

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citrasol HF-CIT-PRE, oplossing voor hemofiltratie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De presentatie bestaat uit één oplossing verpakt in een kartonnen doos:

Twee 5000 ml PVC zakken met Citrasol HF-CIT-PRE, calcium vrije, vervangingsoplossing met pH 4.5 – 6.5, bevat natriumcitraat voor anticoagulantie van het extracorporale circuit. Citrasol HF-CIT-PRE zorgt voor een passend hemofiltratie therapie. De Citrasol HF-CIT-PRE vervangingsvloeistof bevat geen calcium. Calcium moet separaat geïnfundeerd worden in een dosis overeenkomstig een lokaal protocol. Citrasol HF-CIT-PRE is een elektrolyten oplossing die citraat als anticoagulans. Er hoeft niet apart een anticoagulans toegediend te worden. Citrasol HF-CIT-PRE is uitsluitend bedoeld voor zogenaamde voorverdunding.

Calciumvrij, citraat bevattende vervangingsoplossing

Elke 1000 ml bevat:

Natriumchloride	5.85 g
Kaliumchloride	0.22 g
Magnesiumchloride hexahydraat	0.10 g
Glucose	0.99 g
Tri-natriumcitraat dihydraat	3.91 g
Water voor injectie q.s. tot	1000 ml

Levert in mMol/1000ml:

Na ⁺	139.9
K ⁺	3.0
Mg ²⁺	0.5
Cl ⁻	104.0
Glucose	5.0
Citraat ³⁻	13.3

Theoretische Osmolariteit: 266 mOsmol/l

pH: 4.5 – 6.5

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor hemofiltratie

Citrasol HF-CIT-PRE is een heldere, steriele en pyrogeenvrije oplossing bevattende tri-natriumcitraat als anticoagulans.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Te gebruiken als elektrolyten oplossing bevattende tri-natriumcitraat als plaatselijk anticoagulans tijdens continue nierfunctie vervangende therapie (CRRT)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik en het behandelen van Citrasol HF-CIT-PRE dient uitgevoerd te worden onder toezicht van gekwalificeerd personeel conform een vooraf-vastgesteld protocol als onderdeel van een CVVH procedure. Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor gebruik in ziekenhuizen. CVVH = Continue Veno-Veneuze Hemofiltratie wordt gewoonlijk uitgevoerd op een Intensive Care afdeling door specifiek getraind personeel.

Dosering volwassenen

Citrasol HF-CIT-PRE wordt toegediend voor het filter, om bloedstolling door chelaatvormend geïoniseerd calcium en zorgend voor een sterke hypocalcemie in het filter.

Zowel de hemofiltratie dosering, de hoeveelheid uitgewisselde vloeistof (gefiltreerd en vervangen), als het netto vloeistof verlies per uur hangen af van de gevolgde procedure.

Voor een adequate anticoagulatie in het filter dient een citraat concentratie van ongeveer 4 mMol/l aangehouden worden voor het filter, dit geeft een geïoniseerd calcium concentratie van 0.25-0.35 mMol/l na het filter.

Monitoring van het post-filter calcium is echter niet nodig. De standaard instellingen voor de stroomsnelheid van het bloed en de vervangingsvloeistof, die citraat bevat, moeten beschreven worden in het lokale protocol en zijn afhankelijk van de voorgeschreven hemofiltratie dosering. Elke afwijking van de lokale standaard is uitsluitend toegestaan na consultering van de verantwoordelijke arts.

Huidige richtlijnen bevelen een snelheid van de substitutie-pomp van 25 ml/kg lichaamsgewicht/uur aan voor continue nierfunctie vervangende therapie (CRRT) op basis van citraat. Daarmee kan op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt de benodigde stroomsnelheid van de HF-CIT-PRE substitutiepomp berekend worden. Gebaseerd op deze stroomsnelheid worden de stroomsnelheid van de bloedpomp en de calciumpomp bepaald. Er dient ook rekening gehouden te worden met de geïoniseerd calcium plasmaspiegel van de patiënt voor wat betreft de stroomsnelheid bepaling van de calciumpomp om normale geïoniseerd calcium plasmaspiegels te verkrijgen.

