

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cifoban 136 mmol/l infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cifoban kommer i en pose med 1500 ml bruksklar oppløsning.

1000 ml oppløsning inneholder:

Natriumsitrat	40,0 g
---------------	--------

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

Sitrat ³⁻	136 mmol
----------------------	----------

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Ekstrakorporal bruk. Kun til infusjon i den ekstrakorporale blodkretsen.

Oppløsningen er klar og fargeløs og praktisk talt fri for partikler.

Teoretisk osmolaritet: 544 mOsm/l

pH: 7,1 – 7,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cifoban brukes som regional sitratantikoagulant (RCA) ved kontinuerlig veno-venøs hemodialyse (continuous venovenous haemodialysis - CVVHD), kontinuerlig veno-venøs hemodiafiltrasjon (continuous venovenous haemodiafiltration - CVVHDF), vedvarende laveffektiv (daglig) dialyse (sustained low efficiency (daily) dialysis - SLEDD) og terapeutisk plasmautskiftning (therapeutic plasma exchange – TPE via membran-plasmaseparasjon).

Cifoban er indisert til voksne og barn i alle aldersgrupper (med unntak av premature nyfødte).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cifoban må kun forskrives av en lege med kompetanse i behandling med RCA i den spesifikke behandlingsprosedyren i CVVHD, CVVHDF, SLEDD og/eller TPE. For den pediatriske populasjonen må Cifoban forskrives og overvåkes av leger med kompetanse i allerede nevnte behandlingsprosedyrer hos barn.

Dosering

Voksne

Infusjonshastigheten av Cifoban pre-filter skal titreres proporsjonalt til blodgjennomstrømmingen i den ekstrakorporale kretsen for å oppnå en tilstrekkelig undertrykkelse av ionisert kalsiumkonsentrasjon i blodet inne i filteret som angitt i benyttet RCA-protokoll. Generelt må målet være en post-filter ionisert kalsiumkonsentrasjon under 0,3 - 0,35 mmol/l, som vanligvis oppnås ved dosering på 4-

5 mmol sitrat per liter behandlet blod. Nødvendig hastighet for Cifoban (i ml/min) kan beregnes ved å gange denne påtenkte sitratdoseringen med blodgjennomstrømningen (i ml/min) og dele det på 136 mmol/l (dvs. sitratkonsentrasjonen til Cifoban). Pasientens systemiske ioniserte kalsiumkonsentrasjon må opprettholdes i det normale fysiologiske området, noe som vanligvis krever kalsiumsupplering.

Bruksvolumet av Cifoban hos voksne pasienter må ikke overskride 10,4 l/dag. Den ekstrakorporale blodstrømmen må være tilstrekkelig til å nå behandlingsmålene, men holdes lav nok til å unngå unødvendig sitratinfusjon og promotere clearance av sitrat i det appliserte filteret. Dette reduserer risikoen for sitratoverbelastning og sitratakкумуляering (se pkt. 4.4). Høyere blodgjennomstrømninger i kombinasjon med en lavere dose Cifoban kan unødig redusere åpning i filteret. Ideelt sett må sammensetningen av dialyse- og substitusjonsvæskene innen den angitte behandlingsprotokollen tas i betraktning. Kalsiumfrie oppløsninger med lavt innhold av natrium og bikarbonat må vurderes. Dette er anbefalt sett i lys av Cifoban-assosiert natrium- og buffertilførsel i henhold til den anvendte protokollen.

En kalsiumfri dialyseoppløsning må spesielt vurderes til kontinuerlige behandlinger. En kalsiumholdig dialyseoppløsning kan vurderes til SLEDD, når en passende kalsiumfri oppløsning ikke er tilgjengelig. I dette tilfellet kan en høyere konsentrasjon av ionisert kalsium post-filter aksepteres med tanke på den relativt korte behandlingstiden, eller alternativt kan Cifoban doseres til en høyere konsentrasjon per liter behandlet blod. En høyere konsentrasjon av ionisert kalsium post-filter kan også være passende ved TPE, spesielt når substitusjonsvæsken inneholder sitrat (se pkt. 4.4). Cifoban må da doseres til en lavere konsentrasjon per liter behandlet blod.

