

 13. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cifoban, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32025

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cifoban

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Cifoban fås i en pose med 1.500 ml brugsklar opløsning.

1.000 ml opløsning indeholder:

Natriumcitrat 40,0 g

Na+ 408 mmol
Citrat3- 136 mmol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Ekstrakorporal anvendelse. Må kun indgives som infusion i det ekstrakorporale blodkredsløb.

Opløsningen er klar og farveløs og uden partikler.

Teoretisk osmolaritet: 544 mOsm/l

pH: 7,1 – 7,5

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cibofan anvendes til regional citratantikoagulation (RCA) ved kontinuerlig venovenøs hæmodialyse (CVVHD), kontinuerlig venovenøs hæmodiafiltrering (CVVHDF), vedvarende laveffektiv (daglig) dialyse (SLEDD) og terapeutisk plasmaudskiftning (TPE) via plasmaseparation ved membranfiltrering.

Cifoban er indiceret til voksne og børn i alle aldersgrupper (med undtagelse af præmature spædbørn).

**4.2 Dosering og administration**

Cifoban må kun ordineres af en læge med erfaring i anvendelsen af citratantikoagulation i forbindelse med de specifikke behandlingstyper CVVHD, CVVHDF, SLEDD og/eller TPE. I den pædiatriske population må Cifoban kun ordineres og monitoreres af en læge med erfaring i anvendelsen af førnævnte behandlingstyper hos børn.

Dosering

***Voksne***

Infusionshastighed for Cifoban før filteret skal titreres proportionalt med blodgennem­strømningshastigheden i det ekstrakorporale kredsløb med henblik på at holde mængden af ioniseret calcium tilstrækkeligt nede i blodet i filteret i henhold til RCA-protokol. Der skal generelt tilstræbes en post-filter målkoncentration af ioniseret calcium på under 0,3-0,35 mmol/l. Dette opnås sædvanligvis med en dosis på 4-5 mmol citrat pr. liter behandlet blod. Den nødvendige gennemstrømningshastighed for Cifoban (i ml/min) beregnes ved at multiplicere den påtænkte citrat-dosis med blodgennemstrømningshastigheden (i ml/min) og herefter dividere med 136 mmol/l (dvs. koncentrationen af citrat i Cifoban). Patientens systemiske koncentration af ioniseret calcium skal holdes inden for det normale fysiologiske område, hvilket almindeligvis kræver calciumtilskud.

Det anvendte Cifoban-volumen til voksne patienter må ikke overstige 10,4 liter/dag. Den ekstrakorporale blodgennemstrømningshastighed skal være tilstrækkelig høj til at nå behandlingsmålet, men skal holdes tilstrækkelig lav til at undgå unødvendig citratinfusion og fremme *clearance* af citrat i filteret. Dette mindsker risikoen for at få en for stor mængde citrat og for citrat-akkumulering (se pkt. 4.4). Højere blodgennemstrømnings­hastighed kombineret med en lavere dosis Cifoban kan mindske filterets permeabilitet unødvendigt. Med hensyn til sammensætningen af dialysevæsker og substitutionsvæsker bør det overvejes at anvende calciumfrie væsker og væsker med lavt natriumindhold og lavt bicarbonatindhold inden for den indicerede behandlingsprotokol. Det anbefales, at disse vælges med tanke på Cifobans bidrag af natrium og buffer og i henhold til behandlingsprotokollen.

En calciumfri dialysevæske skal især overvejes ved kontinuerlig behandling. En calciumholdig dialysevæske kan overvejes i forbindelse med SLEDD i tilfælde, hvor en passende calciumfri dialysevæske ikke er tilgængelig. I dette tilfælde kan en højere post-filterkoncentration af ioniseret calciumkoncentration være acceptabel set i lyset af den forholdsvise korte behandlingsperiode. Alternativt kan Cifoban doseres til en højere koncentration pr. liter behandlet blod. En højere post-filterkoncentration af ioniseret calcium kan ligeledes være hensigtsmæssig i forbindelse med TPE, især hvis substitutionsvæsken indeholder citrat (se pkt. 4.4). Cifoban skal i så fald doseres til en lavere koncentration pr. liter behandlet blod.

