

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cifoban 136 mmol/l infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cifoban-pussissa on 1 500 ml käyttövalmista liuosta.

1 000 ml liuosta sisältää:

Natriumsitraattia	40,0 g
Na ⁺	408 mmol
Sitraatti ³⁻	136 mmol

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kehonulkoisesti. Annetaan vain kehonulkoiseen verenkiertoon.

Liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä käytännöllisesti katsoen ole hiukkasia.

Teoreettinen osmolariteetti:	544 mOsm/l
pH:	7,1–7,5

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cifoban-valmistetta käytetään paikalliseen sitraattiantikoagulaatioon jatkuvan venovenoosisen hemodialyysin, jatkuvan venovenoosisen hemodiafiltraation, pitkän matala-annoksisen (päivittäisen) dialyysin ja terapeuttisen plasmanvaihdon yhteydessä, kun plasma erotellaan kalvolla.

Cifoban on tarkoitettu käytettäväksi aikuisten ja kaikenikäisten lasten hoidossa (lukuun ottamatta enneaikaisia vastasyntyneitä).

4.2 Annostus ja antotapa

Cifoban-valmistetta saa määrätä vain sellainen lääkäri, jolla on pätevyys hoitaa sitraattiantikoagulaatiota indikaation mukaisissa hoitomuodoissa. Lapsipotilaille saa hoidon Cifoban-valmisteella aloittaa ja seurata lääkäri, jolla on pätevyys toteuttaa edellä mainittuja hoitoja.

Annostus

Aikuiset

Cifoban-valmisteen suodatinta edeltävä infuusionopeus titrataan niin, että se on suhteessa veren virtaukseen kehonulkoisessa kierrossa, jotta saavutetaan riittävä veren ionisoituneen kalsiumin esto suodattimessa käytettävän sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelman mukaisesti. Yleensä tavoitteena pitää olla, että suodattimen jälkeinen ionisoituneen kalsiumin pitoisuus on alle 0,3–0,35 mmol/l. Tämä saavutetaan tavallisesti käyttämällä annostusta 4–5 mmol sitraattia / verilitra. Tarvittava Cifoban-

virtaus (ml/min) voidaan laskea kertomalla sitraattiannos verenkierron virtauksella (ml/min) ja jakamalla se 136 millimoolilla per litra (mmol/l, eli Cifoban-valmisteen sitraattikonsentraatiolla). Potilaan systeeminen ionisoituneen kalsiumin pitoisuus pitää säilyttää normaalilla fysiologisella vaihteluvälillä, mihin yleensä tarvitaan kalsiumlisän antamista.

Cifoban-valmisteen antomäärä ei aikuisille potilaille saa ylittää 10,4 litraa vuorokaudessa. Kehonulkoisen verenvirtauksen pitää olla riittävä, jotta hoidon tavoitteet saavutetaan, mutta niin pieni, että vältetään tarpeeton sitraatti-infuusio ja edistetään sitraatin poistumista käytettävästä suodattimesta. Tällä pienennetään sitraattilykuormituksen kehittymisen ja sitraatin elimistöön kertymisen riskiä (ks. kohta 4.4). Jos veren virtaus on suurempi ja Cifoban-valmisteen annostus on pienempi, suodattimen auki pysyminen voi tarpeettomasti heikentyä. Käytettävän hoito-ohjelman mukaisen dialyysi- ja korvausliuosten koostumuksen suhteen pitää harkita sellaisten liuosten käyttöä, jotka eivät sisällä kalsiumia ja sisältävät vähän natriumia ja bikarbonaattia. Ne pitää valita ottaen huomioon Cifoban-valmisteeseen liittyvä natriumin ja puskurin anto käytettävän hoito-ohjelman mukaisesti.

Kalsiumia sisältämätöntä dialyysiliuosta pitää harkita erityisesti, kun kyseessä on jatkuvasti annettu hoito. Kalsiumia sisältävää dialyysiliuosta voidaan harkita pitkän matala-annoksen (päivittäisen) dialyysin yhteydessä, kun sopivaa kalsiumia sisältämätöntä liuosta ei ole käytettävissä. Tällaisessa tapauksessa voidaan hyväksyä suurempi suodattimen jälkeinen ionisoituneen kalsiumin pitoisuus, kun hoitoaika on suhteellisen lyhyt, tai vaihtoehtoisesti Cifoban-valmistetta voidaan antaa niin, että sen pitoisuus hoidettavaa verilitraa kohden on suurempi. Suurempi suodattimen jälkeinen ionisoituneen kalsiumin pitoisuus voi olla mahdollinen myös terapeutin plasmanvaihdon yhteydessä, erityisesti silloin kun korvausliuos sisältää sitraattia (ks. kohta 4.4). Tällaisessa tapauksessa Cifoban-valmistetta pitää antaa niin, että pitoisuus hoidettavaa verilitraa kohden on pienempi.

