

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Civaron 136 mmol/l otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Civaron se isporučuje u vrećici s 1500 ml otopine spremne za primjenu.

1000 ml otopine sadrži:

Natrijev citrat	40,0 g
Na ⁺	408 mmol
Citrat ³⁻	136 mmol

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Izvantjelesna uporaba. Samo za infuziju u izvantjelesni (ekstrakorporalni) optok krvi.

Otopina je bistra i bezbojna, bez vidljivih čestica.

Teorijska osmolarnost: 544 mOsm/l
pH: 7,1 – 7,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Civaron se primjenjuje za regionalnu citratnu antikoagulaciju (RCA) u kontinuiranoj venovenskoj hemodijalizi (CVVHD), kontinuiranoj venovenskoj hemodijafiltraciji (CVVHDF), trajnoj niskoučinkovitoj (dnevnoj) dijalizi (SLEDD) i terapijskoj izmjeni plazme (TPE).

Civaron je indiciran u odraslih i djece svih dobnih skupina (osim u nedonoščadi).

4.2 Doziranje i način primjene

Civaron smije propisati samo liječnik s iskustvom u primjeni RCA-e tijekom specifičnog načina liječenja putem CVVHD-a, CVVHDF-a, SLEDD-a i/ili TPE-a. Civaron za pedijatrijsku populaciju moraju propisivati i nadzirati liječnici s iskustvom u prethodno navedenim načinima liječenja u djece.

Doziranje

Odrasli

Brzinu infuzije lijeka Civaron prije filtra treba titrirati proporcionalno protoku krvi u izvantjelesnom optoku da bi se postigla dovoljna supresija ioniziranog kalcija u krvi unutar filtra prema

primijenjenom protokolu za RCA. Općenito treba ciljati na koncentraciju ioniziranog kalcija poslije filtra ispod 0,3 – 0,35 mmol/l, što se obično postiže dozom citrata od 4 do 5 mmol po litri obrađene krvi. Potrebna brzina protoka Civarona (u ml/min) može se izračunati množenjem predviđene doze citrata s protokom krvi (u ml/min) i dijeljenjem sa 136 mmol/l (tj. koncentracijom citrata u Civaronu). Sustavna koncentracija ioniziranog kalcija u bolesnika treba se održavati unutar normalnog fiziološkog raspona, što obično zahtijeva nadomještanje kalcija.

Volumen primjene Civarona u odraslih bolesnika ne smije prelaziti 10,4 litara na dan. Izvantjelesni protok krvi mora biti dovoljan za postizanje ciljeva liječenja, ali se mora održavati dovoljno niskim da bi se izbjegla nepotrebna infuzija citrata i da bi se potaknuo klirens citrata unutar primijenjenog filtra. Time se smanjuje rizik od prekomjerne količine citrata i nakupljanja citrata (vidjeti dio 4.4). Veći protok krvi u kombinaciji s manjom dozom Civarona može nepotrebno smanjiti prohodnost filtra. U idealnom slučaju, potrebno je razmotriti sastav dijaliznih i supstitucijskih tekućina unutar navedenog protokola liječenja, otopina bez kalcija, s niskim udjelom natrija i bikarbonata. Ovo se preporučuje s obzirom na Civaron-povezanu opskrbu natrijem i puferom po primijenjenom protokolu.

Otopina za dijalizu koja ne sadrži kalcij posebno se mora razmotriti za kontinuirano liječenje. Otopina za dijalizu koja sadrži kalcij može se razmotriti za SLEDD kada odgovarajuća otopina koja ne sadrži kalcij nije dostupna. U tom se slučaju veća koncentracija ioniziranog kalcija poslije filtra može prihvatiti s obzirom na relativno kratko trajanje liječenja ili se Civaron može dozirati u većoj koncentraciji po litri obrađene krvi. Prihvatanje većih koncentracija ioniziranog kalcija poslije filtra također može biti prikladno za TPE, posebice kada nadomjesna tekućina sadrži citrat (vidjeti dio 4.4). Civaron je tada potrebno dozirati u manjoj koncentraciji po litri obrađene krvi.

