

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cifoban 136 mmol/l oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cifoban wordt verstrekt in een zak met 1500 ml kant-en-klare oplossing

1000 ml oplossing bevat:

Natriumcitraat 40,0 g

Na⁺ 408 mmol

Citraat³⁻ 136 mmol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Extracorporaal gebruik. Alleen voor infusie via het extracorporale bloedcircuit.

De oplossing is helder, kleurloos, en zo goed als vrij van deeltjes.

Theoretische osmolariteit: 544 mOsm/l

pH: 7,1 – 7,5

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor regionale antistolling met citraat (RCA) bij continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH), continue venoveneuze hemodiafiltratie (CVVHDF), sustained low efficiency daily dialysis (SLEDD) en therapeutische plasmaferese (TPE) via plasma membraan scheiding.

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden (behalve prematuren).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cifoban mag alleen worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met het gebruik van RCA in de specifieke behandeling van CVVHD, CVVHDF, SLEDD en/of TPE. Voor pediatrische patiënten moet Cifoban worden voorgeschreven en gemonitord door artsen die ervaring hebben in de bovengenoemde behandeling bij kinderen.

Dosering

Volwassenen De infusiesnelheid van Cifoban moet worden getitreerd in verhouding tot de bloedstroomsnelheid van het extracorporale circuit om voldoende onderdrukking van geïoniseerd calcium in het bloed, ter hoogte van het filter te bereiken, naargelang het toegepaste RCA-protocol. De toediening vindt altijd vóór het filter plaats. Over het algemeen moet worden gestreefd worden naar een post-filter

geïoniseerde calciumconcentratie van minder dan 0,3-0,35 mmol/l, wat meestal wordt bereikt met een dosering van 4-5 mmol citraat per liter behandeld bloed. De vereiste Cifoban-stroom (in ml/min) kan worden berekend door deze beoogde citraatdosering te vermenigvuldigen met de bloedstroom (in ml/min) en te delen door 136 mmol/l (d.w.z. de citraatconcentratie van Cifoban). De systemische geïoniseerde calciumconcentratie van de patiënt moet worden gehandhaafd in het normale fysiologische bereik, waarvoor gewoonlijk calciumsuppletie nodig is.

Het toedieningsvolume van Cifoban bij volwassen patiënten mag niet groter zijn dan 10,4 liter/dag. De extracorporale bloedstroomsnelheid moet voldoende zijn om de therapiedoelen te bereiken, maar laag genoeg worden gehouden om onnodige citraatinfusie te voorkomen en de klaring van citraat in het toegepaste filter te bevorderen. Dit vermindert het risico op overbelasting van citraat en accumulatie van citraat (zie rubriek 4.4). Hogere bloedstromen in combinatie met een lagere dosering Cifoban kunnen de filterdoorlaatbaarheid onnodig verminderen. Wat de samenstelling van de dialyse- en substitutievloeistoffen binnen het aangegeven behandelingsprotocol betreft, moeten bij voorkeur calciumvrije, natriumarme en bicarbonaatarme oplossingen worden overwogen. Het wordt aanbevolen deze te selecteren met het oog op de Cifoban-geassocieerde natrium- en buffertoevoer per toegepast protocol.

In het bijzonder bij continu toegepaste therapieën moet een calciumvrije dialyse-oplossing worden overwogen. Een calciumhoudende dialyse-oplossing kan worden overwogen voor SLEDD wanneer een geschikte calciumvrije oplossing niet beschikbaar is. In dit geval kan een hogere concentratie van geïoniseerd calcium na filtratie worden aanvaard gezien de relatief korte duur van de behandeling of kan Cifoban worden gedoseerd tot een hogere concentratie per liter behandeld bloed. Het accepteren van hogere concentraties van geïoniseerd calcium na filtratie kan ook worden overwogen bij TPE, vooral wanneer de substitutievloeistof citraat bevat (zie rubriek 4.4). Cifoban moet dan worden gedoseerd tot een lagere concentratie per liter behandeld bloed.