Kun sitraattia käytetään yhdessä sellaisen kalsiumia sisältämättömän jatkuvan venovenooosisen hemodialyysinesteen tai jatkuvan venovenooosisen hemodiafiltraationesteen kanssa, jonka natriumpitoisuus on 133 mmol/l ja bikarbonaattipitoisuus on 20 mmol/l, vereen ennen dialyysisuodatinta lisätyn sitraatin määrän tavoite pitää olla 3–5 mmol/verilitra jatkuvan venovenooosisen hemodialyysin aikana ja 3–5,5 mmol/verilitra jatkuvan venovenooosisen hemodiafiltraation aikana. Vastaavia annostusohjeita voidaan soveltaa muihin hoito-ohjelmiin.

Erityisryhmät

Potilaat, joiden sitraattimetabolia on heikentynyt

Cifoban-valmistetta voidaan käyttää sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on sitraattimetabolian heikentymisen riski (esim. sokki ja siihen liittyvä vaikea maitohappoasidoosi, vaikea maksan vajaatoiminta).

Hoito pitää aloittaa käyttämällä riittävän pientä sitraattiannosta.

Kun jatkuvan venovenooosisen hemodialyysin tai jatkuvan venovenooosisen hemodiafiltraation hoidossa verenvirtaus on enintään 100–200 ml/min, sitraattikuorma pysyy yleensä riittävän pienenä. Sitraattiannostus voidaan aloittaa käyttämällä annosta 4–5 mmol/verilitra, hoito-ohjelman mukaisesti, ja sitä on ehkä tarpeen pienentää vain siinä tapauksessa, että ilmenee selviä merkkejä sitraatin kertymisestä elimistöön (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

Kun pitkän matala-annoksen (päivittäisen) dialyysihoidon yhteydessä verenvirtaus on enintään noin 150–200 ml/min, dialyysivirtaus on vähintään sama ja hoidon kesto on enintään 12 tuntia, potilaan sitraattikuorma pysyy yleensä riittävän pienenä. Kun käytetään kalsiumia sisältävää dialyysiliuosta, sitraatin anto voidaan aloittaa käyttämällä enintään annosta 6–7 mmol/verilitra, hoito-ohjelman mukaisesti, ja sitä on ehkä tarpeen pienentää vain siinä tapauksessa, että ilmenee selviä merkkejä sitraatin kertymisestä elimistöön (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

TPE-hoidossa sitraatin puhdistuma suodattimesta on yleensä rajallista ja suhteellisesti vähäisempää, mikä johtuu suurimmista hyväksytyistä filtraatiofraktioista. Altistus sitraatille voi lisääntyä edelleen,

kun vaihdossa käytetään jääplasmaa. Kun vaihto tehdään käyttämällä jääplasmaa, suositeltu verenvirtaus on enintään 100–120 ml/min. Sitraatin anto voidaan aloittaa käyttämällä annosta 3–4 mmol/verilitra, hoito-ohjelman mukaisesti, ja sitä on ehkä tarpeen pienentää vain siinä tapauksessa, että ilmenee selviä merkkejä sitraatin kertymisestä elimistöön (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

Kaikkien näiden hoitojen yhteydessä suositellaan tehostettua seuranta sitraatin elimistöön kertymisen ehkäisemiseksi (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla voi olla sitraattimetabolian heikentymisen riski. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tiheää seuranta suositellaan sitraatin elimistöön kertymisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Cifoban-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ennenaikaisen vastasyntyneiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Käytettävissä olevat tiedot ovat riittämättömiä (ks. kohta 4.4).

Cifoban-valmistetta voidaan käyttää kaikkiin ikäryhmiin kuuluvien lasten hoidossa (täysiaikaisista vastasyntyneistä nuoriin), kun potilaan sitraattikuorma pysyy riittävän pienenä. On huomattava, että pienimmistä potilaista on käytettävissä vain hyvin vähän tietoa. Hoidossa käytettävien laitteiden ja tarvittavan pienten verenvirtausten on oltava potilaan painon mukaan hoitoon sopivia.