Er is geen standaard substitutie protocol. Een voorbeeld van een lokaal protocol zou kunnen zijn:

Flow schema pre-dilutie citraat CVVH en calciumglubionaat bij gebruik van HF-CIT-PRE bij volwassenen:

		iCa waarde gemeten in de patiënt	0.8 - 0.9 mmol/l	0.9 - 1.0 mmol/l	1.0 - 1.1 mmol/l	1.0 - 1.2 mmol/l
Bloedpomp ml/min	Citrasol HF-CIT-PRE substitutiepomp ml/uur		Calciumpomp ml/uur			
140	1.900		15	11	9.5	7.5
160	2.100		16.5	12.5	10.5	8.5
180	2.400		18	14	12	10
200	2.700		20	16	13.5	11
220	3.000		22	18	15	12
240	3.200		23.5	19.5	16	12.5
260	3.500		25.5	21.5	17.5	13.5
280	3.800		Juiste dosis gebaseerd op lab waarde van iCa			
300	4.000		Juiste dosis gebaseerd op lab waarde van iCa			

Als een snelheid van de substitutiepomp van 25 ml/kg lichaamsgewicht/uur niet geschikt is voor een individuele patiënt, kan een andere snelheid van de substitutiepomp gekozen worden gebaseerd op het lichaamsgewicht van deze patiënt


Pediatrie patiënten

Citrasol HF-CIT-PRE kan gebruikt worden bij pediatrie patiënten. De benodigde stroomsnelheid vande Citrasol HF-CIT-PRE substitutiepomp wordt berekend gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt. Gebaseerd op de snelheid van de substitutie vloeistof, de stroomsnelheid van de bloedpomp en-met aanvullende informatie over de geïoniseerd calcium bloedplasma spiegel van de patiënt- dient de stroomsnelheid van de calciumpomp bepaald te worden, om een normale geïoniseerd calcium plasma spiegel te verkrijgen.

Zuur-base verstoringen en elektrolyten depletie (b.v. hypocalcemie, hypokaliëmie) kunnen optreden. Regelmatige bepalingen van de respectievelijke parameters kunnen directe correctieve acties mogelijk maken.

Er is geen standaard substitutie protocol voor pediatrie patiënten. Een voorbeeld voor een lokaal substitutie protocol zou kunnen zijn:

Flow schema pre-dilutie citraat CVVH en calciumglubionaat bij gebruik van HF-CIT-PRE bij pediatrie patiënten:

		iCa waarde gemeten in de patiënt	0.8 - 0.9 mmol/l	0.9 - 1.0 mmol/l	1.0 - 1.1 mmol/l	1.0 - 1.2 mmol/l
Bloedpomp ml/min	Citrasol HF-CIT-PRE substitutiepomp ml/uur		Calciumpomp ml/uur			
		Patiënt gewicht				
80	1.000	kinderen 40 - 50 kg	7	6	5	4
110	1.500	kinderen 50 - 60 kg	11	9	7	6

Aangezien Citrasol HF-CIT-PRE een isotone oplossing met betrekking tot de toniciteit van de vloeistof is, gebaseerd op de hoeveelheid natrium in de vloeistof, worden metabole veranderingen met betrekking tot natrium niet verwacht. In verband met de zuur-base balans, is het noodzakelijk dat de geïnfundeerde hoeveelheid citraat gemetaboliseerd wordt tot bicarbonaat. In het geval van verminderde metabolisatie, vooral veroorzaakt door een verminderde leverfunctie, wordt ophoping van citraat vergezeld door een hoog-anion kloof acidose. Dit wordt normaal gemonitord in een geprotocoliseerd veiligheids algoritme.

Wijze van toediening

De calcium vrije substitutie vloeistof Citrasol HF-CIT-PRE dient toegediend te worden in het extra-corporale deel in *pre-dilutie*, via de substitutie pomp van het hemofiltratie circuit. De 13,3 mMol/l tri-natriumcitraat wordt gebruikt als een anticoagulans van het extra-corporale bloed circuit en is toegevoegd met de elektrolyten oplossing.

De hemofiltratie oplossing mag niet intraveneus toegediend worden buiten de opzet van hemofiltratie.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Citrasol HF-CIT-PRE dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met verminderde leverfunctie, omdat ophoping van citraat metabole veranderingen kan veroorzaken. (zie rubriek 4.4)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In verband met de samenstelling van de oplossing en de grote hoeveelheden die geïnfundeed worden, is monitoring van vitale signalen, hemodynamische status, zuur base en elektrolyten noodzakelijk bij hemofiltratie met citraat. Daar en boven kan deze behandeling alleen plaatsvinden onder medische supervisie, na adequate training van het personeel en implementatie van een lokaal protocol aangepast aan de beschreven hemofiltratie dosering. Als de monitoring niet voldoende is of als het protocol niet strikt gevolgd wordt, kan het gebruik van citraat leiden tot verstoring van de elektrolyten balans.