Ved bruk i kombinasjon med en kalsiumfri dialyseoppløsning til CVVHD eller CVVHDF som har et natriuminhold på 133 mmol/l og bikarbonatinnhold på 20 mmol/l, skal mengden sitrat tilsatt blodet før innførsel til dialysefilteret være henholdsvis 3 til 5 mmol/l blod ved CVVHD og 3 til 5,5 mmol/l blod ved CVVHDF. Liknende doseringsveiledning kan brukes ved andre behandlingsprotokoller.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt sitratmetabolisme

Cifoban kan gis til pasienter med risiko for nedsatt sitratmetabolisme (f.eks. sjokk med alvorlig laktacidose, alvorlig leversvikt).

Behandling må startes med en tilstrekkelig lav sitratdose.

Sitratbelastningen holdes generelt tilstrekkelig lavt ved behandling med CVVHD eller CVVHDF med en blodstrøm på ikke høyere enn 100-120 ml/min. Sitratdoseringen kan startes på 4-5 mmol/l blod i henhold til protokoll, og kan kun måtte reduseres ved tydelige tegn på sitratakкумуляering (se pkt. 4.4).

Pasientens sitrat belastning holdes generelt tilstrekkelig lav ved behandling med SLEDD ved en blodstrøm på ikke høyere enn omtrent 150-200 ml/min, en minst like stor dialysatstrøm og en behandlingstid på ikke over 12 timer. Når kalsiumholdig dialysat brukes, kan sitratdoseringen startes på opptil 6-7 mmol/l blod i henhold til protokoll, og kan kun måtte reduseres ved tydelige tegn på sitratakкумуляering (se pkt. 4.4).

Ved TPE er sitratclearance gjennom filteret generelt begrenset og forholdsvis lavere grunnet maksimum aksepterte filtrasjonsfraksjoner. Sitrateksponering kan videre øke ved bruk av friskfrosset plasma (FFP) til utskiftningen. En blodstrøm på ikke over 100-120 ml/min anbefales ved utskiftning med FFP. Sitratdoseringen kan startes på 3-4 mmol/l blod i henhold til protokoll, og kan kun måtte reduseres ved tydelige tegn på sitratakкумуляering (se pkt. 4.4).

Ved alle disse behandlingene anbefales intensivt overvåking for å forhindre utvikling av sitratakкумуляering (se pkt. 4.4).

Geriatrisk populasjon

Eldre pasienter kan være i risiko for nedsatt sitratmetabolisme. Dosereduksjon kreves ikke. Hyppig overvåking for å oppdage sitratakкумуляering anbefales (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Cifoban hos premature nyfødte har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes utilstrekkelig data (se pkt. 4.4).

Cifoban kan brukes til barn i alle aldre (fullbårne nyfødte til ungdommer) når pasientens sitratbelastning forblir tilstrekkelig lav. Merk at det er lite data tilgjengelig for de aller yngste pasientene. Utstyret som brukes må støtte pediatrisk bruk for gitt vekt, inkludert den lave blodstrømmen som kreves.

Blodstrøm- og sitratdose-veiledning per aldersgruppe

- Nyfødte opptil småbarn (0 til 23 måneder): Sitratdoseringen må startes på omtrent 3 mmol/l blod dersom blodstrøm på 7-8 ml/kg/min (eller høyere) kreves på grunn av utstyret som brukes.
- Barn (2 til 11 år): blodstrømmen skal ikke overstige 5-6 ml/kg/min. Sitratdoseringen kan startes på omtrent 4 mmol/l blod, i henhold til protokoll.
- Ungdom (12 til 17 år): blodstrømmen må være tilstrekkelig for å oppnå behandlingsmål, og generelt ikke overstige blodstrøm hos voksne med tilsvarende vekt. Sitratdoseringen kan startes på omtrent 4 mmol/l blod, i henhold til protokoll.
-

Sitratdoseringen kan måtte reduseres ved tydelige tegn på sitratakкумуляering (se pkt. 4.4). Ved behandling med CVVHD eller CVVHDF foretrekkes en målkonsentrasjon av ionisert kalsium på under 0,3-0,35 mmol/l post-filter, men dette målet avhenger av den gjennomførbare sitratdosen.