Verenvirtausta ja sitraattiannosta koskevat ohjeet ikäryhmien mukaan

- Vastasyntyneet–taaperoikäiset (0–23 kuukautta): jos käytettävien laitteiden takia tarvitaan verenvirtausta nopeudella 7–8 ml/kg/min (tai enemmän), sitraatin anto aloitetaan noin annoksella 3 mmol/verilitra.
- Lapset (2–11-vuotiaat): verenvirtaus saa olla enintään 5–6 ml/kg/min; sitraatin anto voidaan aloittaa noin annoksella 4 mmol/verilitra, hoito-ohjelman mukaisesti.
- Nuoret (12–17-vuotiaat): verenvirtauksen pitää olla riittävä, jotta saavutetaan hoidon tavoitteet, eikä se yleisesti ottaen saa olla suurempi kuin samanaikaisilla aikuisilla. Sitraatin anto voidaan aloittaa noin annoksella 4 mmol/verilitra, hoito-ohjelman mukaisesti.

Annettavaa sitraatin määrää voi olla tarpeen pienentää, jos ilmenee selviä merkkejä sitraatin kertymisestä elimistöön (ks. lisätietoja kohdasta 4.4). Jatkuvan venovenoosisen hemodialyysin tai jatkuvan venovenoosisen hemodiafiltraation hoidossa tavoitellaan mieluiten suodattimen jälkeistä ionisoidun kalsiumin pitoisuutta alle 0,3–0,35 mmol/l, mutta tämä tavoite riippuu toteutettamiskelpoisesta sitraattiannoksesta.

Tehostettu seuranta sitraattiylikuormituksen kehittymisen ja sitraatin elimistöön kertymisen ehkäisemiseksi (ks. kohta 4.4) on tarpeen vastasyntyneiden ja taaperoikäisten hoidon yhteydessä ja suositeltavaa lapsille ja nuorille. Lisäksi on otettava huomioon yllä mainittu, annostusta koskeva harkinta tapauksissa, kun potilaan sitraattimetabolia on heikentynyt. Kun vaihdossa käytetään jääplasmaa, kohtuullinen vaihtonopeus on tarpeen potilaan sitraattikuorman rajoittamiseksi. Samanaikaisesti suositellaan kalsiumin korvausta, jotta säilytetään normaali systeeminen ionisoidun kalsiumin pitoisuus.

Alla olevassa taulukossa kerrotaan suurimmat infuusionopeudet täysiaikaisista vastasyntyneistä nuoriin. On huomattava, että tyypilliset vuorokausittaisetantomäärät pysyvät selvästi näiden rajojen alapuolella sen seurauksena, että käytetään yllä kuvattuja maltillisia verenvirtauksia.

Paino (kg)	Suurin antomäärä (litraa/vrk)
2,5	1,6
3	1,9
5	2,2
10	3,2

20	4,9
30	6,4
40	8,5
50 ja yli	10,4

Antotapa

Kehonulkoisesti. Annetaan vain kehonulkoiseen verenkiertoon.

Infuusio voidaan antaa vain sellaisen kehonulkoiseen verenpuhdistuslaitteeseen sisäänrakennetun pumpun avulla, joka on valmistajan mukaan tarkoitettu väkevän sitraattiliuoksen antamiseen letkuston ennen pumppua olevassa osassa, jotta pienennetään tahattoman yliannostuksen riskiä (ks. kohta 4.9). Laitteen pitää myös poistaa Cifoban-neste ulos virtaavaan nesteeseen nesteylikuormituksen ehkäisemiseksi (ks. kohta 4.8).

Kohdassa 4.4 mainitut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, erityisesti seuranta ja lisäksi annettavan korvauksen tarvetta koskevat kohdat, pitää ottaa huomioon.

Lisäksi:

- Cifoban-valmistetta saa käyttää vain asianmukaisen paikalliseen sitraattiantikoagulaatioon soveltuvan hoito-ohjelman mukaisesti. Valmistetta saa käyttää ainoastaan lääkäri, jolla on pätevyys käyttää paikallista sitraattiantikoagulaatiota sekä terveydenhuollon ammattilaiset, jotka on riittävän hyvin koulutettu antamaan kyseisiä hoitoja ja annostelevaan hoitoihin liittyviä valmisteita, tai tällaisten henkilöiden valvonnassa.
- Käytettävän kehonulkoisen verenpuhdistuslaitteen käyttöohjeita pitää noudattaa ja valmistajan toimittamaa letkustojärjestelmää pitää käyttää.
- Cifoban-valmistetta voidaan käyttää paikalliseen sitraattiantikoagulaatioon tehohoitoyksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, joissa hoitohenkilökunnan pitää valvoa hoitoa huolellisesti ja seurata sitä jatkuvasti.