Ved anvendelse i kombination med calciumfri dialysevæske under CVVHD eller CVVHDF med et natriumindhold på 133 mmol/l og et bicarbonatindhold på 20 mmol/l skal mængden af citrat, der tilsættes blodet inden dialysefilteret, have en målkoncentration på henholdsvis 3-5 mmol/l blod under CVVHD og 3-5,5 mmol/l blod under CVVHDF. Lignende retningslinjer for dosering kan være gældende for andre behandlingsprotokoller.

***Særlige populationer***

*Patienter med nedsat metabolisering af citrat*

Cifoban kan anvendes til patienter med risiko for nedsat citrat-metabolisering (f.eks. shock med alvorlig laktatacidose eller alvorligt leversvigt).

Behandlingen skal indledes med en tilstrækkelig lav citrat-dosis.

Ved CVVHD- eller CVVHDF-behandling med en blodgennemstrømningshastighed under 100-120 ml/min holdes citrat-belastningen generelt tilstrækkeligt nede. Dosering af citrat kan indledes med 4-5 mmol/l blod i henhold til behandlingsprotokollen og skal kun reduceres i tilfælde af eventuelle tydelige symptomer på citrat-akkumulering (se pkt. 4.4).

Ved SLEDD-behandling med en blodgennemstrømningshastighed under ca. 150-200 ml/min, og en dialysat-gennemstrømningshastighed på mindst det samme, samt en behandlingsvarighed på under 12 timer holdes patientens citrat-belastning generelt tilstrækkeligt nede. Hvis der anvendes et calciumholdigt dialysat kan doseringen med citrat indledes med op til 6-7 mmol/l blod i henhold til behandlingsprotokollen og skal kun reduceres i tilfælde af tydelige symptomer på citrat-akkumulering (se pkt. 4.4).

Ved TPE-behandling er *clearance* i filteret generelt begrænset og forholdsvist lavere på grund af maksimalt acceptable filtreringsfraktioner. Citrat-eksponeringen kan øges yderligere ved anvendelse af frisk, frosset plasma (FFP) til plasmaudskiftningen. Blodgennemstrømningshastigheden bør ikke overstige 100-120 ml/min i forbindelse med plasmaudskiftning med FFP. Dosering af citrat kan indledes med 3-4 mmol/l blod i henhold til behandlingsprotokollen og skal kun reduceres i tilfælde af tydelige symptomer på citrat-akkumulering (se pkt. 4.4).

I forbindelse med alle disse behandlinger anbefales skærpet monitorering for at forhindre, at der sker citrat-akkumulering (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Hos ældre patienter er der risiko for nedsat metabolisering af citrat. Dosisreduktion er ikke nødvendig. Hyppig monitorering anbefales for at opdage citrat-akkumulering (se pkt. 4.4).

***Pædiatrisk population***

Cifobans sikkerhed og virkning hos præmature spædbørn er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 4.4).

Cifoban kan anvendes til børn i alle aldersgrupper (nyfødte op til unge) så længe patientens citrat-belastning holdes tilstrækkeligt lavt. Det skal bemærkes at der for de yngste patienter kun foreligger begrænsede data. Det anvendte udstyr skal understøtte anvendelse i den pædiatriske population ved den givne vægtgruppe samt den påkrævede langsomme blodgennemstrømningshastighed.

*Blodgennemstrømningshastighed og doseringsvejledning for citrat efter aldersklasse*

* Spædbørn og småbørn (0-23 måneder): hvis det anvendte udstyr kræver en blodgennemstrømningshastighed på 7-8 ml/kg/min (eller højere), skal dosering af citrat indledes med ca. 3 mmol/l blod.
* Børn (2-11 år): blodgennemstrømningshastigheden må ikke overstige 5-6 ml/kg/min; dosering af citrat kan indledes med ca. 4 mmol/l blod i henhold til behandlingsprotokollen.
* Unge (12-17 år): blodgennemstrømningshastigheden skal være tilstrækkelig til nå målområdet og må generelt ikke overstige blodgennemstrømningshastigheden hos voksne med tilsvarende legemsvægt. Dosering af citrat kan indledes med ca. 4 mmol/l blod i henhold til behandlingsprotokollen.