Intensivert overvåking kreves hos nyfødte opptil småbarn, og er anbefalt hos barn og ungdom, for å forhindre utvikling av sitratoverbelastning og sitratakкумуляering (se pkt. 4.4). Videre henvises det til doseringshensyn angitt over for pasienter med nedsatt sitratmetabolisme. For å begrense pasientens sitratdose, kreves en lav (modest) utskiftningsrate når utskiftning med friskfrosset plasma er indisert, sammen med en parallell kalsiumerstatning anbefalt for å opprettholde en normal systemisk ionisert kalsiumkonsentrasjon.

Maksimum infusjonsvolum for eksempler på kroppsvekt for fullbårne nyfødte opptil ungdom er gitt i tabellen under. Typiske daglig anvendte volum er tydelig under disse grensene på grunn av bruken av moderate blodstrømmer som forklart over.

Kroppsvekt (kg)	Maksimum administrasjonsvolum (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 og mer	10,4

Administrasjonsmåte

Ekstrakorporal bruk. Kun til infusjon i den ekstrakorporale blodkretsen.

Kun til infusjon gjennom en integrert pumpe i den ekstrakorporale blodrensningssystemet som er tiltenkt av produsenten til infusjonen av en konsentrert sitratopløsning i pre-pumpesegmentet på tilførselsslagesystemet («tilførselsslagen») for å redusere risikoen for uaktsom overdosering (se

pkt. 4.9). Enheten må også fjerne volumet tilført av Cifoban gjennom det brukte dialysatet for å forebygge væskeoverbelastning (se pkt. 4.8).

De spesielle advarsler og forsiktighetsreglene i pkt. 4.4 må vurderes, spesielt de som omhandler overvåkning og behovet for tilleggssubstitusjoner.

Tilleggsinformasjon:

- Cifoban skal kun brukes i henhold til en egnet protokoll for RCA. Det skal kun brukes av, eller under veiledning av en lege med kompetanse i bruk av RCA, og av helsepersonell med tilstrekkelig opplæring i de angitte behandlingene og i bruken av de involverte produktene.
- Produsentens instruksjoner for håndtering av den anvendte ekstrakorporale blodrensningsmaskinen og tilførselslangesystemet må følges.
- Cifoban kan brukes til RCA i en intensivavdeling eller under tilsvarende omstendigheter, der det må brukes under nøye medisinsk tilsyn og under kontinuerlig overvåkning.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet
- Kjent alvorlig nedsatt sitratmetabolisme (se pkt. 4.4 Akkumulering av sitrat på grunn av nedsatt metabolisme)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Overvåkningshyppighet av påvirkede serumverdier hos pasient

De indiserte behandlingene krever nøye overvåkning av pasientens hemodynamiske status, væskebalanse, glukosenivå, elektrolytt- og syre/base-balanse før og under behandling. Den eksakte hyppigheten avhenger av pasientens status og av hvor raskt behandlingen kan føre til endringer i blodvolum og -sammensetning hos pasienten: f.eks. kan TPE føre til disse endringene raskere enn CVVHD. Behandlings- og RCA-protokollen må reflektere dette.