Kada se primjenjuje u kombinaciji s otopinom za dijalizu koja ne sadrži kalcij za CVVHD ili CVVHDF, s količinom natrija od 133 mmol/l i količinom bikarbonata od 20 mmol/l, količina citrata koja se dodaje u krv prije ulaska u filter za dijalizu treba iznositi od 3 do 5 mmol/l krvi tijekom CVVHD-a i od 3 do 5,5 mmol/l krvi tijekom CVVHDF-a. Slične smjernice za doziranje mogu se primijeniti i na druge protokole liječenja.

Posebne populacije

Bolesnici s poremećajem metabolizma citrata

Civaron se može primjenjivati u bolesnika koji su izloženi riziku od poremećaja metabolizma citrata (npr. šok uz tešku laktičnu acidozu, teško zatajenje jetre).

Liječenje treba započeti uz primjenu dovoljno niske doze citrata.

Kada se liječenje vrši putem CVVHD-a ili CVVHDF-a pri protoku krvi koji ne premašuje 100 – 120 ml/min, količina citrata obično se održava dovoljno niskom. Početna doza citrata može iznositi 4 – 5 mmol/l krvi, u skladu s protokolom, te će se možda morati smanjiti samo ako postoje vidljivi znakovi nakupljanja citrata (vidjeti dio 4.4).

Kada se liječenje vrši putem SLEDD-a, pri protoku krvi koji ne premašuje otprilike 150 – 200 ml/min, uz barem jednaki protok dijalizata i liječenje koje ne traje više od 12 sati, količina citrata u bolesnika obično se održava dovoljno niskom. Kada se primjenjuje dijalizat koji sadrži kalcij, početna doza citrata može iznositi najviše 6 – 7 mmol/l krvi, u skladu s protokolom, te će se možda morati smanjiti samo ako postoje vidljivi znakovi nakupljanja citrata (vidjeti dio 4.4).

U slučaju liječenja putem TPE-a, klirens citrata u filtru općenito je ograničen i razmjerno je manji zbog maksimalno prihvatljivih frakcija filtracije. Izloženost citratu može se dodatno povećati upotrebom svježe zamrznute plazme (FFP) za izmjenu. Kada se izmjena vrši s pomoću FFP-a, preporučuje se da protok krvi ne premašuje 100 – 120 ml/min. Početna doza citrata može iznositi 3 – 4

mmol/l krvi, u skladu s protokolom, te će se možda morati smanjiti samo ako postoje vidljivi znakovi nakupljanja citrata (vidjeti dio 4.4).

Za sve ove terapije preporučuje se pojačano praćenje da bi se spriječilo nakupljanje citrata (vidjeti dio 4.4).

Gerijatrijska populacija

Bolesnici starije životne dobi mogu biti izloženi riziku od poremećaja metabolizma citrata. Nije potrebno smanjiti dozu. Preporučuje se redovito praćenje u svrhu otkrivanja nakupina citrata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Civaron u nedonoščadi još nije utvrđena. Nema dovoljno dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4).

Civaron se može primjenjivati u djece svih dobnih skupina (od novorođenčadi koja je rođena na vrijeme do adolescenata) kada količina citrata u bolesnika ostaje dovoljno niska. Treba napomenuti da su za najmanje bolesnike dostupni samo oskudni podaci. Oprema koja se upotrebljava mora biti prikladna za primjenu u pedijatrijskoj populaciji za navedenu težinu, uključujući potreban nizak protok krvi.

Smjernice za protok krvi i doziranje citrata po dobnj skupini

- Novorođenčad i mala djeca (od 0 do 23 mjeseci): ako je protok krvi od 7 do 8 ml/kg/min (ili veći) potreban za opremu koja se upotrebljava, početna doza citrata treba iznositi otprilike 3 mmol/l.
- Djeca (od 2 do 11 godina): protok krvi ne smije premašiti 5 – 6 ml/kg/min; početna doza citrata može iznositi otprilike 4 mmol/l krvi, u skladu s protokolom. .
- Adolescenti (od 12 do 17 godina): protok krvi mora biti dovoljan da bi se postigli ciljevi liječenja te općenito ne smije premašiti protok krvi u odraslih osoba slične težine. Početna doza citrata može iznositi otprilike 4 mmol/l krvi, u skladu s protokolom.

Doza citrata možda će se morati smanjiti ako postoje vidljivi znakovi nakupljanja citrata (vidjeti dio 4.4). Kada se liječenje vrši putem CVVHD-a ili CVVHDF-a, poželjna ciljna koncentracija ioniziranog kalcija poslije filtra iznosi manje od 0,3 – 0,35 mmol/l, ali taj cilj ovisi o mogućoj dozi citrata.