Dosis af citrat skal reduceres i tilfælde af tydelige tegn på citrat-akkumulering (se pkt. 4.4). Ved CVVHD eller CVVHDF bør der generelt tilstræbes en post-filtermålkoncentration af ioniseret calcium på under 0,3-0,35 mmol/l, alt afhængig af den tiltænkte citrat-dosis.

Skærpet monitering til forebyggelse af for stor mængde citrat og citrat-akkumulering (se pkt. 4.4) er nødvendig hos nyfødte og småbørn og anbefales hos børn og unge. Derudover henvises til ovenstående dosisanbefalinger hos patienter med nedsat metabolisering af citrat. For at begrænse patientens citrat-belastning er det nødvendigt med en moderat udskiftningshastighed, når udskiftning med frisk, frosset plasma er indiceret. Samtidig anbefales sideløbende calciumsubstitution for at holde koncentrationen af systemisk ioniseret calcium inden for normalområdet.

Eksempler på maksimalt infusionsvolumen for nyfødte og unge på baggrund af legemsvægt er vist i nedenstående tabel. Det skal bemærkes, at det anvendte daglige volumen tydeligvis holder sig under de viste grænseværdier på grund af den ovenfornævnte moderate gennemstrømningshastighed.

|  |  |
| --- | --- |
| Legemsvægt (kg) | Maksimal volumen (liter/dag) |
| 2,5 | 1,6 |
| 3 | 1,9 |
| 5 | 2,2 |
| 10 | 3,2 |
| 20 | 4,9 |
| 30 | 6,4 |
| 40 | 8,5 |
| 50 og derover | 10,4 |

Administration

Ekstrakorporal anvendelse. Må kun indgives som infusion i det ekstrakorporale blodkredsløb.

Infusion må kun ske med en integreret pumpe i det ekstrakorporale blodrensningsapparat, som af fremstilleren er tiltænkt infusion af en koncentreret citratopløsning i præ-pumpedelen af slangesystemet (blodbane-adgangen). Dette skal mindste risikoen for eventuel utilsigtet overdosering (se pkt. 4.9). Blodrensningsapparatet skal ligeledes fjerne Cifobans volumenbidrag med udløbsvæsken for derved at forhindre væskeophobning (se pkt. 4.8).

De særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen i pkt. 4.4 skal tages i betragtning, især med hensyn til monitorering og behov for yderligere substitutionsvæsker.

Yderligere information:

* Cifoban skal anvendes i henhold til behandlingsprotokollen for citratantikoagulation. Det må kun anvendes af eller under vejledning af en læge med erfaring i anvendelsen af citratantikoagulation og af sundhedspersonale, som er tilstrækkeligt uddannet inden for de indicerede behandlingsområder og i anvendelse af de pågældende lægemidler.
* Producentens brugervejledning for det anvendte ekstrakorporale blodrensningsapparat og slangesystemet skal følges nøje.
* Cifoban kan anvendes til citratantikoagulation på en intensivafdeling eller lignende, hvor det skal anvendes under tæt lægelig overvågning og løbende monitorering.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof
* Kendt alvorligt nedsat citrat-metabolisering (se pkt. 4.4 Akkumulering af citrat som følge af nedsat metabolisering)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

***Hyppighed for monitorering af patientens serumværdier***

De indicerede behandlinger kræver tæt monitorering af patientens hæmodynamiske status, væskebalance, glucoseniveau, elektrolyt- og syre-base-balance før og under behandling. Den præcise monitoreringshyppighed afhænger af patientens status og af hvor hurtigt behandlingen kan ændre patientens blodvolumen og -sammensætning. F.eks. TPE kan ændre disse hurtigere end CVVHD. Dette skal afspejles i behandlings- og RCA-protokollen.