Ved bruk av Cifoban kan dette inkludere følgende overvåkningshyppighet og detaljer:

- Pasientens ioniserte kalsium, pH og bikarbonat, natrium og laktat etter klinisk behov, må måles ved baseline eller minst innen 1 time før behandlingsstart. Videre eksempler på målingshyppigheter er måling hver time ved TPE, måling hver 3.-4. time ved SLEDD, måling opptil hver 6.-8. time ved CVVHD og CVVHDF.
- Det kan være tilstrekkelig med pre- og post-behandlingsmålinger (TPE, SLEDD) eller daglige målinger (CVVHD, CVVHDF) av magnesium og totalkalsium når balanserte oppløsninger er brukt.
- Ved intensivt overvåkning kreves generelt en hyppighet som er 2-4 ganger oftere.
- En blodgassanalysator skal være direkte tilgjengelig.
- En separat arteriell tilgang foretrekkes til prøvetakning. En prøvetakningsport i tilgangslinjen er ofte tilgjengelig, men bruken kan gi falske resultater i tilfeller av tilbake-sirkulering ved kateterspissen.

Dersom overvåkning av ionisert kalsium i kretsen er en del av den brukte RCA-protokollen, kreves det en egen prøveport. RCA-protokollen kan kreve en første måling innen 20-30 minutter etter behandlingsstart for å bekrefte riktig oppsett av krets, og påfølgende målinger etter hver justering av Cifobandosen (vent > 5 minutter etter justering før du tar en ny prøve for å fastsette den nye ionisert kalsiumkonsentrasjonen).

Akkumulering av sitrat på grunn av nedsatt metabolisme

Hos barn og voksne med nedsatt sitratmetabolisme, som for eksempel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, hypoksi (hypoksemi) eller forstyrret oksygenmetabolisme, kan RCA føre til

akkumulering av sitrat. Tegn på dette er ionisert hypokalsemi, en økning i behov for kalsiumsubstitusjon, en ratio av totalkalsium over ionisert kalsium på over 2,25 og/eller metabolsk acidose. Tidlige tegn kan være redusert laktatclearance under behandling. Det kan da bli nødvendig å øke dialysatstrømmen, redusere blodstrøm, redusere dosen med sitrat eller å avslutte behandling med Cifoban for antikoagulasjon. Intensivert overvåkning anbefales.

Sitratoverbelastning

Cifoban er hypernatremisk og en kilde til bikarbonat etter metabolisering. Lave natrium- og bikarbonatkonsentrasjoner er foretrukket når sammensetningen av andre væsker i RCA-protokollen skal bestemmes (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte). Iatrogen metabolsk alkalose og hypernatremi kan likevel forekomme og kan behandles ved å redusere blodstrøm, eller ved å øke dialysatstrømmen i tilfeller der det dekkes i RCA-protokollen. Disse tiltakene reduserer pasientens natriumsitratbelastning. Ved metabolsk alkalose kan kontrollert infusjon av f.eks. 0,9 % natriumklorid vurderes. Likeens kan kontrollert infusjon med f.eks. 5 % glukose vurderes for hypernatremi. Den behandlende legen må i begge tilfeller ta hensyn til det ekstra væskevolumet.

Filtertilstopping (dvs. redusert filterpermeabilitet) kan føre til en sitratoverbelastning. Filtertilstopping kan redusere fjerning av kalsium, sitrat, natrium og andre substanser, og resultere i hyperkalsemi, metabolsk alkalose, hypernatremi og andre avvik fra forventet behandlingseffekt. I slike tilfeller er det mest sannsynlig ikke lenger mulig å korrigere unormalitetene ved bruk av tiltakene nevnt over. Filteret må dermed byttes ut.

Ved en uaktsom overdose av legemidlet, se pkt. 4.9.

Utilstrekkelig sitratmengde

Det kan utvikles iatrogen metabolsk acidose og hyponatremi dersom de andre oppløsningene som brukes i RCA-protokollen overkompenserer for effekten av Cifoban på natrium og bikarbonatbuffer. Disse ubalansene i serum kan behandles ved å øke blodstrøm, eller redusere dialysatstrømmen dersom dette er inkludert i anvendt RCA-protokoll. Disse tiltakene øker pasientens natriumsitrateksponering. Videre kan vedvarende metabolsk acidose og hyponatremi behandles med kontrollert infusjon av en natriumhydrogenkarbonat-oppløsning.

