

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Civaron 136 mmol/l infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Civaron tillhandahålls i en påse med 1 500 ml bruksfärdig lösning.

1 000 ml lösning innehåller:

Natriumcitrat	40,0 g
---------------	--------

Na ⁺	408 mmol
-----------------	----------

Citrat ³⁻	136 mmol
----------------------	----------

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Extrakorporeal användning. Ska endast infunderas i den extrakorporeala blodcirkulationen.

Lösningen är klar och färglös och praktiskt taget fri från partiklar.

Teoretisk osmolaritet: 544 mOsm/l

pH: 7,1-7,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Civaron används för regional citratantikoagulation (RCA) vid kontinuerlig venovenös hemodialys (CVVHD), kontinuerlig venovenös hemodiafiltration (CVVHDF), ihållande (daglig) dialys med låg verkningsgrad (SLEDD) och terapeutiskt plasmabyte (TPE) via plasmaseparation med ett membran.

Civaron är avsett för vuxna och barn i alla åldersgrupper (förutom till för tidigt födda barn).

4.2 Dosering och administreringssätt

Civaron får endast förskrivas av en läkare med kompetens inom användning av RCA vid de specifika behandlingarna CVVHD, CVVHDF, SLEDD och/eller TPE. För den pediatriiska populationen får Civaron endast förskrivas och övervakas av läkare med behörighet för ovan angivna behandlingar till barn.

Dosering

Vuxna

Infusionshastigheten av Civaron före filtret ska titreras i proportion till blodflödet i den extrakorporeala cirkulationen för att uppnå en tillräcklig suppression av joniserat kalcium i blodet i filtret enligt använt RCA-protokoll. I allmänhet ska en joniserad kalciumkoncentration efter filtret under 0,3-0,35 mmol/l vara målet. Detta uppnås vanligtvis med en dosering på 4-5 mmol citrat per

liter behandlat blod. Det Civaron-flöde som krävs (i ml/min) kan beräknas genom att multiplicera den avsedda citratdoseringen med blodflödet (i ml/min) och dela med 136 mmol/l (dvs. citratkoncentrationen av Civaron). Patientens systemiska joniserade kalciumkoncentration ska bibehållas inom det normala fysiologiska intervallet, vilket vanligtvis kräver kalciumtillskott.

Den användningsvolym av Civaron som används till vuxna patienter får inte överstiga 10,4 liter/dag. Det extrakorporeala blodflödet måste vara tillräckligt för att nå behandlingsmålen men hållas tillräckligt lågt för att undvika onödig citratinfusion och främja clearance av citrat i det filter som används. Detta minskar risken för citratöverbelastning och citratackumulering (se avsnitt 4.4). Högre blodflöden i kombination med en lägre dosering av Civaron kan på ett onödigt sätt minska filtrets livslängd. Helst bör på sammansättningen av dialys- och ersättningsvätskorna i det indicerade behandlingsprotokollet, kalciumfria lösningar samt lösningar med låga natrium- och bikarbonatkoncentrationer beaktas. Detta rekommenderas med tanke på Civaron-associerad natrium- och bufferttillförsel per använt protokoll.

En kalciumfri dialyslösning ska särskilt övervägas vid kontinuerliga behandlingar. En kalciuminnehållande dialyslösning kan övervägas för SLEDD om en lämplig kalciumfri lösning inte är tillgänglig. I detta fall kan en högre joniserad kalciumkoncentration efter filtret accepteras med tanke på den relativt korta behandlingstiden, alternativt kan Civaron doseras vid en högre koncentration per liter behandlat blod. Likaledes kan det vara lämpligt att acceptera högre koncentrationer av joniserat kalcium efter filtret vid TPE, särskilt om ersättningsvätskan innehåller citrat (se avsnitt 4.4). Civaron ska då doseras vid en lägre koncentration per liter behandlat blod.

Vid användning i kombination med en kalciumfri dialyslösning för CVVHD eller CVVHDF som har ett natriuminnehåll på 133 mmol/l och ett bikarbonatinnehåll på 20 mmol/l, ska målet för den citratmängd som tillsätts i blodet innan det når dialysfiltret vara 3 till 5 mmol/l blod under CVVHD- respektive 3 till 5,5 mmol/l blod under CVVHDF-behandling. Liknande doseringsriktlinjer kan vara användbara med andra behandlingsprotokoll.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt citratmetabolism

Civaron kan användas till patienter med risk för nedsatt citratmetabolism (t.ex. chock med svår laktacidosis, svår leversvikt).