Ved anvendelse af Cifoban kan behandlings- og RCA-protokollen omfatte følgende hyppigheder og nærmere detaljer:

* Patientens niveau af ioniseret calcium, pH og bicarbonat, natrium og lactat, afhængigt af klinisk behov, skal kontrolleres ved *baseline* eller højst inden for 1 time efter behandlingsstart. Øvrige hyppigheder for kontrol er 1 gang i timen for TPE, 3-4 gange i timen for SLEDD, op til 6-8 gange i timen for CVVHD og CVVHDF.
* Hvis der anvendes en afbalanceret mængde væske, kan kontrol før og efter behandling (TPE, SLEDD) eller daglig kontrol (CVVHD, CVVHDF) af magnesium og total-calcium være tilstrækkelig.
* Mere intensiveret monitorering kræver generelt en kontrolhyppighed, der er 2-4 gange højere.
* Der skal være direkte adgang til et blodgas*-*analyseapparat.
* Det anbefales at vælge en separat arterieadgang til prøvetagning. Der findes ofte en prøvetagningsport i indgangsslangen, men det kan medføre falske målingsresultater at bruge denne i tilfælde af recirkulering ved kateterspidsen.

Hvis monitorering af ioniseret calcium i kredsløbet er en del af RCA-protokollen, er en særskilt prøvetagningsport nødvendig. RCA-protokollen kan kræve, at den første måling foretages 20-30 minutter efter behandlingsstart for at sikre korrekt opstilling af kredsløbet og efterfølgende målinger efter hver justering af Cifoban-dosis (vent mere end 5 minutter, før prøven tages efter dosisjustering, så den nye koncentration af ioniseret calcium er nået).

***Akkumulering af citrat som følge af nedsat metabolisering***

Cifoban er kontraindiceret til børn og voksne med nedsat citratmetabolisering, f.eks. patienter med nedsat leverfunktion, hypoxæmi eller forstyrrelser i iltmetabolismen, og citratantikoagulation kan hos disse patienter medføre citrat-akkumulering. Symptomerne er ioniseret hypokalcæmi, et øget behov for calciumsubstitution, forholdet mellem total-calcium og ioniseret calcium er over 2,25 og/eller metabolisk acidose. Tidlige symptomer kan omfatte nedsat *clearance* af lactat under behandlingen. Det kan af den årsag blive nødvendigt at øge dialysat-gennemstrømningshastigheden, reducere blodgennem­strømnings­hastigheden, reducere dosis af citrat eller seponere antikoagulation med Cifoban. Skærpet monitorering anbefales.

***For stor mængde citrat***

Cifoban har et højt indhold af natrium og er en kilde til bicarbonat, når det er metaboliseret. Når der træffes afgørelse om sammensætningen af andre dialysevæsker i RCA-protokollen, bør der vælges dialysat med lavt indhold af natrium og bicarbonat (se pkt. 4.2). Der kan ikke desto mindre opstå iatrogen metabolisk alkalose og hypernatriæmi, som kan behandles ved at reducere blodgennemstrømningshastigheden eller, hvis det er omfattet af RCA-protokollen, ved at øge dialysat-gennemstrømningshastigheden. Disse interventioner reducerer den mængde natriumcitrat, som patienten får tilført. Derudover kan der ved metabolisk alkalose overvejes en kontrolleret infusion af f.eks. 0,9 % natriumchlorid. Tilsvarende kan der ved hypernatriæmi overvejes en kontrolleret infusion af f.eks. 5 % gluceose. I begge tilfælde er det den behandlende læge, der skal tage stilling til den ekstra volumenmængde.

Hvis filteret er tilstoppet (reduceret permeabilitet i filteret) kan det resultere i, at patienten får en for stor mængde citrat. Tilstopning af filteret kan reducere fjernelsen af calcium, citrat, natrium og andre stoffer og kan medføre hypercalciæmi, metabolisk alkalose, hypernatriæmi og andre afvigelser fra den forventede behandlingseffekt. I dette tilfælde er det ikke muligt at korrigere uregelmæssighederne ved hjælp af førnævnte interventioner. Filteret skal i dette tilfælde skiftes.

For oplysninger om utilsigtet overdosering, se pkt. 4.9.

***For lille mængde citrat***

Hvis de andre dialysevæsker, der anvendes i RCA-protokollen overkompenserer for Cifobans tilførsel af natrium og bicarbonat, kan der opstå iatrogen metabolisk acidose og hyponatriæmi. Disse forstyrrelser i serumbalancen kan behandles ved øge blodgennem­strømningshastigheden eller, hvis det er omfattet af RCA-protokollen, ved at reducere dialysat-gennemstrømningshastigheden. Disse interventioner øger den mængde natriumcitrat, som patienten får tilført. Vedvarende metabolisk acidose og hyponatriæmi kan ydermere behandles med kontrolleret infusion af en natriumhydrogencarbonat-opløsning.