Katso ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen sen antamista kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle
- Tiedossa oleva vaikea sitraattimetabolian heikentyminen (ks. kohta 4.4 Sitraatin kertyminen elimistöön heikentyneen metabolian takia)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Potilaan muuttuneiden seerumi-arvojen seurantatiheydet

Mainittujen hoitojen yhteydessä edellytetään potilaan hemodynaamisen tilan, nestetasapainon, glukoosipitoisuuden, elektrolyytti- ja happo-emästasapainon tarkkaa seuranta ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Seurannan täsmällinen tiheys riippuu potilaan tilasta ja siitä, miten nopeasti hoidolla saadaan aikaan muutoksia potilaan veren tilavuuteen ja koostumukseen: esimerkiksi terapeuttisessa plasmanvaihdossa nämä muutokset voivat tapahtua nopeammin kuin jatkuvassa venovenosisessa hemodialyysissa. Potilaan hoito-ohjelma ja paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelma pitää laatia tämän mukaisesti.

Cifoban-valmisteen käytössä voidaan noudattaa seuraavia seurantatiheyksiä ja seurantaan liittyviä seikkoja:

- Potilaan ionisoitu kalsium, pH ja bikarbonaatti, natrium- ja laktaattitasot kliinisen tarpeen mukaan, on mitattava ennen ja vähintään tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta. Jatkomittauksiin sopivat tiheydet ovat terapeuttisessa plasmanvaihdossa tunneittain, pitkässä matala-annoksisessa

- (päivittäisessä) dialyysissä 3–4 tunnin välein sekä jatkuvassa venovenosisessa hemodialyysissä ja jatkuvassa venovenosisessa hemodiafiltraatiossa enintään 6–8 tunnin välein.
- Balansoituja liuoksia käytettäessä magnesiumin ja kokonaiskalsiumin mittaaminen ennen hoitoa ja hoidon jälkeen (terapeuttinen plasmanvaihto, pitkä matala-annoksinen (päivittäinen) dialyysi) tai vuorokausittain (jatkuva venovenosinen hemodialyysi, jatkuva venovenosinen hemodiafiltraatio) voi olla riittävä.
 - Tehostetumpi seuranta pitää toteuttaa yleensä 2–4 kertaa tiheämmin.
 - Verikaasuanalysointi on oltava välittömästi käytettävissä.
 - Erillinen valtimoyhteys on suositeltava näytteenottoa varten. Letkustoon on usein saatavissa portti näytteenottoa varten, mutta sen käyttö voi kuitenkin aiheuttaa vääriä mittaustuloksia, jos katetrin päässä tapahtuu takaisinkiertoa.

Jos kierron ionisoituneen kalsiumin seuranta kuuluu noudatettavaan paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelmaan, tarvitaan sitä varten näytteenottoportti. Paikallisessa sitraattiantikoagulaatiossa voidaan edellyttää ensimmäistä mittausta 20–30 minuutin kuluessa hoidon aloituksesta, jolloin vahvistetaan, että kierto toimii oikein. Seuraavat mittaukset tehdään jokaisen Cifoban-valmisteen annoksen muuttamisen jälkeen (odota > 5 minuuttia säädön jälkeen ennen näytteenottoa, jotta saadaan uuden ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden oikein).

Sitraatin kertyminen elimistöön heikentyneen metabolian takia

Kun lapsi- tai aikuispotilailla on heikentynyt sitraattimetabolia, esimerkiksi heikentyneen maksan toiminnan, hypoksian (hypoksemian) tai häiriintyneen happiaineenvaihdunnan takia, paikallinen sitraattiantikoagulaatio voi johtaa sitraatin kertymiseen elimistöön. Sen merkkejä ovat ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden liiallinen pieneneminen, kalsiumin korvaustarpeen lisääntyminen, kokonaiskalsiumin ja ionisoituneen kalsiumin suhteen suureneminen arvon 2,25 yli ja/tai metabolinen asidoosi. Varhainen merkki voi olla mm. laktaatin puhdistuman väheneminen hoidon aikana. Sen jälkeen voi olla tarpeen lisätä dialyysinä virtausta, vähentää sitraattiantikoagulaation annostusta tai lopettaa Cifoban-valmisteen käyttö antikoagulaatioon. Tehostettua seuranta suositellaan.