Bij gebruik in combinatie met een calciumvrije dialyse-oplossing voor CVVHD of CVVHDF met een natriumgehalte van 133 mmol/l en een bicarbonaatgehalte van 20 mmol/l, moet de hoeveelheid citraat die aan het bloed wordt toegevoegd voordat het in het dialysefilter komt, gericht zijn op 3 tot 5 mmol/l bloed tijdens CVVHD en tot 3 tot 5,5 mmol/l bloed tijdens CVVHDF-behandelingen. Soortgelijke doseringsrichtlijnen kunnen van toepassing zijn op andere behandelingsprotocollen.

Bijzondere patiëntengroepen

Patiënten met een verstoord citraat metabolisme

Cifoban kan worden toegepast bij patiënten met een risico op een verstoord citraat metabolisme (bijv. shock met ernstige lactaatacidose, ernstig leverfalen).

De behandeling moet worden gestart met een voldoende lage dosis citraat.

Bij behandeling met CVVHD of CVVHDF bij een bloedstroom van niet meer dan 100-120 ml/min, wordt de citraatbelasting over het algemeen voldoende laag gehouden. De citraatdosering kan worden gestart met 4-5 mmol/l bloed, naargelang protocol, en moet mogelijk alleen worden verlaagd bij duidelijke tekenen van citraataccumulatie (zie rubriek 4.4).

Bij behandeling met SLEDD bij een bloedstroom van niet meer dan ca. 150-200 ml/min, bij minstens een gelijke dialysevloeistofstroomsnelheid en een behandeling van niet meer dan 12 uur, wordt de citraatbelasting van de patiënt over het algemeen voldoende laag gehouden. Wanneer een calciumhoudend dialysaat wordt toegepast, kan de citraatdosering worden gestart bij maximaal 6-7 mmol/l bloed, naargelang protocol, en moet mogelijk alleen worden verlaagd bij duidelijke tekenen van citraataccumulatie (zie rubriek 4.4).

In TPE is de citraatklaring in het filter over het algemeen beperkt, en relatief lager, vanwege de maximaal aanvaardbare filtratiefractionen. De blootstelling aan citraat kan verder worden verhoogd door bij de uitwisseling vers bevroren plasma (FFP) te gebruiken. Een bloedstroom van niet meer dan 100-120 ml/min wordt aanbevolen bij uitwisseling met FFP. De citraatdosering kan worden gestart met 3-4 mmol/l bloed,

naargelang protocol, en moet mogelijk alleen worden verlaagd bij duidelijke tekenen van citraataccumulatie (zie rubriek 4.4).

Bij al deze behandelingen wordt intensievere monitoring aanbevolen om de ontwikkeling van citraataccumulatie te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Oudere patiënten lopen mogelijk risico op een verstoord citraatmetabolisme. Er is geen dosisverlaging nodig. Frequentie controle om citraataccumulatie te detecteren (zie rubriek 4.4) wordt aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Cifoban bij premature pasgeborenen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Cifoban kan worden toegepast bij kinderen van alle leeftijdsgroepen (voldragen pasgeborenen tot adolescenten), wanneer de citraatbelasting van de patiënt voldoende laag blijft. Let wel dat voor de kleinste patiënten slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn. De gebruikte apparatuur moet pediatrische toepassing ondersteunen voor het gegeven gewicht, inclusief de vereiste lage bloedstroom.

Bloedstroomsnelheid en citraatdosering per leeftijdscategorie

- Pasgeborenen t/m peuters (0 tot 23 maanden): als een bloedstroom van 7-8 ml/kg/min (of hoger) per gebruikte apparatuur nodig is, dient de citraatdosering te worden gestart met ca. 3 mmol/l bloed.
- Kinderen (2 tot 11 jaar): de bloedstroomsnelheid mag niet hoger zijn dan 5-6 ml/kg/min; de citraatdosering kan worden gestart met ca. 4 mmol/l bloed, naargelang protocol.
- Adolescenten (12 tot 17 jaar): de bloedstroomsnelheid moet voldoende zijn om de therapiedoelen te bereiken en zal gewoonlijk de bloedstroomsnelheid bij volwassenen met een vergelijkbaar gewicht niet overschrijden. De citraatdosering kan gestart worden met ca. 4 mmol/l bloed, volgens protocol.