***Patienter med langvarig immobilisering***

Under citratantikoagulation kan de tidlige tegn på ioniseret hypercalciæmi maskeres af en reduceret infusionshastighed af calcium. Især patienter, der befinder sig i en situation med langvarig immobilisering, kan opleve remodellering/demineralisering af knoglevæv, hvilket resulterer i calciumtab i knoglevævet. Dette kan i sidste ende føre til knoglefrakturer. Hos patienter, der får RCA-behandling i længere end 2 uger, eller patienter hvor calcium-infusionshastigheden er gradvist faldende, skal markørerne for knogleomsætning monitoreres tæt.

***Tidlig koagulation på trods af citratantikoagulation***

Der kan opstå tidlig koagulation på trods af tilstrækkelig citratantikoagulation hos patienter, der befinder sig i en (mistænkt) hyperkoagulant tilstand (f.eks. heparin-induceret trombocytopeni type II). Det kan være nødvendigt med passende systemisk antikoagulant behandling. Der kan anvendes citratantikoagulation for yderligere at forbedre filterets permeabilitet.

Forsigtighedsregler

***Forgiftning der forårsager mitokondriel dysfunktion***

Patienter med kendt svær mitokondriel dysfunktion (f.eks. paracetamol- og metformin-forgiftning) bør behandles med en anden antikoagulationsprotokol for at mindske risikoen or citrat-akkumulering (se ovenfor i dette pkt. 4.4). Hvis behandling med Cifoban indledes, skal doseringen for særlige populationer i pkt. 4.2 følges.

***Eksisterende hypokalcæmi***

Kritisk syge patienter kan have hypokalcæmi. Under behandling med citratantikoagulation kan der ske et fald i koncentrationen af systemisk ioniseret calcium i de første timer af behandlingen, hvilket efterfølgende normaliseres. Derfor bør eksisterende hypokalcæmi så vidt muligt behandles, før behandlingen med Cifoban indledes for at mindske risikoen for, at patienten får klinisk signifikant hypokalcæmi efter initiering af behandlingen.

***Kompleksdannelse og clearance af calcium og magnesium***

Citrat kan danne chelater med calcium- og magnesiumioner, som efterfølgende elimineres via filteret, hvilket kan forårsage hypokalcæmi (se pkt. 4.8 og 4.9) og/eller hypomagnesiæmi (se pkt. 4.8). Infusion af calcium for at kompensere for calciumtabet er standardpraksis, lige som det kan være nødvendigt med magnesiumtilskud. Behovet for kompensation skal være en del af RCA-protokollen.

***Terapeutisk plasmaudskiftning (TPE)***

Plasmaprodukter, der indeholder citrat, f.eks. frisk, frosset plasma, er ofte en del af udskiftningsprotokollen for TPE hos kritisk syge patienter. Ud over at tilføre patienten store mængder citrat, kan plasmaprodukter ligeledes indeholde store mængder natrium. Risikoen for både citrat-akkumulering og tilførsel af for store mængder citrat er således forøget (se ovenstående). Behandlingen skal være en del af RCA-protokollen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemiddelinteraktioner

Der forventes ikke nogen farmakodynamisk lægemiddelinteraktion mellem indholdsstofferne i Cifoban. Interaktioner kan kun forventes ved utilstrækkelig eller ukorrekt terapeutisk anvendelse af opløsningen (se pkt. 4.4 og 4.9).

Der er ikke udført interaktions- eller forligelighedsstudier med andre lægemidler. Derfor må Cifoban ikke blandes med andre stoffer eller opløsninger (se også pkt. 6.2).

Calciumholdige opløsninger, der tilføres ved filteret (dvs. dialysevæske) eller før filteret, kan reducere Cifobans virkning.

