

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citrasol HF-CIT-POST, oplossing voor hemofiltratie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Twee 5000 ml PVC zakken met Citrasol HF-CIT-POST, calciumbevattende, natriumarme en buffervrije substitutieoplossing met pH 4,5 – 6,5.

De Citrasol HF-CIT-POST substitutievloeistof bevat calcium. Calcium moet niet separaat geïnfundeed worden, tenzij de systemische geïoniseerde calciumconcentratie daalt onder 0,90 mMol/l.

Citrasol HF-CIT-POST is uitsluitend bedoeld voor zogenaamde post-dilutie.

Citrasol HF-CIT-POST moet gebruikt worden in combinatie met een citraatoplossing met een citraatconcentratie tussen 5% en 50%.

Calciumbevattende substitutieoplossing:

#### **Citrasol HF-CIT-POST**

Elke 1000 ml bevat:

Natriumchloride	6,220 g
Kaliumchloride	0,155 g
Calciumchloride dihydraat	0,266 g
Magnesiumchloride hexahydraat	0,106 g
Glucose monohydraat	1,144 g
Natriumlactaat 50%	0,672 g
Water voor injectie	q.s. tot 1000 ml

Levert in mMol/1000 ml:

Na <sup>+</sup>	109,4
K <sup>+</sup>	2,1
Ca <sup>2+</sup>	1,8
Mg <sup>2+</sup>	0,5
Cl <sup>-</sup>	113,2
Lactaat <sup>-</sup>	3,0
Glucose	5,8

Theoretische osmolariteit: 236 mOsmol/l

pH: 4,5 – 6,5

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor hemofiltratie

Citrasol HF-CIT-POST bevat een heldere, steriele en pyrogeenvrije oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Continue nierfunctie vervangende therapie (CRRT) in combinatie met citraat als plaatselijk anticoagulans van het extracorporale circuit.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik en de behandeling van Citrasol HF-CIT-POST 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*

Natriumcitraat 5 – 50% oplossing wordt toegediend voor het filter, om bloedstolling door chelaatvormend geïoniseerd calcium te voorkomen en door een sterke hypocalciëmie in het filter te induceren.

Zowel de hemofiltratiedosering, de hoeveelheid uitgewisselde vloeistof (gefiltreerd en vervangen), als het netto vloeistof verlies per uur hangen af van de gevolgde procedure. Citraatflow moet worden aangepast aan de bloed- en substitutiefow. Voor een adequate anticoagulatie in het filter dient een citraatconcentratie van ongeveer 4 mMol/l voor het filter aangehouden te worden. Citraatdosering kan verder worden aangepast door monitoring van de geïoniseerde calciumconcentratie na het filter, met een beoogde concentratie van 0,25-0,35 mMol/l. Monitoring van het calcium na het filter is echter niet nodig. De standaard instellingen voor de flow van het bloed, citraatoplossing en de substitutievloeistof moeten beschreven worden in het lokale protocol en zijn afhankelijk van de voorgeschreven hemofiltratiedosering. Elke afwijking van de lokale standaard is uitsluitend toegestaan na raadpleging van de verantwoordelijke arts.

Veranderingen in deze instellingen kunnen leiden tot metabole verstoringen van de patiënt, omdat deze veranderingen de hoeveelheid citraat die de systemische circulatie binnenkomt kunnen wijzigen en daardoor de hoeveelheid toegediende natrium en buffer aan de patiënt. Citraat wordt vrij gefilterd. Daardoor kan de hoeveelheid citraat die de patiënt binnenkomt worden berekend uit citraatdosis, bloedflow en filtratiefractie. Een voorbeeld van een lokaal protocol kan er als volgt uitzien:

Bloedpomp ml/min.	Citrasol HF-CIT-POST ml/uur	Natriumcitraat 13% ml/uur
150	2.000	50
180	2.000	60
200	2.000	70

### Wijze van toediening

De natriumcitraatoplossing wordt gebruikt als een anticoagulans van het extracorporale bloedcircuit. Deze oplossing moet vóór het hemofilter in het extracorporale circuit worden toegediend. De dosis moet worden geregeld door een volumetrische pomp.