De citraatdosering moet mogelijk worden verlaagd bij duidelijke tekenen van citraataccumulatie (zie rubriek 4.4). Bij behandeling met CVVHD of CVVHDF wordt bij voorkeur een post-filter geïoniseerde calciumconcentratie lager dan 0,3-0,35 mmol/l nagestreefd, maar deze doelstelling hangt af van de haalbare citraatdosis.

Intensievere monitoring om de ontwikkeling van citraatoverbelasting en citraataccumulatie te voorkomen (zie rubriek 4.4) is vereist bij pasgeborenen tot peuters en wordt aanbevolen bij kinderen en adolescenten. Raadpleeg verder de doseringsoverwegingen zoals hierboven gegeven voor patiënten met een verstoord citraatmetabolisme. Om de citraatbelasting van de patiënt te beperken, is een bescheiden uitwisselingsnelheid vereist wanneer uitwisseling met vers bevroren plasma (FFP) is geïndiceerd, samen met parallelle calciumsubstitutie die wordt aanbevolen om een normale systemische geïoniseerde calciumconcentratie te behouden.

De maximale infusievolumes voor exemplarische voldragen neonatale tot adolescentie gewichten worden in de onderstaande tabel aangegeven. Merk op dat typische dagelijkse toepassingsvolumes duidelijk onder deze limieten blijven als gevolg van het gebruik van matige bloedstroomsnelheden zoals hierboven beschreven.

Lichaamsgewicht(kg)	Maximaal toe te passen volume (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 en meer	10,4

Wijze van toediening

Extracorporaal gebruik. Alleen voor infusie via het extracorporale bloedcircuit.

Infusie alléén met behulp van een geïntegreerde pomp in het extracorporale bloedzuiveringsapparaat, door de fabrikant bedoeld voor de infusie van een geconcentreerde citraatoplossing in het segment van het arteriele slangstelsel dat zich vóór de bloedpomp bevindt ("bloedtoegangslijn"), om het risico te verminderen van een onbedoelde overdosering (zie rubriek 4.9). Het apparaat moet ook het door Cifoban geleverde volume in het effluent verwijderen, om vloeistofoverbelasting te voorkomen (zie rubriek 4.8).

De bijzondere waarschuwingen en voorzorgen in rubriek 4.4 moeten in acht worden genomen, vooral die met betrekking tot monitoring en de noodzaak van aanvullende supplementen.

Aanvullend:

- Cifoban mag alleen worden gebruikt in overeenstemming met een geschikt protocol voor RCA. Het mag alleen worden gebruikt door of onder leiding van een arts die bekwaam is in de toepassing van RCA en door professionals in de gezondheidszorg die voldoende zijn opgeleid in de aangegeven therapieën en in de toepassing van de betrokken producten.
- Gebruiksaanwijzingen van het gebruikte extracorporale bloedzuiveringsapparaat en het door de fabrikant geleverde slangstelsel moeten worden opgevolgd.
- Cifoban kan voor RCA worden gebruikt op een intensive care-afdeling of onder vergelijkbare omstandigheden, waar het onder strikt medisch toezicht en continue monitoring moet worden gebruikt.

Voor instructies over de hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen.
- Bekende ernstige stoornissen in het citraatmetabolisme (zie rubriek 4.4 'Citraataccumulatie als gevolg van een verstoord metabolisme')

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Monitoringfrequenties van beïnvloede serumwaarden van patiënten

De aangegeven therapieën vereisen een nauwgezette monitoring van de hemodynamische status, vochtbalans, glucosespiegel, elektrolyten- en zuur-base-balans van de patiënt voor en tijdens de behandeling. De exacte frequentie hangt af van de status van de patiënt en hoe snel de behandeling veranderingen in het bloedvolume en de -samenstelling van de patiënt kan veroorzaken: TPE kan deze veranderingen bijvoorbeeld sneller veroorzaken dan CVVHD. Het behandel- en RCA-protocol moet hierop aansluiten.