Interaktion med natriumholdige lægemidler er mulig, hvilket kan øge risikoen for hypernatriæmi (se pkt. 4.8). På tilsvarende vis kan lægemidler, der indeholder hydrogencarbonat (eller dets forstadier, der metaboliseres til hydrogencarbonat, f.eks. acetat) øge risikoen for en høj koncentration af hydrogencarbonat i blodet (metabolisk alkalose, se pkt. 4.8). Plasmaprodukter, der indeholder citrat, kan således også øge risikoen for en højere koncentration af citrat i blodet (hypokalcæmi, metabolisk acidose, se pkt. 4.8) og øge risikoen for en høj koncentration af hydrogencarbonat i blodet (metabolisk alkalose, se pkt. 4.8).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet og amning

Der foreligger ingen data vedrørende brugen af Cifoban til gravide eller ammende kvinder.

Data fra dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet. Cifoban må ikke anvendes til gravide og ammende kvinder, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med regional citratantikoagulation.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af natrium og citrat på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

**4.8 Bivirkninger**

Der kan opstå bivirkninger som følge af behandlingen med Cifoban væske eller dialysebehandlingen.

Bivirkninger er opstillet efter hyppighed i henhold til følgende konvention:

|  |  |
| --- | --- |
| Meget almindelig  | ≥1/10 |
| Almindelig | ≥1/100 til <1/10 |
| Ikke almindelig | ≥1/1.000 til <1/100 |
| Sjælden | ≥1/10.000 til <1/1.000 |
| Meget sjælden | <1/10.000 |
| Ikke kendt | kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse (SOC) | Hyppighed | Bivirkning (foretrukken term) |
| *Immunsystemet* | *Ikke kendt*  | Overfølsomhed  |
| *Metabolisme og ernæring* | *Meget almindelig* | Hypokalcæmi (<1,1 mmol/l)(se pkt. 4.4) |
| Hypernatriæmi (>145 mmol/l)(se pkt. 4.4) |
| Metabolisk alkalose (pH >7,45)(se for stor mængde citrati pkt. 4.4) |
| *Almindelig* | Svær hypokalcæmi (<0,9 mmol/l)(se pkt. 4.4 og 4.9) |
| Hypomagnesiæmi (<0,7 mmol/l)(se citratchelater i pkt. 4.4) |
| Svær hypernatriæmi (>155 mmol/l)(se pkt. 4.4 og 4.9) |
| Svær metabolisk alkalose (pH >7,55)(se for stor mængde citrati pkt. 4.4) |
| Svær metabolisk acidose (pH <7,2)(se citrat-akkumulering i pkt. 4.4) |
| *Ikke kendt* | Væskeophobning (se administration i pkt. 4.2) |
| *Nervesystemet* | *Ikke kendt* | Hovedpine \* |
| Krampeanfald \* |
| Koma \*# |
| *Hjerte* | *Ikke kendt* | Arytmi \* |
| Hjertestop \*# |
| Lungeødem (pga. svær metabolisk acidose) |
| *Vaskulære sygdomme* | *Ikke kendt* | Hypotension \* |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | *Ikke kendt* | Bronkospasme \* |
| Vejrtrækningsstop \*# |
| Takypnø (Kussmauls respiration på grund af svær metabolisk acidose) |
| *Mave-tarm-kanalen* | *Ikke kendt* | Opkastning \* |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | *Ikke kendt* | Muskeltrækninger \* |

\* På grund af (svære) elektrolytforstyrrelser (f.eks. hypokalcæmi, hypernatriæmi, hypomagnesiæmi) eller metabolisk alkalose

# Potentielt livstruende

Bivirkninger kan også skyldes udstyret eller andre opløsninger, der anvendes som en del af behandlingen. Se venligst den pågældende indlægsseddel / brugsanvisning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Uønsket administration af for store mængder Cifoban kan medføre overdosis, hvilket kan forårsage en livstruende situation for patienten.

Ukorrekt infusion af for store mængder citrat kan resultere i akut hypocalciæmi (og metabolisk alkalose, hypernatriæmi) og kan udsætte patienten for neurologiske og kardielle komplikationer. Denne forstyrrelse skal med det samme korrigeres ved seponering/reduktion af Cifoban væske og ved intravenøs administration af calcium.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmodialysevæsker og hæmofiltrater, hæmofiltrater. ATC-kode: B 05 ZB.