Infusie zonder de controle over het geïnfundeerde volume is niet toegestaan. Citraatinfusie moet worden stopgezet zodra het filtratieproces stopt.

De calciumbevattende, natriumarme en buffervrije substitutieoplossing Citrasol HF-CIT-POST moet worden toegediend aan het extracorporale circuit in *post-dilutie*, vóór of in de veneuze druppelkamer, via de substitutiepomp van het hemofiltratiecircuit.

Geen van de twee oplossingen mag intraveneus worden toegediend buiten de behandeling van hemofiltratie.

### *Leverinsufficiëntie*

Natriumcitraat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

### **Dosering**

#### *Pediatrische patiënten*

Citrasol HF-CIT-POST kan gebruikt worden bij pediatrische patiënten. De benodigde Citrasol HF-CIT-POST flow van de substitutiepomp wordt berekend gebaseerd op het lichaamsgewicht van de pediatrische patiënt. Zuur-base verstoringen en elektrolytendepletie (bijvoorbeeld hypocalciëmie, hypokaliëmie) kunnen optreden. Regelmatige bepalingen van de respectievelijke parameters maken directe correctieve acties mogelijk.

Er is geen standaard substitutieprotocol voor pediatrische patiënten. Gebaseerd op bovenstaande informatie voor pediatriche patiënten, zou een voorbeeld voor een lokaal substitutieprotocol er als volgt uit kunnen zien:

Gewicht patiënt	Bloedpomp ml/min. (3 – 6 ml/kg)	Citrasol HF-CIT-POST ml/uur (25 ml/kg)	Natriumcitraat 13% ml/uur
10 kg	30	250	10
20 kg	60	500	20
30 kg	90	750	30
40 kg	120	1.000	40

De citraatdosering kan aangepast worden op basis van de geïoniseerde calciumconcentratie na het filter. Accumulatie van citraat moet worden bewaakt door monitoring van de totale ten opzichte van geïoniseerde calcium verhouding. Deze waarde mag niet hoger zijn dan 2,5 voor meer dan 48 uur. Als de verhouding hoger blijft, moet de citraatdosis worden verlaagd of worden stopgezet.

Aangezien Citrasol HF-CIT-POST een isotone oplossing is in combinatie met de juiste citraatdosering met betrekking tot de toniciteit van de vloeistof, gebaseerd op de hoeveelheid natrium in het bloed, worden metabole verstoringen 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 accumulatie van citraat vergezeld door een hoge-‘anion gap’ acidose. Dit wordt vaak gemonitord in een geprotocolleerd veiligheidsalgoritme.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In verband met de samenstelling van de oplossing en de grote hoeveelheden die geïnfundeerd worden, is monitoring van vitale functies, hemodynamische status, zuur-base-evenwicht en elektrolyten noodzakelijk bij hemofiltratie met citraat. Bovendien kan deze behandeling alleen plaatsvinden onder medisch toezicht, na adequate training van het personeel en implementatie van een lokaal protocol aangepast aan de beschreven hemofiltratiedosering.

Als de monitoring niet voldoende is of als het protocol niet strikt gevolgd wordt, kan het gebruik van citraat leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans.

### **Accumulatie 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 citraataccumulatie aangeraden.

Als de lever en skeletspieren citraat niet kunnen metaboliseren, wordt bicarbonaat niet gevormd en kan citraat accumuleren. Metabole acidose en geïoniseerde hypocalciëmie kunnen optreden.

Accumulatie van citraat kan opgemerkt worden door de geïoniseerde calcium-, totale calcium- en de bicarbonaatconcentratie in het bloed te monitoren. Als citraat accumuleert, gaat de ratio van totaal ten opzichte van geïoniseerd calcium in het bloed omhoog.

Als de totaal/geïoniseerd calcium ratio stijgt boven 2,3 moet de citraatbuffer verminderd of gestopt worden en calcium moet geïnfundeerd worden als de systemische geïoniseerde calciumconcentratie daalt onder 0,90 mMol/l. Om een metabole acidose te corrigeren, moet bicarbonaat gesuppleerd worden. De CVVH kan voortgezet worden zonder anticoagulatie, of met een lage dosis heparine.