Bij gebruik van Cifoban kunnen deze de volgende monitoringsfrequenties en bijzonderheden bevatten:

- Het geïoniseerde calcium, pH en bicarbonaat, natrium van de patiënt en hoeveelheid lactaat, afhankelijk van de klinische behoefte, moet bij aanvang van de therapie of ten minste binnen 1 uur na aanvang worden gemeten. Nadien zijn passende meetfrequenties elke 1 uur voor TPE, 3-4 uur voor SLEDD, tot 6-8 uur voor CVVHD en CVVHDF.
- Bij gebruik van uitgebalanceerde oplossingen kan meting voor en na de behandeling (TPE, SLEDD) of dagelijkse meting (CVVHD, CVVHDF) van magnesium en totaal calcium volstaan.
- Een intensievere monitoring vraagt in het algemeen om een frequentie die 2 tot 4 keer hoger ligt.
- Een bloedgasanalyser moet direct toegankelijk zijn.
- Een separate arteriële toegang heeft de voorkeur als monsternameloctie. Vaak is er een bemonsteringspoort in de toegangslijn beschikbaar, maar het gebruik ervan kan leiden tot foutieve meetresultaten in het geval van recirculatie aan de kathetertip.

Als circuit-geïoniseerde calciummonitoring deel uitmaakt van het toegepaste RCA-protocol, is een respectieve bemonsteringspoort vereist. Het RCA-protocol kan binnen 20-30 minuten na het begin van de behandeling een eerste meting aanvragen om de correcte circuitopstelling te bevestigen en daaropvolgend

metingen na elke aanpassing van de Cifoban-dosis (wacht > 5 minuten na aanpassing alvorens het monster te nemen voor het vaststellen van de nieuwe geïoniseerde calciumconcentratie).

Citraataccumulatie als gevolg van een verstoord metabolisme

Bij kinderen en bij volwassen patiënten met een verminderd citraatmetabolisme, zoals bijvoorbeeld bij patiënten met een verminderde leverfunctie, hypoxie (hypoxemie) of een verstoord zuurstofmetabolisme, kan RCA leiden tot citraataccumulatie. Tekenen zijn geïoniseerde hypocalciëmie, een verhoogde behoefte aan calciumsubstitutie, een verhouding van totaal overgeïoniseerd calcium boven 2,25 en/of metabole acidose. Vroege tekenen kunnen een verminderde lactaatklaring tijdens de behandeling zijn. Het kan dan nodig zijn om de dialysaatstroom te verhogen, de bloedstroom te verminderen, de citraatdosering te verlagen of te stoppen met het gebruik van Cifoban voor antistolling. Een intensievere monitoring wordt aanbevolen.

Citraatoverbelasting

Cifoban is hypernatriëmisch en, eenmaal gemetaboliseerd, een bron van bicarbonaat. Bij het bepalen van de samenstelling van andere vloeistoffen binnen het RCA-protocol hebben lage natrium- en lage bicarbonaatconcentraties de voorkeur (zie rubriek 4.2). Iatrogene metabole alkalose en hypernatriëmie kunnen zich niettemin ontwikkelen en kunnen worden behandeld door de bloedstroom te verminderen of, indien gedekt door het toegepaste RCA-protocol, door de dialysaatstroom te verhogen. Deze interventies verminderen de natriumcitraatbelasting van de patiënt. Verder kan voor metabole alkalose de gecontroleerde infusie van bv. 0,9% natriumchloride worden overwogen. Evenzo kan voor hypernatriëmie de gecontroleerde infusie van bv. 5% glucose worden overwogen. In beide gevallen moet de extra volumebelasting door de behandelend arts worden overwogen.

Als alternatief kan filterverstopping (d.w.z. verminderde filterpermeabiliteit) leiden tot een citraat overbelasting. Filterverstopping kan de verwijdering van calcium, citraat, natrium en andere stoffen verminderen en leiden tot hypercalciëmie, metabole alkalose, hypernatriëmie en andere afwijkingen van het verwachte therapie-effect. In een dergelijke situatie is het waarschijnlijk niet meer mogelijk om de afwijkingen te corrigeren via de bovengenoemde interventies. Het filter moet dan worden vervangen.

Raadpleeg rubriek 4.9 voor een onbedoelde overdosering van het geneesmiddel.