Pojačano praćenje u svrhu sprječavanja prekomjerne količine citrata i nakupljanja citrata (vidjeti dio 4.4) potrebno je u novorođenčadi i male djece te se preporučuje u djece i adolescenata.

Također pogledajte prethodno navedena razmatranja za doziranje u bolesnika s poremećajem metabolizma citrata. Da bi se ograničila količina citrata u bolesnika, potrebna je manja brzina izmjene u slučaju da je indicirana izmjena svježom zamrznutom plazmom, a također se preporučuje istovremeno nadomještanje kalcija da bi se održala normalna sustavna koncentracija ioniziranog kalcija.

Maksimalni volumeni infuzije za primjerne težine novorođenčadi rođene na vrijeme i djece do adolescentske dobi navode se u tablici u nastavku. Treba napomenuti da su uobičajeni dnevni volumeni primjene i dalje vidno ispod ovih granica, što je posljedica upotrebe umjerenih protoka krvi kako je prethodno opisano.

Tjelesna težina (kg)	Maksimalan volumen primjene (litara po danu)
2,5	1,6
3	1,9

5	2,2
10	3,2
20	4,9
30	6,4
40	8,5
50 i više	10,4

Način primjene

Izvantjelesna uporaba. Samo za infuziju u izvantjelesni optok krvi.

Infuzija se vrši isključivo s pomoću integrirane pumpe unutar uređaja za izvantjelesno pročišćavanje krvi koji je proizvođač namijenio za infuziju koncentrirane otopine citrata u segmentu pretpumpe u sustavu pristupnih cijevi („linija za pristup krvi”) da bi se smanjio rizik od bilo kakvog nehotičnog predoziranja (vidjeti dio 4.9). Uređaj također mora ukloniti volumen lijeka Civaron u efluent da bi se spriječilo preopterećenje tekućinom (vidjeti dio 4.8).

Posebna upozorenja i mjere opreza u dijelu 4.4 moraju se uzeti u obzir, posebice ona koja se odnose na praćenje i potrebu za dodatnim nadomještanjem.

Također:

- Civaron se smije primjenjivati samo u skladu s odgovarajućim protokolom za RCA. Smiju ga primjenjivati samo liječnik s iskustvom u primjeni RCA-e i zdravstveni stručnjaci koji su prošli odgovarajuću obuku za navedene vrste liječenja te za primjenu relevantnih proizvoda ili se smije primjenjivati pod njihovim nadzorom.
- Morate se pridržavati uputa za rukovanje uređajem za izvantjelesno pročišćavanje krvi koji se upotrebljava i sustavom cijevi koje isporučuje proizvođač.
- Civaron se može primjenjivati za RCA na odjelu intenzivne njege ili u sličnim uvjetima, a mora se upotrebljavati pod pomnim liječničkim nadzorom i uz stalno praćenje.

Za upute o rukovanju medicinskim proizvodom prije primjene pogledajte dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar
- Poznat teški poremećaj metabolizma citrata (vidjeti dio 4.4 Nakupljanje citrata zbog poremećaja metabolizma)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Učestalosti praćenja vrijednosti seruma u bolesnika

Navedena liječenja zahtijevaju pomno praćenje hemodinamičkog statusa, ravnoteže tekućina i razine glukoze te ravnoteže elektrolita i acidobazne ravnoteže bolesnika prije i tijekom liječenja. Točna učestalost ovisi o statusu bolesnika i koliko brzo liječenje može izazvati promjene u volumenu krvi i sastavu bolesnika: npr., TPE može izazvati te promjene brže od CVVHD-a. To se mora odraziti u protokolu liječenja i protokolu za RCA.

Prilikom primjene lijeka Civaron, to može uključivati sljedeće učestalosti praćenja i pojedinosti:

- Ionizirani kalcij, pH i bikarbonat, natrij i laktat u bolesnika, u skladu s kliničkim potrebama, moraju se mjeriti na početku ili najmanje 1 sat nakon početka liječenja. Dodatne primjerne učestalosti mjerenja su 1 sat za TPE, 3 – 4 sata za SLEDD te najviše 6 – 8 sati za CVVHD i CVVHDF.