Infusionsvæske til regional citratantikoagulation ved CVVHD, CVVHDF, SLEDD og TPE.

Regional citratantikoagulation er en metode til regional antikoagulation i et ekstrakorporal kredsløb beregnet til blodrensning uden brug af systemisk antikoagulationsbehandling. Regional citratantikoagulation kan anvendes i ekstrakorporale kredsløb med lav til moderat blodgennemstrømningshastighed og hvor fortrinsvis en vis del af citrat fjernes ved blodrensningsbehandlingen. Data fra den videnskabelige litteratur tyder på, at regional citratantikoagulation kan anvendes som førstevalg antikoagulationsbehandling ved de indicerede behandlinger, og at det især kan gavne patienter med aktiv blødning eller en øget risiko for blødning. Der kan sædvanligvis opnås en højere grad af antikoagulation sammenlignet med systemisk antikoagulation, hvilket er en fordel med hensyn til åbenhed i kredsløbet og behandlingseffekt.

Afhængig af den enkelte ekstrakorporale blodrensningsbehandling med citratanti­koagulation ekstraheres calcium i varierende mængde fra patientens blod, hvilket nødvendiggør calciumsubstitution. En del af det citrat, der infunderes ved regional citrat-antikoagulation, vil uvægerligt gå over i patientens systemiske kredsløb sammen med det blod, der føres tilbage i patienten. Dette medfører en stigning i den systemiske citratkoncentration, som sædvanligvis vil stabiliseres på et andet niveau afhængig af den faktiske infusionshastighed og metabolisering af citrat i lever og andet væv.

Calciumcitratchelat-forbindelser i patientens blod dissocierer, når der metaboliseres mere citrat end der infunderes systemisk. Nettoeffekten er, at frit ioniseret calcium forbliver i patientens blod og derefter redistribueres i patientens krop, hvor det spiller en væsentlig rolle i både remodellering af knoglevæv og som en elektrolyt med vitale cellefunktioner i kroppen (f.eks. i muskelceller og neuroner).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Citrat er en normal metabolit i kroppen og et intermediært substrat i Krebs’ cyklus. Denne fysiologiske metaboliseringsvej er sammen med respirationskæden i stand til at behandle store mængder citrat hos størstedelen af patienterne. Krebs’ cyklus finder sted i mitokondrierne, og alle celler, der indeholder disse cellulære organeller, kan metabolisere citrat. Væv, der er rigt på mitokondrier, såsom lever, skeletmuskulatur og nyrer, har derfor en større kapacitet til at generere og eliminere citrat.

Absorption og fordeling

Absorption og fordeling af natrium og citrat bestemmes af patientens kliniske tilstand, metaboliske status og restnyrefunktion.

Biotransformation

Hos mennesker er citrat et intermediært substrat i den centrale metaboliseringsvej, der kaldes Krebs’ cyklus, som nævnt ovenfor. Citrat metaboliseres hurtigt i flere organer/væv.

Elimination

En væsentlig del af citrat fjernes sammen med udløbsvæsken.

Mængden af citrat, der infunderes systemisk, metaboliseres i de fleste somatiske celler.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen prækliniske data af relevans for den ordinerende læge.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

Saltsyre (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Holdbarhed efter åbning: Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks. Såfremt lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold efter anbrud brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Poserne skal opbevares i yderemballagen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dette lægemiddel leveres parvis i to identiske væskeposer, der kan adskilles ved en posesøm i den beskyttende pose.

Væskeposen er fremstillet af en polypropylen-elastomer blanding. Hver pose er udstyret med et slangesystem fremstillet af en polypropylen-elastomer blanding og en adaptor fremstillet af polycarbonat. Posen er pakket i en pose af polyolefin-baseret beskyttende flerlags folie.

Pakningsstørrelser

SecuNect adaptorsystem:

8 poser med hver 1.500 ml

Safe●Lock adaptorsystem:

8 poser med hver 1.500 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Bortskaffelse

Opløsningen er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel og beskadiget emballage skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Håndtering

Væskeposerne er udstyret med enten en **SecuNect** adaptor eller med en **Safe●Lock** adaptor.