Onvoldoende citraatbelasting

Als de andere oplossingen die in het RCA-protocol worden gebruikt de natrium- en bicarbonaatbuffervoorziening van Cifoban overcompenseren, kunnen iatrogene metabole acidose en hyponatriëmie optreden. Deze serumonevenwichtigheden kunnen worden beheerd door de bloedstroom te verhogen of, indien gedekt door het RCA-protocol, door de dialysaatstroom te verminderen. Deze interventies verhogen de natriumcitraatbelasting van de patiënt. Verder kunnen aanhoudende metabole acidose en hyponatriëmie worden behandeld door de gecontroleerde infusie van een natriumwaterstofcarbonaatoplossing.

Langdurige immobilisatie van de patiënt

Onder RCA kan het vroege teken van een geïoniseerde hypercalciëmie worden gemaskeerd door een verlaging van de calcium infusiesnelheid. Vooral patiënten in een langdurige geïmmobiliseerde positie kunnen bot remodelering/demineralisatie ondergaan, wat resulteert in het vrijkomen van calcium uit de botten. Dit kan uiteindelijk leiden tot botbreuken. Bij patiënten met RCA gedurende langer dan 2 weken continu, of bij wie de calciuminfusiesnelheid progressief afneemt, moeten botturnovermarkers nauwlettend worden gecontroleerd.

Vroege stolling ondanks RCA

Vroege stolling kan optreden ondanks adequate RCA bij patiënten die zich in een (vermoedelijke) hypercoagulante toestand bevinden (bijv. heparine-geïnduceerde trombocytopenie type II). Een geschikt gekozen systemisch antistollingsmiddel kan dan nodig zijn. RCA kan daarnaast worden gebruikt om de filterdoorgankelijkheid verder te verbeteren.

Preventieve maatregelen

Intoxicaties die resulteren in mitochondriale disfunctie

Patiënten met een bekende ernstige mitochondriale disfunctie (bijv. paracetamol- en metformine-intoxicaties) worden waar mogelijk bij voorkeur behandeld met een alternatief anticoagulansprotocol om het risico op citraataccumulatie te verminderen (zie in deze rubriek 4.4 hierboven). Als de behandeling met Cifoban wordt gestart, moet de dosering voor speciale populaties in rubriek 4.2 in acht worden genomen.

Reeds bestaande hypocalciëmie

Ernstig zieke patiënten lijden mogelijk aan hypocalciëmie. Bij RCA kan er tijdens de eerste uren van de behandeling een daling van de systemische concentratie van geïoniseerd calcium optreden, die daarna herstelt. Daarom wordt een reeds bestaande hypocalciëmie bij voorkeur behandeld voordat de procedure wordt gestart om het risico op klinisch relevante hypocalciëmie na het starten van de behandeling te verminderen.

Complexering en klaring van calcium en magnesium

Citraat cheleert calcium- en magnesiumionen die, via daaropvolgende eliminatie in het filter, hypocalciëmie (zie rubrieken 4.8 en 4.9) en/of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.8) kunnen veroorzaken. Infusie van calcium ter compensatie van verliezen is vaak standaard en suppletie met magnesium kan net zo goed nodig zijn. De behoefte aan compensatie moet onderdeel zijn van het RCA-protocol.

Bloedproductsubstitutie (TPE)

Bloedplasmaproducten die citraat bevatten, b.v. vers bevroren plasma, maken regelmatig deel uit van het uitwisselingsprotocol voor TPE bij ernstig zieke patiënten. Naast het leveren van een citraatbelasting, kunnen bloedproducten ook hypernatriëmisch zijn. Het risico van zowel citraataccumulatie als citraatoverbelasting is dus groter (zie hierboven). Beheersing moet onderdeel zijn van het RCA-protocol.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Specifieke geneesmiddelinteracties

Er zijn geen farmacodynamische geneesmiddelinteracties tussen de bestanddelen van Cifoban te verwachten. Interacties kunnen alleen worden verwacht bij onvoldoende of onjuist therapeutisch gebruik van de oplossing (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Er zijn geen interactie- of compatibiliteitsstudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Er mag dus geen andere stof of oplossing aan Cifoban worden toegevoegd (zie ook rubriek 6.2).

Calciumbevattende oplossingen die ter hoogte van het filter (d.w.z. dialysevloeistof) of stroomopwaarts van het filter worden aangebracht, kunnen het effect van Cifoban verminderen.