- Kada se primjenjuju uravnotežene otopine, mjerenje prije i poslije liječenja (TPE, SLEDD) ili dnevno mjerenje (CVVHD, CVVHDF) magnezija i ukupnog kalcija može biti dovoljno.
- Pojačano praćenje općenito zahtijeva 2 – 4 puta veću učestalost.
- Uređaj za mjerenje plinova u krvi mora biti izravno dostupan.
- Poželjno je da mjesto uzorkovanja bude zaseban arterijski pristup. Priključak za uzorkovanje u pristupnoj liniji često je dostupan, no njegova upotreba može dovesti do lažnih rezultata mjerenja u slučaju ponovne cirkulacije na vrhu katetera.

Ako je praćenje ioniziranog kalcija u optoku dio primijenjenog protokola za RCA, potreban je odgovarajući priključak za uzorkovanje. U protokolu za RCA može se zahtijevati da se prvo mjerenje obavi unutar 20 – 30 minuta nakon početka liječenja da bi se potvrdila ispravnost optoka te da se naknadna mjerenja obave nakon svake prilagodbe doze lijeka Civaron (pričekati > 5 minuta nakon prilagodbe prije uzimanja uzorka za utvrđivanje nove koncentracije ioniziranog kalcija).

Nakupljanje citrata zbog poremećaja metabolizma

U djece i odraslih bolesnika sa smanjenom funkcijom metabolizma citrata, primjerice u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre, hipoksijom (hipoksemijom) ili poremećajem metabolizma kisika, RCA može uzrokovati nakupljanje citrata. Znakovi su ionizirana hipokalcemija, povećana potreba za nadomještanjem kalcija, omjer ukupnog i ioniziranog kalcija veći od 2,25 i/ili metabolička acidoza. Rani znakovi mogu uključivati smanjenje klirensa laktata tijekom liječenja. U tom će slučaju možda biti potrebno povećati protok dijalizata, smanjiti protok krvi, smanjiti dozu citrata ili prestati primjenjivati Civaron za antikoagulaciju. Preporučuje se pojačano praćenje.

Prekomjerna količina citrata

Civaron ima hipernatrijemični učinak, a nakon što se razgradi, postaje izvor bikarbonata. Prilikom odlučivanja o sastavu drugih tekućina u okviru protokola za RCA, prednost se daje niskim koncentracijama natrija i bikarbonata (vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene). Jatrogena metabolička alkalozna i hipernatrijemija svedeno se mogu razviti te se mogu liječiti smanjenjem protoka krvi ili, kada je to obuhvaćeno primijenjenim protokolom za RCA, povećanjem protoka dijalizata. Ovim intervencijama smanjuje se količina natrijevog citrata u bolesnika. Također, za metaboličku alkalozu, može se razmotriti kontrolirana infuzija npr. natrijeva klorida od 0,9 %. Slično, za hipernatrijemiju se također može razmotriti kontrolirana infuzija npr. otopine glukoze od 5 %. U oba slučaja nadležni liječnik treba razmotriti dodatno opterećenje volumenom.

U suprotnome začepljenje filtra (tj. smanjena propusnost filtra) može dovesti do prekomjerne količine citrata. Začepljenje filtra može smanjiti uklanjanje kalcija, citrata, natrija i ostalih tvari te uzrokovati hiperkalcemiju, metaboličku alkalozu, hipernatrijemiju i ostala odstupanja od očekivanog učinka liječenja. U tom slučaju vjerojatno više neće biti moguće ispraviti nepravilnosti putem prethodno navedenih intervencija. Filtar se tada mora izmijeniti.

Za nehотиčno predoziranje medicinskim proizvodom pogledajte dio 4.9.

Nedovoljna količina citrata

Ako druge otopine koje se primjenjuju u okviru protokola za RCA prekomjerno nadomještau natrij i bikarbonatni pufer lijeka Civaron, može doći do razvoja jatrogene metaboličke acidoze i hiponatrijemije. Takva neravnoteža seruma može se liječiti povećanjem protoka krvi ili, ako je to obuhvaćeno protokolom za RCA, smanjenjem protoka dijalizata. Ovim intervencijama povećava se količina natrijevog citrata u bolesnika. Također, trajna metabolička acidoza i hiponatrijemija mogu se liječiti kontroliranom infuzijom otopine natrijevog hidrogenkarbonata.