Sitraattiliukuormitus

Cifoban on hyponatreeminen ja metaboloitunut bikarbonaatin lähde. Kun päätetään muiden paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelmaan kuuluvien nesteiden koostumuksesta, vähän natriumia ja vähän bikarbonaattia sisältävät valmisteet ovat parempia (ks. lisätietoja kohdasta 4.2 Annostus ja antotapa). On kuitenkin mahdollista, että potilaalle kehittyy hoidosta johtuva alkaloosi ja hypernatremia, ja niitä voidaan hoitaa vähentämällä verenvirtausta tai, käytettävän paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelman niin salliessa, lisäämällä dialyysinä virtausta. Nämä toimenpiteet vähentävät potilaan natriumsitraattikuormaa. Metabolista alkaloosia voidaan hoitaa myös antamalla kontrolloidusti infusiona 0,9-prosenttista natriumkloridia. Hypernatremiaa voidaan myös hoitaa antamalla kontrolloidusti infusiona esimerkiksi 5-prosenttista glukosiliuosta. Molemmissa tapauksissa hoitavan lääkärin on otettava huomioon lisävolyyminikuorma.

Suodattimen tukkeutuminen (eli suodattimen läpäisevyyden väheneminen) voi johtaa sitraattiliukuormitukseen. Suodattimen tukkeutuminen voi vähentää kalsiumin, sitraatin, natriumin ja muiden aineiden poistumista ja johtaa hyperkalsemiaan, metaboliseen alkaloosiin, hypernatremiaan ja muihin poikkeamiin odotetuista hoidon vaikutuksista. Tällaisessa tilanteessa ei todennäköisesti enää ole mahdollista korjata poikkeavuuksia yllä mainituilla keinoilla. Silloin pitää vaihtaa suodatin.

Lääkevalmisteen tahattoman yliannostuksen tapahtuessa katso lisätietoja kohdasta 4.9.

Riittämätön sitraattikuorma

Jos muut paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelmassa käytetyt liuokset ylikompensoivat natrium- ja bikarbonaattipuskurin saantia Cifoban-valmisteesta, potilaalle voi kehittyä hoidosta johtuva metabolinen asidoosi ja hyponatremia. Näitä seerumin epätasapainoja voidaan hoitaa lisäämällä verenvirtausta tai, käytettävän paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelman niin salliessa, vähentämällä dialyysinä virtausta. Nämä toimenpiteet lisäävät potilaan

natriumsitraattikuormaa. Lisäksi sitkeää metabolista asidoosia ja hyponatremiaa voidaan hoitaa antamalla kontrolloidusti infuusiona natriumvetykarbonaattiliuosta.

Potilaan pidentynyt immobilisaatio

Paikallisen sitraattiantikoagulaation aikana kalsiumin infuusionopeuden väheneminen voi peittää ionisoituneen kalsiumin määrän suurenemiseen viittaavan varhaisen merkin. Erityisesti tilanteissa, joissa potilas joutuu olemaan pitkään paikallaan, voi tapahtua luun uudelleen muotoutumista/demineralisaatiota, joka johtaa kalsiumin vapautumiseen luista. Tämä voi lopulta johtaa luunmurtumiin. Jos potilasta hoidetaan paikallisella sitraattiantikoagulaatiolla jatkuvasti yli 2 viikon ajan tai jos kalsiumin fuusionopeus vähenee asteittain, luun uusiutumista kuvaavia merkkiaineita pitäisi seurata tarkasti.

Hyytyminen varhaisessa vaiheessa paikallisesta sitraattiantikoagulaatiosta huolimatta

Veren hyytymistä voi tapahtua varhaisessa vaiheessa paikallisesta sitraattiantikoagulaatiosta huolimatta, kun potilaan veren hyytyminen on (tai epäillään olevan) lisääntynyt (esim. hepariinin aikaansaama tyypin II trombosytopenia). Tällöin voidaan tarvita asianmukaisesti valittua systeemistä antikoagulanttia. Myös paikallista sitraattiantikoagulaatiota voidaan käyttää parantamaan edelleen suodattimen auki pysymistä.