Der skal tages hensyn til følgende punkter før anvendelse af væskeposen:

Der skal anvendes aseptisk teknik under administrationen til patienten. Væsken skal bruges straks efter åbning for at undgå mikrobiologisk kontaminering.

Ekstrakorporal anvendelse. Må kun indgives som infusion i det ekstrakorporale blodkredsløb.

Opløsningen må ikke tilsættes andre lægemidler.

Væskeposer med en **SecuNect adaptor (gennemsigtig med en grøn ring):**



1. Adskil de to poser ved den stiplede posesøm uden at beskadige beskyttelsesfolien.
2. Fjern først beskyttelsesfolien umiddelbart før anvendelse. Kontrollér væskeposen (etiket, udløbsdato, at væsken er klar, og at posen og beskyttelsesfolien ikke er beskadiget). Plastikbeholdere kan i nogle tilfælde blive beskadiget under transporten fra fremstilleren til dialyseklinikken eller hospitalet eller på selve klinikken/hospitalet. Dette kan resultere i kontaminering og bakterie- eller svampevækst i dialysevæsken. Derfor er det yderst vigtigt, at posen og væsken nøje undersøges, før de anvendes. Man skal især være opmærksom på selv den mindste skade på poselukningen, posesømmene og hjørnerne på posen. Væsken må kun anvendes, hvis den er farveløs og klar, og hvis posen og adaptoren er ubeskadiget og intakt.
3. Hæng posen på holderen ved hjælp af posens ophængningshul.
4. Tag beskyttelseshætten af **SecuNect adaptoren med den grønne ring** og forbind adaptoren med dens modstykke med samme farve, så man undgår forkert sammenkobling. Indersiden må ikke berøres, især ikke toppen af adaptoren. Indersiden af adaptoren er steril og skal ikke rengøres yderligere med kemiske desinfektionsmidler.
5. Drej adaptoren på posen sammen med adaptoren på slangesystemet med en fast drejebevægelse med hænderne. Der lyder et “klik”, når de er forbundet.
6. Før behandlingen påbegyndes og ved hver ny pose, knækkes den lille pind på poseadaptoren. Sørg for, at pinden er knækket helt.
7. Fortsæt med de resterende trin som beskrevet i RCA-protokollen.

Væskeposer med en Safe●Lock adaptor (gennemsigtig):



1. Adskil de to poser ved den stiplede posesøm uden at beskadige beskyttelsesfolien.
2. Fjern først beskyttelsesfolien umiddelbart før anvendelse. Kontrollér væskeposen (etiket, udløbsdato, at væsken er klar, og at posen og beskyttelsesfolien ikke er beskadiget). Plastikbeholdere kan i nogle tilfælde blive beskadiget under transporten fra fremstilleren til dialyseklinikken eller hospitalet eller på selve klinikken/hospitalet. Dette kan resultere i kontaminering og bakterie- eller svampevækst i dialysevæsken. Derfor er det yderst vigtigt, at posen og væsken nøje undersøges, før de anvendes. Man skal især være opmærksom på selv den mindste skade på poselukningen, posesømmene og hjørnerne på posen. Væsken må kun anvendes, hvis den er farveløs og klar, og hvis posen og adaptoren er ubeskadiget og intakt.
3. Hæng posen på holderen ved hjælp af posens ophængningshul.
4. Tag beskyttelseshætten af **transparent Safe●Lock adaptor** og sæt adaptoren sammen med dens rette modstykke, så man undgår forkert sammenkobling. Indersiden må ikke berøres, især ikke toppen af adaptoren. Indersiden af adaptoren er steril og skal ikke rengøres yderligere med kemiske desinfektionsmidler. Forbind poseadaptoren med dens rette modstykke og drej dem sammen.
5. Før behandlingen påbegyndes og ved hver ny pose, knækkes den lille pind på poseadaptoren. Sørg for, at pinden er knækket helt.
6. Fortsæt med de resterende trin som beskrevet i RCA-protokollen.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.H.
Tyskland

**Repræsentant**

Fresenius Medical Care Danmark A/S

Oldenburg Allé 1

2630 Taastrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64276

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

**TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. juli 2022.

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. februar 2024