Produljena imobilizacija bolesnika

Prilikom liječenja putem RCA-e, rani pokazatelj ionizirane hiperkalcemije može biti maskiran smanjenjem brzine infuzije kalcija. Do pregradnje/demineralizacije kostiju posebice može doći u bolesnika koji dugo vremena provode u nepomičnom položaju, a to dovodi do oslobađanja kalcija iz

kostiju. To naposljetku može dovesti do prijeloma kostiju. U bolesnika koji se neprekidno liječe putem RCA-e dulje od 2 tjedna ili u bolesnika u kojih se brzina infuzije kalcija progresivno smanjuje, markeri koštane pregradnje moraju se pomno pratiti.

Rano začepljenje unatoč RCA-i

Do ranog začepljenja može doći unatoč prikladnoj RCA-i u bolesnika u hiperkoagulacijskom stanju ili u kojih se sumnja na isto (npr. trombocitopenija tipa II izazvana heparinom). U tom će slučaju možda biti potrebno primijeniti odgovarajući sustavni antikoagulans. RCA se također može upotrebljavati za dodatno poboljšanje prohodnosti filtra.

Mjere opreza

Trovanja koja dovode do disfunkcije mitohondrija

Bolesnike s poznatom teškom disfunkcijom mitohondrija (npr. trovanje paracetamolom ili metforminom) poželjno je liječiti drugim antikoagulansima da bi se smanjio rizik od nakupljanja citrata (pogledati prethodni dio 4.4). Ako se započne liječenje lijekom Civaron, mora se razmotriti doziranje za posebne populacije navedeno u dijelu 4.2.

Postojeća hipokalcemija

Kritično bolesne osobe mogu imati hipokalcemiju. U slučaju liječenja putem RCA-e može doći do pada sustavne koncentracije ioniziranog kalcija tijekom prvih sati liječenja koja se naknadno stabilizira. Stoga je poželjno da se postojeća hipokalcemija liječi prije nego što se započne s postupkom da bi se smanjio rizik od bilo kakve klinički značajne hipokalcemije nakon početka liječenja.

Kompleksiranje i klirens kalcija i magnezija

Citrat kelira ione kalcija i magnezija koji, putem naknadne eliminacije unutar filtra, mogu uzrokovati hipokalcemiju (vidjeti dio 4.8 i 4.9) i/ili hipomagnezijemiju (vidjeti dio 4.8). Infuzija kalcija radi nadomještanja gubitaka često je standardna praksa, a nadomještanje magnezijem također može biti potrebno. Potreba za nadomještanjem mora biti dio protokola za RCA.

Nadomještanje proizvoda od krvi (TPE)

Proizvodi krvne plazme koji sadrže citrat, npr. svježa zamrznuta plazma, redovito su dio protokola izmjene za TPE u kritično bolesnih osoba. Osim što sadrže citrat, proizvodi od krvi također mogu imati hipernatrijemični učinak. Stoga se rizik od nakupljanja citrata i prekomjerne količine citrata povećava (vidjeti prethodno navedeno). Liječenje mora biti dio protokola za RCA.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije specifične za proizvod

Farmakodinamičke reakcije između sastojaka lijeka Civaron se ne očekuju. Interakcije se mogu očekivati isključivo u slučaju neprikladne ili neispravne terapijske primjene otopine (vidjeti dio 4.4 i 4.9).

Studije o interakciji ili kompatibilnosti s drugim medicinskim proizvodima nisu provedene. Stoga se u lijek Civaron ne smije dodavati nijedna druga tvar ili otopina (također vidjeti dio 6.2).

Otopine koje sadrže kalcij i koje se primjenjuju na razini filtra (tj. tekućina za dijalizu) ili uzlazno od filtra mogu smanjiti učinak lijeka Civaron.

Interakcije su moguće kod proizvoda obogaćenih natrijem koji mogu povećati rizik od hipernatrijemije (vidjeti dio 4.8). Sukladno navedenome, proizvodi koji sadrže hidrogenkarbonat (ili prekursori koji se

razgrađuju proizvodnjom hidrogenkarbonata, npr. acetat) mogu povećati rizik od visoke koncentracije hidrogenkarbonata u krvi (metabolička alkalozna, vidjeti dio 4.8). Sukladno navedenom, proizvodi od krvi koji sadrže citrat mogu povećati rizik od veće koncentracije citrata u krvi (hipokalcemija, metabolička acidoza, vidjeti dio 4.8) i povećati rizik od visoke koncentracije hidrogenkarbonata u krvi (metabolička alkalozna, vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Civaron u trudnica ili dojilja.