Varotoimet

Mitokondriaalista toimintahäiriötä aiheuttavat myrkytykset

Potilaita, joilla on tunnettu vaikea mitokondriaalinen toimintahäiriö (esim. parasetamoli- ja metformiini- myrkytys), voi olla parempi hoitaa vaihtoehtoisen antikoagulaatiohoito-ohjelman mukaisesti, jotta pienennetään sitraatin elimistöön kertymisen riskiä (ks. lisätietoja kohdasta 4.4 yllä). Jos Cifoban-hoito aloitetaan, on noudatettava kohdassa 4.2 mainittua erityisryhmien annostusta.

Olemassa oleva hypokalsemia

Kriittisesti sairailla potilailla voi olla hypokalsemiaa. Käytettäessä paikallista sitraattiantikoagulaatiota systeemisen ionisoituneen kalsiumin pitoisuus voi laskea hoidon ensimmäisten tuntien aikana. Pitoisuus palautuu myöhemmin. Tämän vuoksi olemassa oleva hypokalsemia on parempi hoitaa ennen toimenpiteen aloittamista. Tällä pienennetään hoidon aloittamisen jälkeen ilmenevän kliinisesti merkittävän hypokalsemia riskiä.

Kompleksien muodostuminen ja kalsiumin ja magnesiumin puhdistuminen

Sitraatti kelatoi kalsium- ja magnesiumioneja, jotka voivat aiheuttaa hypokalsemiaa eliminoituessaan myöhemmin suodattimessa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9) ja/tai hypomagnesemiaa (ks. kohta 4.8). Kalsiuminfuusio hypokalsemian korjaamiseksi on usein vakiokäytäntö, ja magnesiumlisä voi myös olla tarpeen. Kompensaatiotarpeen pitää kuulua paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelmaan.

Verivalmisteiden korvaus (terapeuttinen plasmanvaihto)

Sitraattia sisältävät veriplasmapuurot, kuten jääplasma, kuuluvat yleisesti osana terapeuttisen plasmanvaihdon hoito-ohjelmaan kriittisesti sairailla potilailla. Sitraattikuorman lisäksi verivalmisteet voivat myös olla hypernatremisia. Tästä johtuen sekä sitraatin elimistöön kertymisen että sitraattiylikuormituksen riski ovat suurentuneet (ks. yllä). Näiden tilojen hoidon pitää kuulua paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjelmaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tuotekohtaiset yhteisvaikutukset

Cifoban-valmisteen aineosien ei odoteta aiheuttavan farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutuksia voidaan odottaa vain siinä tapauksessa, että liuosta käytetään riittämättöminä määrinä tai väärään käyttöaiheeseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Yhteisvaikutus- tai yhteensopivuustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty. Näin ollen Cifoban-valmisteseen ei saa lisätä muita aineita tai liuoksia (ks. myös kohta 6.2).

Suodattimen tasolla tai ennen dialyysia annettua kalsiumia sisältävät liuokset (esim. dialyysineste) voivat heikentää Cifoban-valmisten tehoa.

Yhteisvaikutukset ovat mahdollisia käytettäessä natriumilla rikastettuja tuotteita, jotka voivat suurentaa hypernatremian riskiä (ks. kohta 4.8). Vastaavasti vetykarbonaattia sisältävät tuotteet (tai vetykarbonaattia metaboloituessaan tuottavat esiasteet, esim. asetaatti) voivat suurentaa suuren vetykarbonaattipitoisuuden riskiä veressä (metabolinen alkaloosi, ks. kohta 4.8). Vastaavasti sitraattia sisältävät verivalmisteet voivat suurentaa veren suurentuneen sitraattipitoisuuden riskiä (hypokalsemia, metabolinen asidoosi, ks. kohta 4.8) ja veren suuren vetykarbonaattipitoisuuden riskiä (metabolinen alkaloosi, ks. kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tietoja Cifoban-valmisteen käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi.

Cifoban-valmistetta ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, ellei naisen kliininen tilanne edellytä hoitoa paikallisella sitraattiantikoagulaatiolla.