Behandling ska initieras med en tillräckligt låg citratdos.

Vid behandling med CVVHD eller CVVHDF vid ett blodflöde som inte överstiger 100-120 ml/min kan citratbelastningen generellt hållas tillräckligt låg. Citratdoseringen kan initieras vid 4-5 mmol/l blod, enligt protokoll, och bara behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Vid behandling med SLEDD vid ett blodflöde som inte överstiger cirka 150-200 ml/min, ett minst likvärdigt dialysatflöde och en behandlingstid som inte överstiger 12 timmar, kan patientens citratbelastning generellt hållas tillräckligt låg. När kalciuminnehållande dialysat används kan citratdoseringen initieras vid upp till 6-7 mmol/l blod, enligt protokoll, och bara behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Vid TPE är filtercitratclearance generellt begränsad och jämförelsevis låg på grund av maximalt acceptabla filtreringsfraktioner. Citratexponering kan öka ytterligare vid användning av färskfrusen plasma (FFP) för bytet. Ett blodflöde som inte överstiger 100-120 ml/min rekommenderas vid byte med FFP. Citratdoseringen kan initieras vid 3-4 mmol/l blod, enligt protokoll, och bara behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Vid alla dessa behandlingar rekommenderas ökad övervakning för att förhindra utveckling av citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Äldre

Äldre patienter kan löpa risk för nedsatt citratmetabolism. Ingen dosminskning krävs. Tät övervakning för att upptäcka citratackumulering (se avsnitt 4.4) rekommenderas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Civaron för tidigt födda barn har ännu inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga (se avsnitt 4.4).

Civaron kan användas till barn i alla åldersgrupper (fullgångna nyfödda upp till ungdomar) när patientens citratbelastning är tillräckligt låg. För de minsta patienterna finns endast få data. Den utrustning som används måste stödja pediatrik användning för den givna vikten, inklusive de blodflöden som krävs.

Riktlinjer för blodflöde och citratdosering per ålderskategori

- Nyfödda upp till småbarn (0 till 23 månader): Om ett blodflöde på 7-8 ml/kg/min (eller högre) krävs enligt använd utrustning ska citratdoseringen initieras vid cirka 3 mmol/l blod.
- Barn (2 till 11 år): Blodflödet får inte överstiga 5-6 ml/kg/min; citratdoseringen kan initieras vid cirka 4 mmol/l blod, enligt protokoll.
- Ungdomar (12 till 17 år): Blodflödet måste vara tillräckligt för att nå behandlingsmålen och generellt inte överstiga blodflöden hos vuxna med liknande vikt. Citratdoseringen kan initieras vid cirka 4 mmol/l blod, enligt protokoll.

Citratdoseringen kan behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4). Vid behandling med CVVHD eller CVVHDF bör helst en koncentration av joniserat kalcium efter filtret under 0,3-0,35 mmol/l uppnås, men detta mål beror på den möjliga citratdosen.

Intensifierad övervakning för att förhindra utveckling av citratöverbelastning och citratackumulering (se avsnitt 4.4) krävs hos nyfödda upp till småbarn och rekommenderas till barn och ungdomar. Se även de doseringsöverväganden som anges ovan för patienter med nedsatt citratmetabolism. För att begränsa patientens citratbelastning krävs en måttlig bytesfrekvens om byte med färskfryst plasma är indicerad, tillsammans med samtidig kalciumersättning som rekommenderas för att bibehålla en normal systemisk joniserad kalciumkoncentration.

Maximala infusionsvolymen till exempelvis fullgångna nyfödda upp till ungdomar efter vikt anges i tabellen nedan. Notera att typiska dagliga användningsvolymen ligger tydligt under dessa gränser, konsekvent med användningen av måttliga blodflöden enligt beskrivning ovan.

Kroppsvikt (kg)	Maximal användningsvolym (liter/dag)
2,5	1,6
3	1,9
5	2,2
10	3,2
20	4,9
30	6,4
40	8,5
50 och mer	10,4

Administreringssätt

Extrakorporal användning. Ska endast infunderas i den extrakorporeala blodcirkulationen.