Ispitivanja provedena na životinjama nisu dovoljna u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Civaron se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje putem RCA-e.

Plodnost

Podaci prikupljeni kod ljudi o učinku natrija i citrata na plodnost nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Nuspojave se mogu javiti uslijed primjene otopine Civaron ili liječenja putem dijalize.

Nuspojave lijeka rangirane su prema učestalosti prijavljivanja prema sljedećem sporazumu:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1,000$ to $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$
Vrlo rijetko	$< 1/10,000$
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Učestalost	Nuspojave (željeni naziv)
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	<i>Nepoznato</i>	Preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	<i>Vrlo često</i>	Hipokalcemija ($< 1,1$ mmol/l) (vidjeti dio 4.4)
		Hipernatrijemija (> 145 mmol/l) (vidjeti dio 4.4)
		Metabolička alkalozna (pH $> 7,45$) (vidjeti odjeljak koji se odnosi na prekomjernu količinu citrata u dijelu 4.4)
	<i>Često</i>	Teška hipokalcemija ($< 0,9$ mmol/l) (vidjeti dio 4.4 i 4.9)
		Hipomagnezijemija ($< 0,7$ mmol/l) (vidjeti odjeljak koji se odnosi na kelaciju putem citrata u dijelu 4.4)
		Teška hipernatrijemija (> 155 mmol/l) (vidjeti dio 4.4 i 4.9)

		Teška metabolička alkalozna (pH > 7,55) (vidjeti odjeljak koji se odnosi na prekomjernu količinu citrata u dijelu 4.4)
		Teška metabolička acidoza (pH < 7,2) (vidjeti odjeljak koji se odnosi na nakupljanje citrata u dijelu 4.4)
	<i>Nepoznato</i>	Prekomjerna količina tekućine (vidjeti način primjene u dijelu 4.2)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	<i>Nepoznato</i>	Glavobolja *
		Napadaj *
		Koma *#
<i>Srčani poremećaji</i>	<i>Nepoznato</i>	Aritmija *
		Srčani zastoj *#
		Plućni edem (zbog teške metaboličke acidoze)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	<i>Nepoznato</i>	Hipotenzija *
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	<i>Nepoznato</i>	Bronhospazam *
		Respiratorni zastoj *#
		Tahipneja (Kussmaulovo disanje zbog teške metaboličke acidoze)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	<i>Nepoznato</i>	Povraćanje *
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	<i>Nepoznato</i>	Spazmi u mišićima *

* Zbog (teške) neravnoteže elektrolita (npr. hipokalcemija, hipernatrijemija, hipomagnezijemija) ili metaboličke alkaloze

potencijalno opasno po život

Do neželjenih događaja također može doći zbog opreme i drugih otopina koje se primjenjuju u liječenju. Pogledajte primjenjivu uputu o lijeku / primjenjive upute za upotrebu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nehotična primjena prevelikih količina lijeka Civaron može dovesti do predoziranja, što može biti opasno po život bolesnika.

Neodgovarajuća infuzija prevelikih količina citrata uzrokuje akutnu hipokalcemiju (i metaboličku alkalozu, hipernatrijemiju) te se time bolesnika može izložiti neurološkim i srčanim komplikacijama. Ova se nepravilnost mora ispraviti tako da se odmah prekine primjena / smanji količina otopine Civaron te da se izvrši intravenska primjena kalcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hemodijalizati i hemofiltrati, hemofiltrati
ATK oznaka: B05ZB

Otopina za RCA u liječenju putem CVVHD-a, CVVHDF-a, SLEDD-a i TPE-a.