Forlenget pasientimmobilisering

Tidlig tegn på en ionisert hyperkalsemi kan maskeres av en reduksjon i kalsium-infusjonshastigheten under RCA. Spesielt pasienter i en posisjon med forlenget immobilitet kan få endringer i skjelettet/demineralisering som resulterer i en frigjøring av kalsium fra skjelettet. Dette kan til slutt føre til brudd. Hos pasienter på RCA med lengre enn 2 uker kontinuerlig behandling, eller hos de med minkende kalsiuminfusjonsrate, må benmarkører overvåkes nøye.

Tidlig proppdannelse til tross for RCA

Tidlig proppdannelse kan forekomme til tross for tilstrekkelig RCA hos pasienter som er i en (mistenkes å være i en) hyperkoagulant tilstand (f.eks. heparinindusert trombocytopeni type II). Det kan da være nødvendig med en passende systemisk antikoagulant. RCA kan brukes i tillegg for å ytterligere forbedre filteråpning.

Forsiktighetsregler

Forgiftninger som fører til mitokondriell dysfunksjon

- Det foretrekkes å behandle med en alternativ antikoagulantprotokoll for å redusere risiko for sitratakkumulering hos pasienter med en kjent, alvorlig mitokondriell dysfunksjon (f.eks. paracetamol- og metforminforgiftninger) (se ovenfor her i pkt. 4.4). Dosering for spesielle populasjoner i pkt. 4.2 må følges dersom behandling med Cifoban er initiert.

Pre-eksisterende hypokalsemi

Kritisk syke pasienter kan ha hypokalsemi. Med RCA kan det være et fall i systemisk ionisert kalsiumkonsentrasjon i løpet av de første timene med behandling, som deretter gjenopprettes. En pre-eksisterende hypokalsemi skal derfor helst behandles før oppstart av prosedyren for å redusere risiko for enhver klinisk relevant hypokalsemi etter behandlingsstart.

Kompleksdannelse og clearance av kalsium og magnesium

Sitrat kelaterer kalsium- og magnesiumioner som via påfølgende eliminasjon i filteret kan forårsake hypokalsemi (se pkt. 4.8 og 4.9) og/eller hypomagnesemi (se pkt. 4.8). Infusjon av kalsium for kompensasjon av tap er ofte standard praksis, og supplering med magnesium kan også være nødvendig. Behovet for kompensering må være en del av RCA-protokollen.

Blodprodukterstatning (TPE)

Blodplasma produkter som inneholder sitrat, f.eks. friskfrosset plasma, er vanligvis en del av utskiftningsprotokollen for TPE hos kritisk syke pasienter. I tillegg til å tilføre en sitratdose, kan blodprodukter også være hypernatremiske. Dermed er risiko for både sitratakumulering og sitratoverbelastning økt (se over). Behovet for kompensasjon av dette skal være en del av RCA-protokollen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Produktspesifikke interaksjoner

Ingen farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner forventes blant innholdsstoffene i Cifoban. Interaksjoner kan kun forventes ved utilstrekkelig eller feil terapeutisk bruk av oppløsningen (se pkt. 4.4 og 4.9).

Det er ikke blitt utført interaksjon- eller kompatibilitetsstudier med andre legemidler. Derfor skal ingen andre stoffer eller oppløsninger tilsettes Cifoban (se også pkt. 6.2).

Oppløsninger som inneholder kalsium gitt på samme nivå som filteret (dvs. dialysevæske) eller oppstrøms av filteret, kan redusere effekten av Cifoban.

Interaksjoner kan forekomme med produkter som er tilsatt natrium. Disse kan øke risiko for hypernatremi (se pkt. 4.8). Produkter som inneholder hydrogenkarbonat (eller forløpere metabolisert til hydrogenkarbonat, f.eks. acetat), kan på tilsvarende måte øke risiko for høy konsentrasjon av hydrogenkarbonat i blodet (metabolsk alkalose, se pkt. 4.8). Blodprodukter som inneholder sitrat kan på tilsvarende måte øke risiko for høyere sitratkonsentrasjon i blodet (hypokalsemi, metabolsk acidose, se pkt. 4.8) og øke risiko for en høy konsentrasjon av hydrogenkarbonat i blodet (metabolsk alkalose, se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Det finnes ingen data på bruk av Cifoban hos gravide eller ammende kvinner.