Infusion får endast ske med en integrerad pump i den extrakorporeala blodreningsenheten, som enligt dess tillverkare är avsedd för infusion av koncentrerade citratlösningar i förpumpssegmentet i det slangsystem som används för åtkomst ("slang för blodåtkomst") för att minska risken för oavsiktlig överdosering (se avsnitt 4.9). Enheten måste också forsla bort den volym som tillhandahålls av Civaron till utflödet, för att förhindra vätskeöverbelastning (se avsnitt 4.8).

De särskilda varningar och försiktighet som anges i avsnitt 4.4 måste beaktas, särskilt de som avser övervakning och behovet av ytterligare ersättningar.

Dessutom:

- Civaron får endast användas i enlighet med ett lämpligt protokoll för RCA. Det ska endast användas av, eller under ledning av, en läkare som har kompetens inom användning av RCA och av hälso- och sjukvårdspersonal som har tillräcklig utbildning i de avsedda behandlingarna och i användning av de involverade produkterna.
- Hanteringsanvisningar för den extrakorporeala blodreningsenheten och det slangsystem används och som tillverkaren tillhandahåller måste beaktas.
- Civaron kan användas för RCA på en intensivvårdsavdelning eller under liknande förhållanden, där det måste användas under noggrann medicinsk kontroll och kontinuerlig övervakning.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen.
- Känd nedsatt citratmetabolism (se avsnitt 4.4 citratakumulering på grund av nedsatt metabolism)

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Övervakningsfrekvenser hos patienter med nedsatta serumvärden

De indicerade behandlingarna kräver noggrann övervakning av patientens hemodynamiska status, vätskebalans, glukosnivå, elektrolyt- och syra-bas-balans före och under behandling. Den exakta frekvensen beror på patientens status och hur snabbt behandlingen kan framkalla förändringar av blodvolymen och patientens sammansättning, t.ex. kan TPE framkalla dessa förändringar snabbare än CVVHD. Behandlings- och RCA-protokollet måste avspegla detta.

Användning av Civaron kan inkludera följande övervakningsfrekvenser och detaljer:

- Patientens joniserade kalcium, pH, bikarbonat, natrium och laktatnivåer beroende på kliniskt behov måste mätas vid baslinjen eller åtminstone inom 1 timme före behandlingsstart. Ytterligare exempel på mättningsfrekvenser är 1 gång i timmen för TPE, 3-4 gånger per timme för SLEDD och upp till 6-8 gånger per timme för CVVHD och CVVHDF.
- När balanserade lösningar används kan mätning före och efter behandling (TPE, SLEDD) eller daglig mätning (CVVHD, CVVHDF) av magnesium och totalt kalcium var tillräckligt.
- Mer intensifierade övervakningar kräver generellt en frekvens som är 2-4 gånger högre.
- Ett analysinstrument för blodgas ska finnas tillgängligt.
- En separat arteriell ingång är att föredra som provtagningsplats. En provtagningsport i slangsystemet är ofta tillgänglig, men dess användning kan leda till falska mätresultat om recirkulation uppkommer vid kateterspetsen.

Om övervakning av joniserat kalcium i dialyskretsen är del av det RCA-protokoll som används krävs en motsvarande provtagningsport. RCA-protokollet kan föreskriva en första mätning inom 20-30 minuter efter påbörjad behandling för att bekräfta att systemet är korrekt installerat och

efterföljande mätningar efter varje ändring av Civaron-dosen (vänta >5 minuter efter justering innan det första provet tas för att fastställa den nya koncentrationen av joniserat kalcium).

Citratackumulering på grund av nedsatt metabolism

Hos barn och vuxna patienter med nedsatt citratmetabolism, exempelvis hos patienter med nedsatt leverfunktion, hypoxi (hypoxemi) eller störd syremetabolism, kan RCA leda till citratackumulering. Tecken på detta är låga nivåer av joniserat kalcium, ett ökat behov av kalciumersättning, en kvot av totalt kalcium genom joniserat kalcium på över 2,25 och/eller metabol acidosis. Tidiga tecken kan inkludera nedsatt laktatclearance under behandling. Det kan då bli nödvändigt att öka dialysatflödet, minska blodflödet, minska citratdoseringen eller sluta använda Civaron för antikoagulation. Intensifierad övervakning rekommenderas.