RCA je metoda za regionalnu antikoagulaciju krvi u izvantjelesnom optoku koja je namijenjena za pročišćavanje krvi bez potrebe za upotrebom sustavnog antikoagulansa. RCA se može upotrebljavati u izvantjelesnim optocima u kojima je protok krvi nizak do srednji te u slučajevima kada je poželjno da se određeni dio citrata ukloni pročišćavanjem krvi. Podaci iz znanstvene literature ukazuju na to da se RCA može upotrebljavati kao prva linija liječenja antikoagulansom za navedena liječenja; a to je posebice korisno za bolesnike s aktivnim krvarenjem ili bolesnike koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja. Obično je moguće postići veći stupanj antikoagulacije u odnosu na sustavnu antikoagulaciju, što pogoduje prohodnosti optoka i učinkovitosti liječenja.

Ovisno o pojedinačnom liječenju izvantjelesnim pročišćavanjem krvi koja je antikoagulirana citratom, kalcij se uklanja iz krvi bolesnika u različitim količinama, čime se stvara potreba za nadomještanjem kalcija. Također, dio citrata koje je primijenjen infuzijom za RCA neizbježno ulazi u sustavnu cirkulaciju bolesnika u kojeg je izvršena ponovna transfuzija krvi. To izaziva povećanje sustavne koncentracije citrata koja se obično stabilizira na novoj razini, ovisno o stvarnoj brzini infuzije citrata i metabolizmu citrata u jetri i drugim tkivima.

Kelatni kompleksi kalcija i citrata koji se nalaze u krvi bolesnika razdvajaju se kada se više citrata razgradi nego što ga se infuzijom unese u sustav. Kao neto učinak, slobodni ionizirani kalcij ostaje u krvi bolesnika te se nakon toga ponovno raspodjeljuje u tijelu bolesnika na ona mjesta na kojima je nužno neophodan za obnavljanje kostiju te po cijelom tijelu u obliku elektrolita s ključnim staničnim funkcijama (npr. u stanicama mišića i neuronima).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Citrat je uobičajen metabolit u ljudskom tijelu i međuproizvod u Krebsovom ciklusu. Ovaj fiziološki put, zajedno s respiratornim lancem, u većini bolesnika može preraditi velike količine citrata. Krebsov ciklus odvija se u mitohondrijima, a sve stanice koje sadrže ove stanične organele mogu razgraditi citrat. Tkiva bogata mitohondrijima poput jetre, skeletnih mišića i bubrega stoga imaju veću sposobnost proizvodnje i eliminacije citrata.

Apsorpcija i distribucija

Apsorpcija i distribucija natrija i citrata određuje se na temelju kliničkog stanja, metaboličkog statusa i preostale funkcije bubrega bolesnika.

Biotransformacija

Citrat je u ljudi međuproizvod u središnjem metaboličkom putu koji se naziva Krebsov ciklus, kako je prethodno navedeno. Citrat se brzo razgrađuje u nekoliko organa/tkiva.

Eliminacija

Značajan dio citrata eliminira se putem efluenta.

Količina citrata koja se infuzijom unosi u sustav razgrađuje se u većini somatskih stanica.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje neklinički podaci koji su značajni za liječnika koji propisuje lijek.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja:

S mikrobiološkog gledišta, ovaj se proizvod mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom upotrebe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati u hladnjaku ili zamrzavati.

Čuvajte vrećice u vanjskom kartonskom pakiranju u svrhu zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ovaj se medicinski proizvod isporučuje u paru, kao dvije jednake vrećice s otopinom koje se mogu odvojiti s pomoću proreza za odvajanje na zaštitnoj vrećici.

Vrećica s otopinom izrađena je od mješavine polipropilena i elastomera. Svaka vrećica sadrži priključne cijevi koje su izrađene od mješavine polipropilena i elastomera i priključak koji je izrađen od polikarbonata te je prekrivena zaštitnom višeslojnom vrećicom na bazi poliolefina.

Veličine pakiranja

Priključak SecuNect:
8 vrećica zapremnine 1500 ml

Priključak Safe•Lock:
8 vrećica zapremnine 1500 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje

Otopina služi samo za jednokratnu primjenu. Sva neiskorištena otopina i oštećeni spremnik moraju se zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Rukovanje

Vrećice s otopinom sadrže **priključak SecuNect** ili **priključak Safe•Lock**.

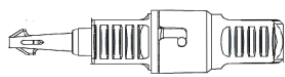
Prije upotrebe vrećice s otopinom u obzir je potrebno uzeti sljedeće napomene:

Tijekom čitave primjene u bolesnika potrebno je upotrebljavati aseptičnu tehniku. Otopina se mora primijeniti odmah nakon otvaranja da bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija.