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet.

Cifoban skal ikke brukes under graviditet og amming, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med RCA nødvendig.

Fertilitet

Ingen humane data vedrørende effekten av natrium og sitrat på fertilitet er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger kan komme av Cifoban-oppløsningen eller dialysebehandlingen.

Bivirkningene er rangert under overskriftene etter rapportert frekvens ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1,000$ to $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$
Svært sjeldne	$< 1/10,000$
Ikke kjent	kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Organklasser	Frekvens	Bivirkning (Foretrukket begrep)
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Ikke kjent</i>	Hypersensitivitet
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Svært vanlige</i>	Hypokalsemi ($< 1,1$ mmol/l) (se pkt. 4.4)
		Hypernatremi (> 145 mmol/l) (se pkt. 4.4)
		Metabolsk alkalose (pH $> 7,45$) (se sitratoverbelastning i pkt. 4.4)
	<i>Vanlige</i>	Alvorlig hypokalsemi ($< 0,9$ mmol/l) (se pkt. 4.4 og 4.9).
		Hypomagnesemi ($> 0,7$ mmol/l) (se kompleksdannelse i pkt. 4.4)
		Alvorlig hypernatremi (> 155 mmol/l) (se pkt. 4.4 og 4.9)
		Alvorlig metabolsk alkalose (pH $> 7,55$) (se sitratoverbelastning i pkt. 4.4)
		Alvorlig metabolsk acidose (pH $< 7,2$) (se sitratakumulering i pkt. 4.4)
	<i>Ikke kjent</i>	Væskeoverbelastning (se administrasjonsmåte pkt. 4.2)
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Ikke kjent</i>	Hodepine*
		Anfall*
		Koma* [#]
<i>Hjertesykdommer</i>	<i>Ikke kjent</i>	Arytmi*
		Hjertestans* [#]
		Lungeødem (på grunn av alvorlig metabolsk acidose)
<i>Karsykdommer</i>	<i>Ikke kjent</i>	Hypotensjon*
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	<i>Ikke kjent</i>	Bronkospasme*
		Respirasjonsstans* [#]
		Takypné (Kussmauls respirasjon på grunn av alvorlig metabolsk acidose)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Ikke kjent</i>	Oppkast*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	<i>Ikke kjent</i>	Muskelspasmer*

*På grunn av (alvorlig) elektrolyttubalanse (f.eks. hypokalsemi, hypernatremi, hypomagnesemi) eller metabolsk alkalose.

#Potensielt livstruende

Bivirkninger kan også komme av utstyret og andre oppløsninger brukt i behandlingen. Se det gjeldende pakningsvedlegget/bruksanvisningen til det berørte produktet.

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: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>

4.9 Overdosering

Uaktsom administrering av for høye volum av Cifoban kan føre til overdose, som kan forårsake en livstruende situasjon for pasienten.

Upassende infusjon av for store mengder sitrat fører til akutt hypokalsemi (og metabolsk alkalose, hypernatremi) og kan eksponere pasienten for nevrologiske og kardiologiske komplikasjoner. En slik forstyrrelse må korrigeres ved å stoppe/reducere mengden Cifoban oppløsning umiddelbart, og ved intravenøs administrasjon av kalsium.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemodialysekonsentrater og hemofiltreringsvæsker, hemofiltreringsvæsker

ATC-kode: B05ZB

Oppløsning for RCA ved CVVHD, CVVHDF, SLEDD og TPE.