Er zijn interacties denkbaar met natriumverrijkte producten, die het risico op hypernatriëmie kunnen verhogen (zie rubriek 4.8). Op analoge wijze kunnen producten die waterstofcarbonaat bevatten (of gemetaboliseerde voorlopers die waterstofcarbonaat opleveren, bijv. acetaat) het risico op een hoge concentratie waterstofcarbonaat in het bloed verhogen (metabole alkalose, zie rubriek 4.8). Op analoge wijze kunnen bloedproducten die citraat bevatten het risico op een hogere citraat concentratie in het bloed verhogen (hypocalciëmie, metabole acidose, zie rubriek 4.8) en het risico op een hoge concentratie waterstofcarbonaat in het bloed verhogen (metabole alkalose, zie rubriek 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Cifoban bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot reproductietoxiciteit.

Cifoban mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap en borstvoeding, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met RCA vereist.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van natrium en citraat op de vruchtbaarheid.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van de Cifoban oplossing of de dialyse behandeling.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van frequentie, waarbij de volgende standaard wordt gebruikt:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeemklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<i>niet bekend</i>	Hypersensitiviteit
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Zeer vaak</i>	Hypocalciëmie (<1,1 mmol/l) (zie rubriek 4.4)
		Hyponatriëmie (>145 mmol/l) (zie rubriek 4.4)
		Metabole alkalose (pH >7,45) (zie citraatoverbelasting zie rubriek 4.4)
	<i>Vaak</i>	Ernstige hypocalciëmie (<0,9 mmol/l) (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
		Hypomagnesiëmie (<0,7 mmol/l) (zie citraat chelaat in rubriek 4.4)
		Ernstige hyponatriëmie (>155 mmol/l) (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
		Ernstige metabole alkalose (pH >7,55) (zie citraatoverbelasting in rubriek 4.4)
		Ernstige metabole acidosis (pH <7,2) (zie citraataccumulatie in rubriek 4.4)
<i>niet bekend</i>	Vloeistof overbelasting (zie rubriek 4.2)	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>niet bekend</i>	Hoofdpijn *
		Toevallen *
		Coma *#
<i>Hartaandoeningen</i>	<i>niet bekend</i>	Aritmie *
		Hartstilstand *#
		Pulmonair oedeem (als gevolg van ernstige metabole acidosis)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	<i>niet bekend</i>	Hypotensie *
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>niet bekend</i>	Bronchospasmen *
		Ademhalings stops *#
		Tachypneu (Kussmaul ademhaling, als gevolg van ernstige metabole acidosis)

<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	<i>niet bekend</i>	Braken *
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	<i>niet bekend</i>	Spierspasmen *

* Door (ernstige) verstoring van de elektrolytenbalans (bijv. hypocalciëmie, hypernatriëmie, hypomagnesiëmie) of metabole alkalose
potentieel levensbedreigend

Bijwerkingen kunnen ook ontstaan als gevolg van de gebruikte apparatuur en de andere oplossingen die worden gebruikt in de therapie. Zie de bijsluiters / gebruikershandleiding van de betrokken producten.

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

Onbedoelde toediening van te grote hoeveelheden Cifoban kan leiden tot een overdosis, wat een levensbedreigende situatie voor de patiënt kan veroorzaken.

Onjuiste infusie van te grote hoeveelheden citraat veroorzaakt acute hypocalciëmie (en metabole alkalose, hypernatriëmie) en kan de patiënt blootstellen aan neurologische en cardiale complicaties. Deze stoornis moet worden gecorrigeerd door de hoeveelheid Cifoban-oplossing onmiddellijk te stoppen/verlagen en door intraveneuze toediening van calcium.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oplossingen voor hemodialyse en hemofiltratie, oplossingen voor hemofiltratie.

ATC-code: B05ZB

Oplossing voor RCA in CVVHD, CVVHDF, SLEDD en TPE.