Anticoagulatie met citraat heeft complexe metabole consequenties. Zodat speciale aandacht voor de volgende punten nodig is:

1. Naast het feit dat citraat een anticoagulans is, werkt het als buffer en wordt ook als zodanig gebruikt.
2. Aangezien Citrasol HF-CIT-PRE substitutie oplossing geen calcium bevat, dient intraveneus calcium separaat vervangen te worden, aangepast aan de bloed- en ultrafiltraat stroom. Het lokale protocol moet gevolgd worden met betrekking tot de dosering en de toedieningsweg van calcium.
3. De hoeveelheid citraat die verloren gaat door ultrafiltratie is afhankelijk van de ultrafiltratie stroom.
4. Als de lever en skeletspieren citroenzuur niet kunnen metaboliseren, wordt bicarbonaat niet gevormd en kan citraat accumuleren. Metabole acidose en hypocalciëmie kunnen optreden (zie hieronder: Accumulatie van citraat door verminderde metabolisatie)

De samenstelling van Citrasol HF-CIT-PRE substitutie oplossing is speciaal geselecteerd voor gebruik bij hemofiltratie therapie. Calcium moet separaat toegediend worden. Om metabole veranderingen te voorkomen, dienen de plasmaspiegels van natrium, kalium, bicarbonaat en geïoniseerd calcium en de pH tenminste elke 6 uur beoordeeld te worden.

Aangezien citraat ook magnesium bindt, dient de plasmaspiegel hiervan tenminste 2 x per dag beoordeeld te worden.

Citrasol HF-CIT-PRE bevat geen fosfaat, zoals de meeste beschikbare substitutie vloeistoffen. Omdat verlies van fosfaat ernstige consequenties heeft voor de patiënt is het belangrijk dat de plasma fosfaat spiegel wordt beoordeeld (eenmaal per dag) met toediening van fosfaat in het geval van hypofosfatemie.

Aangezien systemische anticoagulatie niet plaatsvindt, dient de patiënt normale trombose profylaxe te krijgen, tenzij dit gecontraïndiceerd is.

Ophoping van citraat door verminderde metabolisatie

Speciale aandacht is nodig voor patiënten met leverfalen (levercirrose of acuut leverfalen) of shock. Als hemofiltratie met citraat wordt toegediend aan deze patiënten, wordt een frequentere monitoring van citraat accumulatie aangeraden (elke 3 – 6 uur in plaats van een maal per 24 uur).

Als de lever en skeletspieren citroenzuur niet kunnen metaboliseren, wordt bicarbonaat niet gevormd en kan citraat accumuleren. Metabole acidose en hypocalciëmie kunnen optreden. Ophoping van citraat kan opgemerkt worden door de geïoniseerd calcium-, totaal calcium- en de bicarbonaatconcentratie in het bloed te monitoren. Als citraat accumuleert, gaat de ratio van totaal t.o.v. geïoniseerd calcium omhoog.

Als de totaal/geïoniseerd calcium ratio stijgt boven 2,3, moet de citraat buffer verminderd of gestopt worden. Om een metabole acidose te corrigeren, moet bicarbonaat vervangen worden. De CVVH kan voortgezet worden zonder anticoagulantie, of met een lage dosis heparine

Ophoping van citraat door een verkeerde infusie

Verkeerde infusie van te grote hoeveelheden citraat is mogelijk met deze voorgemengde oplossing. Hoewel het risico lager is in verhouding tot hypertone citraat oplossingen, de totale hoeveelheid citraat die geïnfundeed wordt kan de metabole capaciteit van de klaring overschrijden. Dit kan resulteren in myocardiale depressie, hypotensie, door acute hypocalciëmie, metabole alkalose en hypernatriëmie (zie rubriek 4.9)

De anticoagulans bevattende hemofiltratie oplossing Citrasol HF-CIT-PRE mag alleen gebruikt worden als de oplossing helder is.

Microbiële contaminatie, door beschadiging van de zak tijdens transport en opslag, is mogelijk. Daarom is een nauwkeurige visuele inspectie voor aansluiting van de zak en gebruik van de oplossing noodzakelijk.