RCA er en metode for å antikoagulere blodet regionalt i en ekstrakorporal krets brukt til å rense blodet, uten å måtte bruke systemisk antikoagulasjon. RCA kan brukes i ekstrakorporale kretser med lav til moderat blodstrøm, fortrinnsvis hvor en viss fraksjon av sitratet blir fjernet av blodrensingsbehandlingen. Data fra vitenskapelig litteratur indikerer at RCA kan brukes som en førstelinje antikoagulant ved de indiserte behandlingene, og kan være av særlig nytte hos pasienter med aktiv blødning eller med en økt risiko for blødning. Vanligvis kan en høyere grad av antikoagulasjon settes som mål sammenlignet med systemisk antikoagulasjon, noe som er en fordel for kretsåpning og behandlingseffektivitet.

Avhengig av den individuelle ekstrakorporale blodrensingsbehandlingen med sitratantikoagulasjon, fjernes kalsium fra pasientens blod i variable mengder, noe som nødvendiggjør kalsiumsubstitusjon. Videre kan det ikke unngås at en del av det tilførte sitratet til RCA føres inn i pasientens systemiske kretsløp med blodet som transfunderes tilbake. Dette fører til en økning av den systemiske sitratkonsentrasjonen som generelt stabiliserer seg på et nytt nivå avhengig av den faktiske sitratinfusjonshastigheten og sitratmetabolismen i leveren og andre vev.

Kalsiumsitrat-kelatkomplekser som er til stede i pasientens blod dissosieres når mer sitrat metaboliseres enn det som tilføres systemisk. Som en nettoeffekt forblir fritt ionisert kalsium i pasientens blod og redistribueres deretter i pasientens kropp hvor det er essensielt både for beinremodellering og som en elektrolytt med viktige cellulære funksjoner i hele kroppen (f.eks. i muskelceller og nerveceller).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sitrat er en vanlig metabolitt i menneskekroppen, og et intermediat i Krebs syklus. Denne fysiologiske reaksjonsveien sammen med respirasjonsskjeden er i stand til å prosessere store mengder sitrat hos majoriteten av pasientene. Krebs syklus foregår i mitokondriene, og alle celler som inneholder disse cellulære organellene kan metabolisere sitrat. Vev som er rikt på mitokondrier som for eksempel lever, skjelettmuskulatur og nyrer, har derfor en høyere kapasitet for generering og eliminering av sitrat.

Absorpsjon og Distribusjon

Absorpsjon og distribusjon av natrium og sitrat bestemmes av pasientens kliniske tilstand, metabolsk status og gjenværende nyrefunksjon.

Biotransformasjon

Hos mennesker er sitrat et intermediat i den sentrale metabolske prosessen som kalles Krebs syklus som nevnt over. Sitrat metaboliseres raskt i mange organer/vev.

Eliminasjon

En betydelig del av sitratet fjernes med det brukte dialysatet.

Mengden sitrat som tilføres systemisk metaboliseres i de fleste somatiske celler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data med relevans for forskriver.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vann til injeksjonsvæsker

Saltsyre (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter åpning:

Fra et mikrobiologisk synspunkt må legemidlet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsforhold brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Posene oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dette legemidlet kommer i par som to identiske oppløsningsposer som kan separeres ved en perforert linje i beskyttelsesposen.

Oppløsningsposen er laget av en polypropylen-elastomerblanding. Hver pose er utstyrt med tilkoblingsslangene laget av polypropylen-elastomerblanding, en kobling laget av polykarbonat dekket med en polyolefinbasert beskyttende flerlagspose.

Pakningsstørrelser

SecuNect tilkoblingssystem: 8 poser à 1500 ml.

Safe•Lock tilkoblingssystem: 8 poser à 1500 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Oppløsningen er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning og skadet beholder skal destrueres i henhold til lokale krav.

Håndtering

Oppløsningsposene er utstyrt med enten en **SecuNect kobling** eller en **Safe•Lock kobling**.

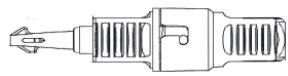
Følgende punkter må overveies før bruk av oppløsningsposen:

Aseptisk teknikk må brukes gjennom hele administrasjonen til pasienten. Oppløsningen må brukes umiddelbart etter åpning for å unngå mikrobiologisk kontaminering.