RCA is een methode om bloed regionaal in een extracorporaal circuit bedoeld voor bloedzuivering te ontstollen, zonder dat een systemisch antistollingsmiddel gebruikt hoeft te worden. RCA kan worden gebruikt in extracorporale circuits die werken met een lage tot matige bloedstroom en waar bij voorkeur een bepaalde fractie van het citraat wordt verwijderd door de bloedzuiveringsbehandeling. Gegevens uit de wetenschappelijke literatuur geven aan dat RCA kan worden gebruikt als eerstelijns anticoagulans bij de aangegeven therapieën; en kan met name gunstig zijn voor patiënten met actieve bloedingen of met een verhoogd risico op bloedingen. Een hogere mate van antistolling kan gewoonlijk worden bereikt in vergelijking met systemische antistolling, wat de doorgankelijkheid van het circuit en de effectiviteit van de behandeling ten goede komt.

Afhankelijk van de individuele citraat-geanticoaguleerde extracorporale bloedzuiveringstherapie, wordt calcium in variabele hoeveelheden uit het bloed van de patiënt verwijderd, waardoor calciumsubstitutie noodzakelijk is. Verder komt een deel van het voor RCA geïnfundeerde citraat onvermijdelijk in de systemische circulatie van de patiënt met het opnieuw getransfundeerde bloed. Dit leidt tot een verhoging van de systemische citraatconcentratie, die over het algemeen stabiliseert op een nieuw niveau, afhankelijk van de werkelijke citraatinfusiesnelheid en het citraatmetabolisme in de lever en andere weefsels.

Calciumcitraat-chelaatcomplexen die aanwezig zijn in het bloed van de patiënt dissociëren wanneer meer citraat wordt gemetaboliseerd dan systemisch wordt geïnfundeed. Als netto-effect blijft vrij geïoniseerd calcium in het bloed van de patiënt en wordt het daarna herverdeeld in het lichaam van de patiënt, waar het essentieel is voor zowel botremodellering als elektrolyt met cruciale cellulaire functies door het hele lichaam (bijv. in spiercellen en neuronen)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Citraat is een normale metaboliet in het menselijk lichaam en een tussenstof in de Krebs-cyclus. Deze fysiologische route in combinatie met de ademhalingsketen is bij de meeste patiënten in staat om grote hoeveelheden citraat te verwerken. De Krebs-cyclus vindt plaats in de mitochondriën en alle cellen die deze cellulaire organellen bevatten, kunnen citraat metaboliseren. Weefsels die rijk zijn aan mitochondriën, zoals lever, skeletspieren en nieren, hebben daarom een grotere capaciteit voor het genereren en elimineren van citraat.

Absorptie en distributie

De absorptie en distributie van natrium en citraat worden bepaald door de klinische toestand, de metabole status en de resterende nierfunctie van de patiënt.

Biotransformatie

Bij mensen is citraat een tussenproduct in de centrale metabole route die de Krebs-cyclus wordt genoemd, zoals hierboven vermeld. Citraat wordt snel gemetaboliseerd in verschillende organen/weefsels.

Eliminatie

Met het effluent wordt een aanzienlijk deel van het citraat verwijderd.

De hoeveelheid citraat die systemisch wordt toegediend, wordt in de meeste lichaamscellen gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Zoutzuur (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na opening:

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaar de zakken in de kartonnen doos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het geneesmiddel wordt paarsgewijs geleverd als twee identieke zakken met oplossing die kunnen worden gescheiden door een scheurnaad in de beschermende zak.

De zak is gemaakt van polypropyleen-elastomeermengsels. Elke zak is voorzien van een verbindingsslang gemaakt van polypropyleen-elastomeermengsels, een connector gemaakt van polycarbonaat en is bedekt met een beschermende meerlaagse zak op polyolefinebasis.

Verpakkingsgrootten

SecuNect connectorsysteem:
8 zakken van 1500 ml

Safe•Lock-connectorsysteem:
8 zakken van 1500 ml

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwijdering

De oplossing is voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of beschadigde containers dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Hantering

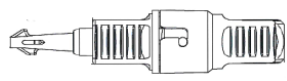
De zakken met oplossingen zijn ofwel uitgerust met een **SecuNect-connector** of met een **Safe•Lock-connector**.

Voordat u de zak met oplossing gebruikt, moet u rekening houden met de volgende punten:

Gedurende toediening aan de patiënt moet aseptisch worden gewerkt. De oplossing moet onmiddellijk na opening worden gebruikt om microbiologische contaminatie te voorkomen.