Hedelmällisyys

Ihmisillä tehdyistä kokeista saatuja tietoja natriumin ja sitraatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen

4.8 Haittavaikutukset

Cifoban-liuoksen käyttö tai dialyysihoito voi aiheuttaa haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset on listattu otsikoiden alle esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavaa luokittelua:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset (suositeltu termi)
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Tuntematon</i>	Yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Hyvin yleinen</i>	Hypokalsemia (< 1,1 mmol/l) (ks. kohta 4.4)
		Hypernatremia (> 145 mmol/l) (ks. kohta 4.4)
		Metabolinen alkaloosi (pH > 7,45) (ks. sitraattilylikuormitus kohdassa 4.4)
	<i>Yleinen</i>	Vaikea hypokalsemia (< 0,9 mmol/l) (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
		Hypomagnesemia (< 0,7 mmol/l) (ks. sitraatin kelaatio kohdassa 4.4)

		Vaikea hypernatremia (> 155 mmol/l) (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
		Vaikea metabolinen alkaloosi (pH > 7,55) (ks. sitraattilylikuormitus kohdassa 4.4)
		Vaikea metabolinen asidoosi (pH < 7,2) (ks. sitraatinen kertyminen elimistöön kohdassa 4.4)
	<i>Tuntematon</i>	Nesteylikuormitus (ks. antotapa kohdassa 4.2)
<i>Hermosto</i>	<i>Tuntematon</i>	Päänsärky*
		Kouristuskohtaukset*
		Kooma*#
<i>Sydän</i>	<i>Tuntematon</i>	Rytmihäiriöt*
		Sydämenpysähdys*#
		Keuhkopöhö (vaikeasta metabolisesta asidoosista johtuva)
<i>Verisuonisto</i>	<i>Tuntematon</i>	Hypotensio*
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Tuntematon</i>	Bronkospasmi*
		Hengityksen pysähtyminen*#
		Takypnea (vaikeasta metabolisesta asidoosista johtuva Kussmaulin hengitys)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Tuntematon</i>	Oksentelu*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	<i>Tuntematon</i>	Lihaskouristukset*

* Johtuu (vaikeasta) elektrolyyttien epätasapainosta (esim. hypokalsemia, hypernatremia, hypomagnesemia) tai metabolisesta alkaloosista

mahdollisesti henkeä uhkaava

Haittatapahtumat voivat johtua myös hoidossa käytettävistä laitteista ja muista liuoksista. Katso lisätietoja asianmukaisesta pakkausselosteesta/käyttöohjeesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeiden haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahaton liian suuren Cifoban-määrän anto voi johtaa yliannostukseen, joka voi aiheuttaa potilaalle henkeä uhkaavan tilanteen.

Tarkoitukseen sopimaton liian suuren sitraattimäärän anto aiheuttaa akuuttia hypokalsemiaa (ja metabolinen alkaloosi, hypernatremia) ja voi altistaa potilaan neurologisille ja sydämeen liittyville komplikaatioille. Tämä häiriö pitää korjata lopettamalla valmisteiden anto / vähentämällä Cifoban-liuoksen määrää välittömästi ja antamalla kalsiumia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemodialyysiliuokset ja hemofiltraatit, hemofiltraatit
ATC-koodi: B05ZB

Jatkuvan venovenooosisen hemodialyysin, jatkuvan venovenooosisen hemodiafiltraation, pitkän matala-annoksisen (päivittäisen) dialyysin ja terapeuttisen plasmanvaihdon yhteydessä paikallisessa sitraattiantikoagulaatiossa käytettävä liuos.

Paikallinen sitraattiantikoagulaatio on menetelmä, jolla verta antikoaguloidaan paikallisesti verenpuhdistukseen tarkoitettussa kehonulkoisessa kierrossa ilman, että on tarvetta käyttää systeemistä antikoagulanttia. Paikallista sitraattiantikoagulaatiota voidaan käyttää sellaisissa kehonulkoisissa kierroissa, joissa verenvirtaus on vähäinen tai kohtalainen ja joissa mieluiten tietty sitraatin osa poistetaan verenpuhdistushoidolla. Tieteellisestä kirjallisuudesta saadut tiedot viittaavat siihen, että paikallista sitraattiantikoagulaatiota voidaan käyttää ensilinjan antikoagulanttina aiheellisissa hoidoissa; siitä voi olla hyötyä erityisesti potilaille, joilla on aktiivista verenvuotoa tai joilla verenvuodon riski on suurentunut. Tavallisesti voidaan pyrkiä tehokkaampaan antikoagulaatioon kuin käytettäessä systeemistä antikoagulaatiota, mistä on hyötyä kierron auki pysymisen ja hoidon tehon kannalta.