Ekstrakorporal bruk. Kun til infusjon inn i den ekstrakorporale blodkretsen.

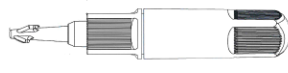
Oppløsningen er ikke tiltenkt å brukes med tilsetninger av andre legemidler.

For oppløsningsposer som er utstyrt med en **SecuNect-kobling (gjennomsiktig med en grønn ring)**:



1. Riv de to posene fra hverandre ved den perforerte skjøten uten å skade ytterposen.
2. Fjern ytterposen kun umiddelbart før bruk av oppløsningen. Undersøk oppløsningsposen (etikett, utløpsdato, klarhet av oppløsningen, at pose og ytterpose ikke er skadet).
Plastbeholdere kan iblant bli skadet under transport fra produsent til dialysekliviken eller sykehuskliviken, eller innad i kliviken. Dette kan føre til kontaminering og vekst av bakterier eller sopp i oppløsningen. Nøye inspeksjon av posen og oppløsningen før bruk er derfor nødvendig. Spesiell oppmerksomhet må gis selv den minste skade på forseglingen av posen, sømmene og hjørnene av posen. Oppløsningen må kun brukes hvis den er fargeløs og klar, og dersom posen og koblingen er uskadet og intakt.
3. Heng posen på festeanordningen ved hjelp av hullet for oppheng.
4. Fjern beskyttelseshetten fra **SecuNect-koblingen med den grønne ringen**, og fest koblingen kun til det korresponderende motstykket med samme farge for å hindre feilkobling. Ikke rør noen indre deler, og rør spesielt ikke ved toppen av koblingen. Den indre delen av koblingen leveres steril, og det er ikke meningen at denne krever ytterligere behandling med kjemiske desinfeksjonsmidler. Fest posekoblingen til slangekoblingen ved å overvinne motstanden med en vridende håndbevegelse til man hører et "klikk" og kobling er etablert.
5. Brekk av den sprø pluggen på posekoblingen, og forsikre deg om at pluggen er brukket helt av før behandlingsstart og ved posebytte.
6. Fortsett med de neste stegene som indikert i RCA-protokollen benyttet under behandlingen.

For oppløsningsposer som er utstyrt med en **Safe•Lock-kobling (gjennomsiktig)**:



1. Riv de to posene fra hverandre ved den perforerte skjøten uten å skade ytterposen.

2. Fjern ytterposen kun umiddelbart før bruk av oppløsningen. Undersøk oppløsningsposen (etikett, utløpsdato, klarhet av oppløsningen, at pose og ytterpose ikke er skadet).
Plastbeholdere kan iblant bli skadet under transport fra produsent til dialyseklinikken eller sykehusklinikken, eller innad i klinikken. Dette kan føre til kontaminering og vekst av bakterier eller sopp i oppløsningen. Nøye inspeksjon av posen og oppløsningen før bruk er derfor nødvendig. Spesiell oppmerksomhet må gis selv den minste skade på forseglingen av posen, sømmene og hjørnene av posen. Oppløsningen må kun brukes hvis den er fargeløs og klar, og dersom posen og koblingen er uskadet og intakt.
3. Heng posen på festeanordningen ved hjelp av hullet for oppheng.
4. Fjern beskyttelseshetten fra den **gjennomsiktige Safe•Lock-koblingen** og fest koblingen kun til det korresponderende motstykket for å hindre feilkobling. Ikke rør noen indre deler, og rør spesielt ikke ved toppen av koblingen. Den indre delen av koblingen leveres steril, og det er ikke meningen at denne krever ytterligere behandling med kjemiske desinfeksjonsmidler. Sett sammen posekoblingen med dens passende motstykke og vri sammen.
5. Brekk av den sprø pluggen på posekoblingen, og forsikre deg om at pluggen er brukket helt av før behandlingsstart og ved posebytte.
6. Fortsett med de neste stegene som indikert i RCA-protokollen benyttet under behandlingen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13410

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. nov 2021
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023