Extracorporaal gebruik. Alleen voor infusie via het extracorporale bloedcircuit.
De oplossing is niet bedoeld voor de toevoeging van andere geneesmiddelen.

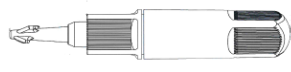
Voor zakjes met oplossing die zijn uitgerust met een SecuNect-connector (transparant met een groene ring):



1. Scheid de twee zakken bij de scheurnaad zonder de integriteit van de buitenverpakking te beschadigen.
2. Verwijder de buitenverpakking pas vlak voordat u de oplossing gebruikt. Controleer de zak met de oplossing (etiket, vervaldatum, helderheid van de oplossing, zak en buitenverpakking niet beschadigd). Kunststof containers kunnen af en toe beschadigd raken tijdens het transport van de fabrikant naar de dialysekliniek of het ziekenhuis, of binnen de kliniek zelf. Dit kan leiden tot verontreiniging en de groei van bacteriën of schimmels in de oplossing. Daarom is een zorgvuldige inspectie van de zak en de oplossing voor gebruik essentieel. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan zelfs de kleinste schade aan de sluiting van de zak, de lasnaden en de hoeken van de zak. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze kleurloos en helder is en als de zak en connector onbeschadigd en intact zijn.
3. Zet de zak op het speciale hulpstuk bij het ophanggat.
4. Verwijder de beschermkap van **de SecuNect-connector met zijn groene ring** en bevestig de connector alleen op het bijbehorende component met dezelfde kleur om verkeerde aansluiting te voorkomen. Raak geen

- interne onderdelen aan, vooral niet de bovenkant van de connector. Het binnenste deel van de connector wordt steriel geleverd en is niet bedoeld om verder te worden behandeld met chemische desinfectiemiddelen. Sluit de zakconnector met een draaiende beweging met de hand aan op de slanglijnconnector, waarbij u een beschermende kracht overwint totdat een "klik" hoorbaar is en de verbinding tot stand is gebracht.
5. Breek voor aanvang van de behandeling en in geval van zakwisseling de breekbare pen van de zakconnector en zorg ervoor dat de pen volledig gebroken is.
 6. Ga verder met de verdere stappen zoals aangegeven in het op de behandeling toegepaste RCA-protocol.

Voor oplossingszakken die zijn uitgerust met een Safe•Lock-connector (transparant):



1. Scheid de twee zakken bij de scheurnaad zonder de integriteit van de buitenverpakking te beschadigen.
2. Verwijder de buitenverpakking pas vlak voordat u de oplossing gebruikt. Controleer de zak met de oplossing (etiket, vervaldatum, helderheid van de oplossing, zak en buitenverpakking niet beschadigd). Kunststof containers kunnen af en toe beschadigd raken tijdens het transport van de fabrikant naar de dialysekliniek of het ziekenhuis, of binnen de kliniek zelf. Dit kan leiden tot verontreiniging en de groei van bacteriën of schimmels in de oplossing. Daarom is een zorgvuldige inspectie van de zak en de oplossing voor gebruik essentieel. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan zelfs de kleinste schade aan de sluiting van de zak, de lasnaden en de hoeken van de zak. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze kleurloos en helder is en als de zak en connector onbeschadigd en intact zijn.
3. Zet de zak op het speciale hulpstuk bij het ophanggat.
4. Verwijder de beschermkap van de **transparante Safe•Lock-connector** en bevestig de connector alleen aan de bijbehorende component om verkeerde aansluiting te voorkomen. Raak geen interne onderdelen aan, vooral niet de bovenkant van de connector. Het binnenste deel van de connector wordt steriel geleverd en is niet bedoeld om verder te worden behandeld met chemische desinfectiemiddelen. Verbind de zakconnector met de juiste tegenhanger en draai in elkaar.
5. Breek voor aanvang van de behandeling en in geval van zakwisseling de breekbare pen van de zakconnector en zorg ervoor dat de pen volledig gebroken is.
6. Ga verder met de verdere stappen zoals aangegeven in het op de behandeling toegepaste RCA-protocol.

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

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

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

Cifoban 136 mmol/l oplossing voor infusie

RVG 126611

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8, 6.4, 6.5 en 6.6: 23 oktober 2023