Izvantjelesna uporaba. Samo za infuziju u izvantjelesni optok krvi.

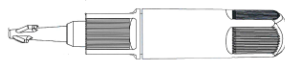
Otopina nije namijenjena da se primjenjuje za dodavanje bilo kakvih lijekova.

Za vrećice s otopinom koje sadrže priključak SecuNect (prozirni sa zelenim prstenom):



1. Odvojite dvije vrećice na prerezu za odvajanje, a da ne oštetite cjelovitost vanjskog omota.
2. Uklonite vanjski omot tek neposredno prije primjene otopine. Provjerite vrećicu s otopinom (oznaku, rok valjanosti, bistrinu otopine, neoštećenost vrećice i vanjskog omota).
Plastični spremnici povremeno se mogu oštetiti tijekom prijevoza od proizvođača do klinike za dijalizu ili bolničke klinike ili unutar same klinike. To može dovesti do kontaminacije i rasta bakterija ili gljivica u otopini. Stoga se vrećica i otopina obavezno moraju pažljivo pregledati prije primjene. Posebnu pozornost mora se obratiti na čak i najmanje oštećenje na zatvaraču vrećice, spojenim rubovima i u kutovima vrećice. Otopina se smije primjenjivati samo ako je bezbojna i bistra te ako su vrećica i priključak neoštećeni i netaknuti.
3. Objesite vrećicu na namjenski dodatak s pomoću rupice za vješanje na vrećici.
4. Uklonite zaštitni poklopac s **priključka SecuNect sa zelenim prstenom** i pričvrstite priključak isključivo na odgovarajući dio iste boje da bi se spriječilo pogrešno priključivanje. Nemojte dodirivati unutarnje dijelove, a posebice vrh priključka. Unutarnji dio priključka isporučuje se sterilan i nije namijenjen za daljnju obradu kemijskim dezinficijensima. Ručno spojite priključak vrećice s priključkom cijevi tako da ih zakrenete te primjenjujte pritisak dok ne čujete „klik” i dok se dijelovi ne spoje.
5. Prije početka liječenja i u slučaju promjene vrećice slomite lomljivi klin priključka vrećice i provjerite je li klin potpuno slomljen.
6. Nastavite sa sljedećim koracima kako je navedeno u protokolu za RCA koji se primjenjuje za liječenje.

Za vrećice s otopinom koje sadrže priključak Safe•Lock (prozirni):



1. Odvojite dvije vrećice na prerezu za odvajanje, a da ne oštetite cjelovitost vanjskog omota.
2. Uklonite vanjski omot tek neposredno prije primjene otopine. Provjerite vrećicu s otopinom (oznaku, rok valjanosti, bistrinu otopine, neoštećenost vrećice i vanjskog omota).
Plastični spremnici povremeno se mogu oštetiti tijekom prijevoza od proizvođača do klinike za dijalizu ili bolničke klinike ili unutar same klinike. To može dovesti do kontaminacije i rasta bakterija ili gljivica u otopini. Stoga se vrećica i otopina obavezno moraju pažljivo pregledati prije primjene. Posebnu pozornost mora se obratiti na čak i najmanje oštećenje na zatvaraču vrećice, spojenim rubovima i u kutovima vrećice. Otopina se smije primjenjivati samo ako je bezbojna i bistra te ako su vrećica i priključak neoštećeni i netaknuti.
3. Objesite vrećicu na namjenski dodatak s pomoću rupice za vješanje na vrećici.

4. Uklonite zaštitni poklopac s **prozirnog priključka Safe•Lock** i pričvrstite priključak isključivo na odgovarajući dio da bi se spriječilo pogrešno priključivanje. Nemojte dodirivati unutarnje dijelove, a posebice vrh priključka. Unutarnji dio priključka isporučuje se sterilan i nije namijenjen za daljnju obradu kemijskim dezinficijensima. Spojite priključak vrećice s odgovarajućim dijelom i zakrenite ih zajedno.
5. Prije početka liječenja i u slučaju promjene vrećice slomite lomljivi klin priključka vrećice i provjerite je li klin potpuno slomljen.
6. Nastavite sa sljedećim koracima kako je navedeno u protokolu za RCA koji se primjenjuje za liječenje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-420257974

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.01.2022.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.10.2023.