### **Accumulatie van citraat door verkeerde infusie**

Ongeschikte infusie van te grote hoeveelheden trinatriumcitraat veroorzaakt lage bloeddruk door acute hypocalciëmie, metabole alkalose en hypernatriëmie. De behandeling bestaat uit het staken van de citraatinfusie en de infusie van aanvullend calcium.

De hemofiltratie- en anticoagulatieoplossingen mogen alleen gebruikt worden als de oplossingen helder zijn. 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 oplossingen nooit buiten de behandeling van hemofiltratie. Gebruik deze oplossingen nooit zonder een pomp met volume controle. Deze oplossingen dienen altijd in combinatie te worden gebruikt, gebruik de oplossingen nooit apart van elkaar.

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

1. Naast dat citraat een anticoagulans is, werkt het als buffer en wordt het ook als zodanig gebruikt.
2. Natriumcitraatoplossing bevat een substantiële hoeveelheid natrium afhankelijk van de gebruikte concentratie.
3. Om te compenseren voor de hoeveelheid natrium en buffer door de natriumcitraatoplossing, heeft de bijbehorende Citrasol HF-CIT-POST oplossing een aangepaste lage natriumconcentratie en bevat het geen buffer.
4. Aangezien Citrasol HF-CIT-POST substitutieoplossing calcium bevat, dient intraveneus calcium niet separaat gesuppleerd te worden, tenzij de systemische geïoniseerde calciumconcentratie daalt onder 0,90 mMol/l. Het lokale protocol moet worden gevolgd met betrekking tot de calciumconcentratie en calciumverhouding.
5. De hoeveelheid calcium en magnesium die verloren gaat door ultrafiltratie, door binding aan citraat, is groter dan tijdens hemofiltratie of hemodialyse met heparine.
6. De hoeveelheid citraat die verloren gaat door ultrafiltratie is afhankelijk van de ultrafiltratieflow en bijgevolg varieert de hoeveelheid buffer die de systemische circulatie inkomt, als de ultrafiltratieflow niet vaststaat.

7. Als de lever en skeletspieren citroenzuur niet kunnen metaboliseren, wordt bicarbonaat niet gevormd en kan citraat accumuleren. Metabole acidose en hypocalciëmie kunnen optreden (zie hierboven: Accumulatie van citraat door verminderde metabolisatie)

De samenstelling van Citrasol HF-CIT-POST substitutieoplossing is speciaal geselecteerd voor gebruik in combinatie met citraat. Deze twee oplossingen moeten in combinatie worden gebruikt en calcium moet niet separaat toegediend worden, tenzij de systemische geïoniseerde calciumconcentratie daalt onder 0,90 mMol/l. Om metabole verstoringen te voorkomen, dienen de plasmaspiegels van natrium, kalium, bicarbonaat en geïoniseerd calcium en de pH ten minste elke 6 uur beoordeeld te worden. Aangezien citraat ook magnesium bindt, dient de plasmaspiegel van magnesium ook 2 x per dag beoordeeld te worden.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd. Echter, gebaseerd op het feit dat citraat en de elektrolyten lichaamseigen stoffen zijn, worden interacties niet verwacht. In het algemeen heeft het product dus geen interactie met andere geneesmiddelen indien en wanneer de oplossingen worden gebruikt volgens het hemofiltratieprotocol. Er moet rekening mee 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-POST gedurende zwangerschap en het geven van borstvoeding. Citrasol HF-CIT-POST dient uitsluitend toegediend te worden aan zwangere en borstvoeding gevende vrouwen als het echt nodig is, en als meer bekende methodes van anticoagulatie 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 hemofiltratiebehandeling de bekwaamheid 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 systeem/orgaanklassen, 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 ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### **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 oplossingen gebruikt worden buiten de behandeling 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 citraataccumulatie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en bij inadequate calciumsuppletie (afwijking van het protocol).

Ongecontroleerde infusie van natriumcitraat 13% 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-POST buiten de behandeling van hemofiltratie kan coma veroorzaken door ernstige hyponatriëmie.