Citratöverbelastning

Civaron är hypernatremiskt och, när det metaboliserats, en källa till bikarbonat. Vid beslut om sammansättningen av andra vätskor i RCA-protokollet är låga natrium- och låga bikarbonatkoncentrationer att föredra (se avsnitt 4.2, Dosering och administreringssätt). Iatrogen metabol alkalos och hypernatremi kan dock ändå utvecklas och kan behandlas genom att minska blodflödet eller, om det tillåts av det RCA-protokoll som används, genom att öka dialysatflödet. Dessa interventioner minskar patientens natriumcitratbelastning. Dessutom kan, vid metabol alkalos, kontrollerad infusion av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid övervägas. På liknande sätt kan, vid hypernatremi, kontrollerad infusion av t.ex. 5 % glukoslösning övervägas. I båda fallen ska den ytterligare volymbelastningen övervägas av behandlande läkare.

Alternativt kan koagulation i filtret (dvs. nedsatt filtergenomsläpplighet) leda till en citratöverbelastning. Koagulation i filtret kan minska avlägsnandet av kalcium, citrat, natrium och andra substanser och leda till hyperkalcemi, metabol alkalos, hypernatremi och andra avvikelser från den förväntade behandlingseffekten. Vid en sådan situation är det sannolikt inte längre möjligt att korrigera avvikelserna via de interventioner som anges ovan. Då måste filtret bytas ut.

Vid en oavsiktlig överdosering av läkemedlet, se avsnitt 4.9.

Otillräcklig citratbelastning

Om de andra lösningar som används i RCA-protokollet överkompenserar för natrium- och bikarbonatbufferttillförseln från Civaron kan iatrogen metabol acidosis och hyponatremi utvecklas. Dessa serumrubbingar kan hanteras genom att öka blodflödet eller, om det tillåts av RCA-protokollet, genom att minska dialysatflödet. Dessa interventioner ökar patientens natriumcitratbelastning. Dessutom kan varaktigt metabol acidosis och hyponatremi behandlas med kontrollerad infusion av en natriumvätekarbonatlösning.

Långvarig patientimmobilisering

Under RCA kan tidiga tecken på höga nivåer av joniserat kalcium vara maskerade av en minskning av infusionshastigheten av kalcium. Särskilt patienter med långvarig immobilisering kan genomgå benremodellering/-demineralisering, som leder till minskad frisättning av kalcium från skelettet. Dessa kan slutligen leda till benbrott. Hos patienter som står på RCA i mer än 2 veckor i rad, eller hos vilka kalciuminfusionshastigheten progressivt minskar, måste benomsättningsmarkörer kontrolleras noggrant.

Tidig filterkoagulation trots RCA

Tidig koagulation i filtret kan uppkomma trots adekvat RCA hos patienter med (misstänkt) hyperkoagulationstillstånd (t.ex. heparininducerad trombocytopeni typ II). Det kan då krävas att man väljer ett lämpligt systemiskt antikoagulerande medel. RCA kan användas i tillägg för att ytterligare förbättra filtrets öppenhet.

Försiktighet

Förgiftningar som leder till mitokondriell dysfunktion

Patienter med känd svår mitokondriell dysfunktion (t.ex. förgiftningar med paracetamol och metformin) kan med fördel behandlas med ett alternativt antikoagulerande protokoll för att minska risken för citratakumulering (se avsnitt 4.4 ovan). Om behandling med Civaron initieras måste doseringen till särskilda populationer i avsnitt 4.2 observeras.

Befintlig hypokalcemi

Svårt sjuka patienter kan ha hypokalcemi. Med RCA kan det uppkomma en övergående minskning av den systemiska joniserade kalciumkoncentrationen under de första behandlingstimmarna. Således bör en befintlig hypokalcemi helst åtgärdas innan behandling initieras för att minska risken att patienten drabbas av en kliniskt relevant hypokalcemi efter initiering av behandlingen.

