyndrom, kan øke forstyrrelsen av glukoseomsetningen betydelig og bidra til økt omdannelse av glukose til fett som resultat av nedsatt oksidativ omsetning av glukose. Dette kan igjen være forbundet med en økt karbondioksidbyrde i organismen (problemer med å fjerne karbondioksid via utånding) og fettinfiltrasjon i vevet, spesielt i leveren. Pasienter med intrakranielle skader og hjerneødem har en spesiell risiko for å få forstyrrelser i glukosehomeostasen. Hos disse pasientene, kan til og med små forstyrrelser i glukosekonsentrasjonen og tilhørende økning i plasma (serum)osmolalitet, bidra til betydelig økt cerebral skade.

Under infusjon av acetat distribueres det først intravaskulært og tas deretter opp i det interstitielle rom. Under fysiologiske forhold konverteres acetat til bikarbonat og karbondioksid. Plasma bikarbonat og acetatkonsentrasjonene reguleres av nyrene, og karbondioksidkonsentrasjonen i plasma via lungene.

Eliminasjon

Hos friske frivillige er det praktisk talt ingen eliminasjon av glukose. I patologiske metabolske tilstander (f.eks. diabetes mellitus, postaggresjon symptom) forbundet med hyperglykemi (blodglukosekonsentrasjoner over 120 mg/100 ml eller 6,7 mmol/liter), elimineres glukose også via nyrene (glukosuri), når maksimal tubulær transportkapasitet (180 mg/100 ml eller 10 mmol/liter) overstiges.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker utover det som allerede er angitt i øvrige punkter i preparatomtalen. Elektrolytter og glukose som Benelyte består av, er fysiologiske komponenter i plasma hos dyr og mennesker. Det er lite sannsynlig at det vil oppstå toksiske effekter ved terapeutiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre 37 % (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Uforlikelighet med legemiddel som skal tilsettes Benelyte må vurderes før tilsetning.

Generelt skal følgende legemidler (legemiddelgrupper) ikke blandes med Benelyte:

- legemidler som kan danne lite løselige utfellinger med oppløsningens komponenter (oppløsningen inneholder Ca^{2+} -ioner. Utfelling kan skje ved tilsetning av uorganisk fosfat, hydrogenkarbonat / karbonat eller oksalat),
- legemidler som ikke er stabile i et surt pH-område eller ikke utviser optimal effekt eller nedbrytes,
- Benelyte må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsninger for parenteral ernæring hvor forlikelighet ikke er testet,
- infusjonsoppløsninger som inneholder glukose skal ikke gis samtidig med blod i samme infusjonssett på grunn av muligheten for pseudoagglutinasjon.

6.3 Holdbarhet

3 år

Brukes umiddelbart etter anbrudd.

Av mikrobiologiske årsaker bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre anbrudd og oppbevaring har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Benelyte er tilgjengelig i 100 ml, 250 ml og 500 ml polyetylenflasker med lav tetthet (KabiPac), som primæremballasje, lukket med en hette av polyetylen eller polyetylen/polypropylen som inneholder en polyisoprenpropp.

Pakningsstørrelser:

40 x 100 ml

20 x 250 ml

10 x 500 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal kun brukes dersom oppløsningen er klar, uten synlige partikler og dersom beholderen er uskadet.

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
P.O. Box 430
1753 Halden
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9835

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2016

Dato for siste fornyelse: 11. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2023