Hypernatriëmie komt zeer zelden voor, maar kan optreden in het geval van overdosering van natriumcitraat (afwijken van het protocol).

Lichte metabole alkalose kan optreden, maar wordt eenvoudig opgemerkt en gecorrigeerd. De afwijking geeft geen klinische verschijnselen. Ernstige metabole alkalose komt alleen voor, indien afgeweken wordt van het protocol, door overdosering van citraat. 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 of verminderen van de citraatdosering.

Als citraat gebruikt wordt volgens een strikt protocol, zijn metabole afwijkingen licht, 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Ongewenste toediening van te grote hoeveelheden citraat, niet overeenkomstig met de voorgeschreven bloedflow en filtratiewaarde, kan leiden tot overdosering. Dit kan levensbedreigende situaties veroorzaken 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 stopzetten of verlagen van de citraatinfusie en door intraveneuze toediening van calcium.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Hemofiltraten, ATC-code: B05ZB

Citrasol HF-CIT-POST behoort tot de klasse van de hemofiltraten, die elektrolyten bevatten met een concentratie dicht bij de elektrolytsamenstelling van plasma. Deze middelen zijn steriele en pyrogeen vrije isotone oplossingen die gebruikt worden voor de reconstitutie van de extracellulaire vloeistof tijdens bloedzuivering (hemofiltratie) behandelingen. Natriumcitraat is toegevoegd aan de oplossing voor het filter om bloedstolling te voorkomen in het extracorporale systeem door het binden van geïoniseerd calcium en door het induceren van een diepe 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 hemofiltratieoplossing 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 natriumcitraat is effectief als anticoagulans door de calciumbindende eigenschappen. Citraat wordt gebruikt om bloedstolling te voorkomen in het extracorporale systeem door geïoniseerd calcium te binden en een diepe hypocalciëmie te veroorzaken in het filter. Het geïnfundeerde citraat vormt een calciumcitraatcomplex wat gedeeltelijk verloren gaat tijdens de ultrafiltratie. Het andere deel komt de systemische circulatie binnen, waar het wordt verdund in het veneuze bloed. De hoeveelheid citraat die in de systemische circulatie komt, hangt af van de hoeveelheid geïnfundeerde citraat en het verlies ervan in ultrafiltratie. In de systemische circulatie stijgt geïoniseerd calcium (Ca) opnieuw door verdunning van het extracorporale bloed, de vervanging van calcium en het vrijkomen van calcium uit het calciumcitraatcomplex wanneer citraat wordt gemetaboliseerd. Als gevolg hiervan treedt geen systemisch effect op bloedstolling op. Citraat werkt als een buffer door omzetting in citroenzuur dat natriumbicarbonaat oplevert. Citroenzuur heeft een plasmahalfwaardetijd van 5 minuten en wordt gemakkelijk gemetaboliseerd tot CO<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O in de citroenzuurcyclus (Krebs) in lever, renale cortex en skeletspiercellen, of wordt gemetaboliseerd tot glucose (gluconeogenese). Eén mol citraat levert substraat voor ongeveer 3 mol bicarbonaat.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen preklinische data beschikbaar die een specifiek gevaar voor de mens aan tonen. In de klinische praktijk worden geen ernstige bijwerkingen opgemerkt, zolang een correct doseringsschema wordt gebruikt.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumlactaat, water voor injectie.

## **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-POST kan gebruikt worden tot 2 jaar na de productiedatum. De vervaldatum is vermeld op de producten.

Zodra het steriele beschermingsfolie verwijderd is van de zak en de breekconnectoren zijn gebroken moet de oplossing onmiddellijk gebruikt worden om contaminatie te voorkomen. Alle overblijvende vloeistof moet na de hemofiltratie behandeling vernietigd worden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Twee 5000 ml PVC zakken met Citrasol HF-CIT-POST zijn verpakt in een kartonnen doos. Alle zakken worden geleverd met elk 1 Luer-Lock aansluiting met een breekconnector voor toediening van de inhoud.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

Nederland

Telefoon: 088 1501 100

E-mail: [info@dirinco.com](mailto:info@dirinco.com)

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

RVG 121335

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 november 2018

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 31 augustus 2023