Komplex och clearance av kalcium och magnesium

Citrat kelerar kalcium- och magnesiumjoner vilket, via efterföljande eliminering i filtret, kan orsaka hypokalcemi (se avsnitt 4.8 och 4.9) och/eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.8). Infusion av kalcium för kompensation av förluster är oftast standardbehandling och tillskott av magnesium kan också bli nödvändigt. Behovet av kompensation måste finnas beskrivet i RCA-protokollet.

Blodersättningsprodukter (TPE)

Blodplasma produkter som innehåller citrat, t.ex. färskfrusen plasma, förekommer ofta av bytesprotokollet för TPE hos svårt sjuka patienter. Förutom att ge en citratbelastning kan blodprodukter också vara hypernatremiska. Således ökar risken för både citratakumulering och citratöverbastning (se ovan). Behandling måste finnas beskrivet i RCA-protokollet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Produktspecifika interaktioner

Inga farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner bland innehållsämnen i Civaron förväntas. Interaktioner kan endast förväntas vid inadekvat eller inkorrekt terapeutisk användning av lösningen (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Interaktions- eller kompatibilitetsstudier med andra läkemedel har inte utförts. Således får ingen annan substans eller lösning tillsättas till Civaron (se även avsnitt 6.2).

Kalciuminnehållande lösningar som används på filternivå (dvs. dialysvätska) eller uppströms från filtret kan minska effekten av Civaron.

Interaktioner är möjliga med natriumberikade produkter, vilka kan öka risken för hypernatremi (se avsnitt 4.8). På samma sätt kan produkter som innehåller vätekarbonat (eller prekursorer som metaboliserar och ger vätekarbonat, t.ex. acetat) öka risken för en hög koncentration av vätekarbonat i blodet (metabol alkalos, se avsnitt 4.8). På samma sätt kan blodprodukter som innehåller citrat öka risken för en högre citratkoncentration i blodet (hypokalcemi, metabol acidosis, se avsnitt 4.8) och öka risken för en hög koncentration av vätekarbonat i blodet (metabol alkalos, se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Det finns inga data från användning av Civaron hos gravida eller ammande kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter.

Civaron bör inte användas under graviditeten eller amning om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med RCA.

Fertilitet

Det finns inga humandata om effekten av natrium och citrat på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar kan uppkomma av Civaron-lösningen eller dialysbehandlingen.

Biverkningarna graderas enligt frekvenskategori enligt följande konvention:

mycket vanliga	$\geq 1/10$
vanliga	$\geq 1/100$, $< 1/10$
mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
sällsynta	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Klassificering av organsystem (SOC)	Frekvens	Biverkningar (föredragen term)
<i>Immunsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>	<i>Mycket vanliga</i>	Hypokalcemi ($< 1,1$ mmol/l) (se avsnitt 4.4).
		Hypernatremi (> 145 mmol/l) (se avsnitt 4.4).
		Metabol alkalos (pH $> 7,45$) (se citratöverbelastning i avsnitt 4.4)
	<i>Vanliga</i>	Svår hypokalcemi ($< 0,9$ mmol/l) (se avsnitt 4.4 och 4.9)
		Hypomagnesemi ($< 0,7$ mmol/l) (se citratkellering i avsnitt 4.4)
		Svår hypernatremi (> 155 mmol/l) (se avsnitt 4.4 och 4.9)
		Svår metabol alkalos (pH $> 7,55$) (se citratöverbelastning i avsnitt 4.4)
		Svår metabol acidosis (pH $< 7,2$) (se citratakumulering i avsnitt 4.4)
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Vätskeöverbelastning (se administreringssätt i avsnitt 4.2)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Huvudvärk*
		Anfall*
		Koma**
<i>Hjärtat</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Arytmi*
		Hjärtstillestånd**
		Lungödem (på grund av svår metabol acidosis)

<i>Blodkärl</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypotoni*
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Bronkospasm*
		Andningsstillestånd*#
		Takypné (Kussmauls andning, på grund av svår metabol acidosis)
<i>Magtarmkanalen</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Kräkningar*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Muskelspasmer*

* På grund av (svår) elektrolyttrubbning (t.ex. hypokalcemi, hypernatremi, hypomagnesemi) eller metabol alkalos

Eventuellt livshotande

Biverkningar kan också uppkomma av utrustningen och andra lösningar som används vid behandlingen. Se tillämplig bipacksedel/bruksanvisning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvård uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Oavsiktlig administrering av för hög volym av Civaron kan leda till en överdosering, som kan orsaka en livshotande situation för patienten.