Gebruik deze oplossing nooit buiten de setting van hemofiltratie. Gebruik deze oplossing nooit zonder een pomp met volume controle. Gebruik deze oplossing nooit zonder additionele calcium infusie.

Pediatrische patiënten

Regelmatige bepaling van de pH en elektrolyten is noodzakelijk om metabole veranderingen (bv. zuur-base verstoringen, abnormale concentraties geïoniseerd calcium en andere elektrolyten) bij kinderen zoveel mogelijk te voorkomen. Langdurige regionale citraat anticoagulantie bij hemofiltratie kan hypocalciëmie opwekken. Dit kan, samen met

hyperparathyreoïdie en osteomalacie, groei vertraging bij kinderen veroorzaken. Dus dient langdurige behandeling vermeden te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interactie uitgevoerd. Echter, gebaseerd op het feit dat citraat en de elektrolyten lichaamseigen stoffen zijn, worden interacties niet verwacht. In het algemeen geeft het product geen interactie met andere geneesmiddelen. Er moet rekening worden gehouden dat bij alle patiënten die behandeld worden met hemofiltratie de dosering van geneesmiddelen aangepast moeten worden aan de dosering van de hemofiltratie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gedocumenteerde klinische data over het gebruik van Citrasol HF-CIT-PRE gedurende zwangerschap en het geven van borstvoeding. Citrasol HF-CIT-PRE dient uitsluitend toegediend te worden aan zwangere en borstvoeding gevende vrouwen als het echt nodig is, en als meer bekende methodes van anticoagulantie gefaald hebben of gecontra-indiceerd zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gedurende hemofiltratie is de patiënt gebonden aan een stoel of bed. Er is geen reden aan te nemen dat na een hemofiltratie behandeling de mogelijkheid om auto te rijden of machines te bedienen beïnvloed zal zijn.

4.8 Bijwerkingen

Als de monitoring niet adequaat is of als het protocol niet strikt gevolgd wordt, kan hemofiltratie met citraat als anticoagulans de volgende bijwerkingen veroorzaken, deze zijn gerangschikt onder de kopjes, waarbij de volgende MedDRA frequentie conventie gebruikt is: Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet met de beschikbare data bepaald worden)

Bloedvataandoeningen

Soms; hypotensie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: metabole alkalose

Zelden: metabole acidose

Zeer zelden: hypernatriëmie, hyponatriëmie, hypomagnesiëmie

Bijwerkingen gedurende hemofiltratie met citraat als anticoagulans komen voor als de oplossing gebruikt wordt buiten de setting van hemofiltratie of zonder geschikt protocol dat door een nefroloog of intensivist is goedgekeurd.

Hypotensie komt soms voor, maar kan voorkomen in het geval van citraat ophoping (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en vooral bij inadequate calciumsubstitutie (afwijking van het protocol). Ongecontroleerde infusie van Citrasol HF-CIT-PRE buiten de behandeling van hemofiltratie kan levensbedreigende acute hypotensie door hypocalciëmie veroorzaken

Hyponatriëmie komt zeer zelden voor, maar kan optreden als wordt afgeweken van het protocol. Ongecontroleerde infusie van Citrasol HF-CIT-PRE buiten de behandeling van hemofiltratie kan coma veroorzaken door ernstige hyponatriëmie.

Hyponatriëmie komt zeer zelden voor, maar kan optreden in het geval van overdosering van Citraol HF-CIT-PRE (afwijken van het protocol.)

Lichte metabole alkalose kan optreden, maar wordt snel opgemerkt en gecorrigeerd. De afwijking geeft geen klinische signalen. Ernstige metabole alkalose komt alleen voor, indien afgeweken wordt van het protocol, door overdosering van citraat of gebrek aan calcium.

Metabole acidose komt soms voor, maar kan voorkomen in het geval van leverfalen of shock. (zie rubriek 4.2, Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) of als afgeweken wordt van het protocol. Met goede monitoring kan de afwijking vroeg opgemerkt en gecorrigeerd worden door de infusie van bicarbonaat en het stoppen van de Citrasol HF-CIT-PRE.