Olämplig infusion av för stor mängd citrat orsakar akut hypokalcemi (och metabol alkalos, hypernatremi) och kan utsätta patienten för neurologiska och kardiella komplikationer. Denna rubbning måste korrigeras genom att omedelbart stoppa/minska mängden Civaron-lösning och genom intravenös administrering av kalcium.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor, hemofiltrationsvätskor
ATC-kod: B05ZB

Lösning för RCA vid CVVHD, CVVHDF, SLEDD och TPE.

RCA är en metod för att regionalt antikoagulera blod i en extrakorporeal cirkulation avsedd för blodrening, utan att behöva använda ett systemiskt antikoagulerande medel. RCA kan användas i extrakorporeala cirkulationer som använder låga till måttliga blodflöden och där en viss fraktion av citratet helst avlägsnas av blodreningsbehandlingen. Data från den vetenskapliga litteraturen indikerar att RCA kan användas som en förstalinjens antikoagulation vid indicerade behandlingar; och kan vara

till särskild nytta för patienter med aktiv blödning eller en ökad blödningsrisk. En högre grad av antikoagulation kan vanligtvis uppnås jämfört med systemisk antikoagulation, vilket är till fördel för cirkulationens öppenhet och behandlingseffekt.

Beroende på den individuella citrat-antikoagulerade extrakorporeala blodreningsbehandlingen avlägsnas kalcium från patientens blod i olika mängd, vilket innebär att kalciumersättning är nödvändig. Dessutom når en del av det citrat som infunderas för RCS ofrånkomligen patientens systemiska cirkulation med det retransfunderade blodet. Detta inducerar en ökning av den systemiska citratkoncentrationen, vilken generellt stabiliseras vid en ny nivå beroende på den faktiska citratinfusionen och citratmetabolismen i levern och andra vävnader.

Kaliumcitratkelat i patientens blod dissocieras när mer citrat metaboliseras än vad som infunderas systemiskt. Som en nettoeffekt stannar fritt joniserat kalcium i patientens blod och redistribueras därefter i patientens kropp där det är viktigt både för benremodellering och som en elektrolyt med avgörande cellulära funktioner i hela kroppen (t.ex. i muskelceller och neuroner).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Citrat är en normal metabolit i den mänskliga kroppen och ett intermediärt substrat i Krebs cykel. Denna fysiologiska väg i kombination med andningskedjan kan hos de flesta patienter bearbeta stora mängder citrat. Krebs cykel äger rum i mitokondrierna och alla celler som innehåller dessa cellulära organeller kan metabolisera citrat. Vävnader som är rika på mitokondrier såsom lever, skelettmuskler och njurar har därför en högre kapacitet att generera och eliminera citrat.

Absorption och distribution

Absorption och distribution av natrium och citrat fastställs av patientens kliniska tillstånd, metabola status och kvarvarande njurfunktion.

Metabolism

Hos människor är citrat en intermediär i den centrala metabola processen som kallas Krebs cykel enligt beskrivning ovan. Citrat metaboliseras snabbt i flera organ/vävnader.

Eliminering

En betydande del av citrat avlägsnas med utflödet.

Den mängd citrat som infunderas systemiskt metaboliseras i de flesta somatiska celler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data som är relevanta för forskrivaren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet i öppnad förpackning:

Ur mikrobiologisk synvinkel måste produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara påsarna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel tillhandahålls parvis som två identiska lösningspåsar som kan separeras vid en rivsöm i den skyddande ytterpåsen.

Lösningspåsen är tillverkad av polypropen-elastomerblandningar. Varje påse är utrustad med en anslutningsslang tillverkad av polypropen-elastomerblandningar, en anslutning tillverkad av polykarbonat och som täcks av en polyolefinbaserad skyddande ytterpåse som består av flera lager.

Förpackningsstorlekar

SecuNect anslutningssystem:

8 påsar à 1 500 ml

Safe●Lock anslutningssystem:

8 påsar à 1 500 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kassering

Lösningen är endast avsedd för engångsbruk. All oanvänd lösning och skadade behållare ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Hantering

Lösningspåsarna är utrustade med en **SecuNect-anslutning** eller med en **Safe●Lock-anslutning**.