Als citraat gebruikt wordt volgens een strikt protocol, zijn metabole afwijkingen mild, omdat ze vroeg opgemerkt worden en volgens protocol hersteld worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Ongewenste toediening van te grote hoeveelheden van de substitutie oplossing in verhouding tot de snelheid van de bloedstroom, kunnen leiden tot overdosering, dit kan levensbedreigende situaties geven voor de patiënt. Dit kan resulteren in te lage bloeddruk door te lage geïoniseerd calciumspiegels, alkalose en hoge natriumspiegels. Deze afwijking dient onmiddellijk gecorrigeerd te worden door het verlagen van de hoeveelheid substitutie oplossing en door intraveneuze toediening van calcium.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hemofiltraten ATC-code: B05ZB

Citrasol HF-CIT-PRE, bevattend 13,3 mMol/l tri-natriumcitraat, behoort tot de klasse van de Hemofiltraten, die elektrolyten bevatten met een concentratie dicht bij de elektrolyt samenstelling van plasma. Het product is een steriele en pyrogeen vrije isotonische oplossing die gebruikt wordt voor de reconstitutie van de extracellulaire vloeistof tijdens bloedzuivering (hemofiltratie) behandeling. Citraat is toegevoegd aan de oplossing om bloedstolling te voorkomen in het extracorporale systeem door het binden van geïoniseerd calcium en het induceren van een diep hypocalciëmie in het filter. Citraat vormt een calciumcitraat-complex wat gedeeltelijk verloren gaat tijdens de ultrafiltratie. Het andere deel komt in de systemische circulatie, waar het verdund wordt in het veneuze bloed. Het citraat in deze oplossing wordt gemetaboliseerd in het lichaam tot bicarbonaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De hemofiltratie oplossing vervangt een gelijke hoeveelheid elektrolyten en water als er verwijderd worden. Aangezien de samenstelling lijkt op die van humaan plasma, is een reactie niet te verwachten.

Het voor het filter toegediende Citrasol HF-CIT-PRE is effectief als anticoagulans door de aanwezigheid van citraat en zijn calcium bindende eigenschappen. Citraat is toegevoegd om bloedstolling te voorkomen in het extracorporale systeem door geïoniseerd calcium te binden en een diepe hypocalciëmie te veroorzaken in het filter. Het citraat vormt een calcium-citraat-complex, wat gedeeltelijk verloren gaat in het ultrafiltraat (UF). Het andere deel gaat naar de systemische circulatie, waar het verdund wordt in het veneuze bloed. De hoeveelheid citraat die de systemische circulatie in gaat hangt af van de hoeveelheid Citrasol HF-CIT-PRE die geïnfundeed wordt en het verlies in het ultrafiltraat. In de systemische circulatie, stijgt het geïoniseerd calcium (ionCa) weer door verdunning van het extracorporaal bloed, de vervanging van calcium en de vrijmaking van calcium uit het calcium-citraat-complex als het citraat wordt gemetaboliseerd. Als resultaat hiervan treedt geen effect op de bloedstolling op. Citraat werkt als buffersysteem door de omzetting tot citroenzuur en uiteindelijk bicarbonaat. Citroenzuur heeft een plasma halfwaardetijd van 5 minuten en wordt snel gemetaboliseerd tot CO₂ en H₂O in de citroenzuur (Krebs) cyclus in de lever, de renale cortex en de skeletspiercellen, of het wordt gemetaboliseerd tot glucose (gluconeogenese). Eén mol citraat levert substraat voor 3 mol bicarbonaat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische data die relevant zijn voor de klinische veiligheid, buiten de data die vermeld zijn in andere secties van de SPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In de praktijk worden geen geneesmiddelen toegediend in het extracorporale circuit. Er is niet bekend dat er onverenigbaarheden bestaan.

6.3 Houdbaarheid

Citrasol HF-CIT-PRE kan gebruikt worden tot 24 maanden na de productie datum. De vervaldatum is vermeld op de producten. Zodra het steriele beschermingsfolie verwijderd is van de zak en de afbreekbare cones zijn gebroken moet de oplossing onmiddellijk gebruikt worden om contaminatie te voorkomen. Al het overblijvende product na de hemofiltratie behandeling moet vernietigd worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De presentatie van Citrasol HF-CIT-PRE bestaat uit een oplossing verpakt in een kartonnen doos.

Twee 5000 ml PVC zakken met Citrasol HF-CIT-PRE, bevattende 13,3 mMol/l voor anticoagulantie van het extracorporale systeem. Alle zakken worden geleverd met elk 1 Luer-Lock aansluiting met een breekbare cone en 1 spike aansluiting voor toediening van de inhoud.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dirinco BV
Lauwersmeer 9C
5347 JR Oss
Tel.:+31 (0)88 1501 100
E-mail: info@dirinco.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113965

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 31 augustus 2023