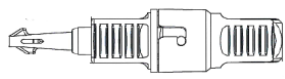
Följande punkter måste beaktas före användning av lösningspåsen:

Aseptisk teknik måste användas under administreringen till patienten. Lösningen måste administreras omedelbart efter öppnandet för att undvika mikrobiologisk kontaminering.

Extrakorporal användning. Ska endast infunderas i den extrakorporeala blodcirkulationen.

Lösningen är inte avsedd att användas för tillsats av några läkemedel.

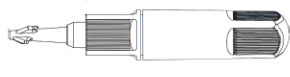
För lösningspåsar utrustade med en **SecuNect-anslutning (transparent med en grön ring):**



1. Separera de två påsarna vid rivningssömmen utan att skada den skyddande ytterpåsen.

2. Ta bort den skyddande ytterpåsen precis före användning av lösningen. Kontrollera lösningspåsen (märkning, utgångsdatum, lösningens klarhet, att påse och skyddande ytterpåse inte är skadade). Plastbehållare kan i enstaka fall skadas under transport från tillverkaren till dialyskliniken eller sjukhuskliniken eller på själva kliniken. Detta kan leda till kontaminering och tillväxt av bakterier eller svampar i lösningen. Det är således viktigt att inspektera påsen och lösningen noggrant före användning. Var särskilt uppmärksam på minsta skada på påsens förslutning, svetsfogar och påsens hörn. Lösningen får bara användas om den är färglös och klar och om påsen och anslutningen oskadade och hela.
3. Placera påsen i avsett fäste i dess hängarhåll.
4. Ta bort skyddslocket på **SecuNect -anslutningen med dess gröna ring** och anslut endast anslutningen i dess motpart med samma färg för att förhindra felkoppling. Vidrör inte några inre delar, speciellt inte anslutningens översta del. Den inre delen av anslutningen levereras steril och är inte avsedd att behandlas ytterligare med kemiska desinficeringsmedel. Anslut påsanslutningen med en vridrörelse på slanganslutningen för hand, för att övervinna en skyddande kraft tills ett "klick" hörs och anslutningen är etablerad.
5. Innan behandlingen påbörjas och vid ett påsbyte, bryt av det känsliga stiftet på påsanslutningen och säkerställ att stiftet är helt avbrutet.
6. Fortsätt med övriga steg enligt det RCA-protokoll som används.

För lösningspåsar utrustade med en **Safe•Lock-anslutning (transparent):**



1. Separera de två påsarna vid rivningssömmen utan att skada den skyddande ytterpåsen.
2. Ta bort den skyddande ytterpåsen precis före användning av lösningen. Kontrollera lösningspåsen (märkning, utgångsdatum, lösningens klarhet, att påse och skyddande ytterpåse inte är skadade). Plastbehållare kan i enstaka fall skadas under transport från tillverkaren till dialyskliniken eller sjukhuskliniken eller på själva kliniken. Detta kan leda till kontaminering och tillväxt av bakterier eller svampar i lösningen. Det är således viktigt att inspektera påsen och lösningen noggrant före användning. Var särskilt uppmärksam på minsta skada på påsens förslutning, svetsfogar och påsens hörn. Lösningen får bara användas om den är färglös och klar och om påsen och anslutningen oskadade och hela.
3. Placera påsen i avsett fäste i dess hängarhåll.
4. Ta bort skyddslocket på den **transparenta Safe•Lock anslutningen** och anslut endast anslutningen till dess motpart för att förhindra felkoppling. Vidrör inte några inre delar, speciellt inte anslutningens översta del. Den inre delen av anslutningen levereras steril och är inte avsedd att behandlas ytterligare med kemiska desinficeringsmedel. Anslut påsanslutningen till lämplig motpart och vrid ihop.
5. Innan behandlingen påbörjas och vid ett påsbyte, bryt av det känsliga stiftet på påsanslutningen och säkerställ att stiftet är helt avbrutet.
6. Fortsätt med övriga steg enligt det RCA-protokoll som används.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60562

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/DATUM FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-12-20/2026-10-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-02