Yksilöllisestä sitraattiantikoagulaatiolla toteutetusta kehonulkoisesta verenpuhdistushoidosta riippuen potilaan verestä poistetaan vaihtelevia määriä kalsiumia, minkä vuoksi kalsiumin korvaaminen on tarpeen. Lisäksi osa paikallista sitraattiantikoagulaatiota varten infuusiona annettusta sitraatista päätyy vääjäämättä potilaan systeemiseen verenkiertoon, kun veri palautetaan sinne takaisin. Tämä suurentaa systeemistä sitraattipitoisuutta, joka yleensä stabiloituu uudelle tasolle riippuen sitraatti-infusion todellisesta nopeudesta ja sitraatin metaboliasta maksassa ja muissa kudoksissa.

Potilaan veressä olevat kalsiumsitraatti-kelaattikompleksit hajoavat, kun sitraattia metaboloituu enemmän kuin sitä on systeemisesti annettu infuusiona. Nettovaikutuksena vapaa ionisoitunut kalsium jää potilaan vereen ja leviää sitten potilaan elimistöön, missä sillä on olennainen merkitys sekä luuston uudistumisessa että tärkeänä elektrolyytinä koko elimistön solujen (esim. lihas- ja hermosolujen) toiminnoissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Sitraatti on normaali ihmiselimistön metaboliitti ja välisubstraatti Krebsin kierrossa. Yhdessä hengitysketjun kanssa tämä fysiologinen reitti kykenee suurimmalla osalla potilaista käsittelemään suuria määriä sitraattia. Krebsin kierto tapahtuu mitokondrioissa, ja kaikki solut, joissa on näitä soluelimiä, voivat metaboloida sitraattia. Kudokset, joissa on paljon mitokondrioita, kuten maksa, luustolihakset ja munuaiset, kykenevät siten paremmin generoimaan ja eliminoimaan sitraattia.

Imeytyminen ja jakautuminen

Natriumin ja sitraatin imeytyminen ja jakautuminen määräytyvät potilaan kliinisen tilan, metabolisen tilan ja munuaisten toiminnan mukaan.

Biotransformaatio

Ihmisillä sitraatti on keskeisen metaboliareitin, Krebsin kierron, väliaine, kuten edellä mainittiin. Sitraatti metaboloituu nopeasti useissa elimissä/kudoksissa.

Eliminaatio

Huomattava osa sitraatista eliminoituu ulos virtaavan nesteen mukana.

Systeemiseen verenkiertoon infuusiona tullut sitraatti metaboloituu useimmissa somaattisissa soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkkeen määräämiseen liittyviä olennaisia prekliinisiä tietoja ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Kestoaika avaamisen jälkeen:
Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä pussit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lääkevalmiste on pakattu suojapussissa pareittain kahteen identtiseen pussiin, jotka voidaan erottaa toisistaan repäisysaunaa pitkin.

Liuospussi on valmistettu polypropyleenin ja elastomeerin sekoituksesta. Pussissa on polypropyleenin ja elastomeerin sekoituksesta tehty infuusioletkusto sekä polykarbonaatista tehty liitin, ja pussia suojaa polyolefiinipohjainen, monikerroksinen pussi.

Pakkauskoot

SecuNect-liitinjärjestelmä:
8 x 1 500 ml:n pussi

Safe•Lock-liitinjärjestelmä:
8 x 1 500 ml:n pussi

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja myyt käsittelyohjeet

Hävittäminen

Liuos on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos ja vioittunut pakkaus on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käsittely

Liuospusseissa on joko **SecuNect-liitin** tai **Safe •Lock-liitin**.

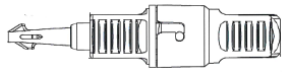
Seuraavat seikat pitää ottaa huomioon ennen liuospussin käyttöä:

Aseptista tekniikkaa pitää noudattaa koko ajan, kun valmistetta annetaan potilaalle. Liuos pitää käyttää välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen mikrobiologisen kontaminaation välttämiseksi.

Kehonulkoisesti. Annetaan vain kehonulkoiseen verenkiertoon.

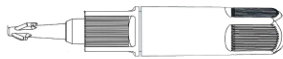
Liuosta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lääkkeiden lisäämiseen.

Liuospusit, joissa on **SecuNect-liitin** (läpinäkyvä, vihreä rengas):



1. Erotta pussit toisistaan repäisysaunaa pitkin niin, että päällyskalvo ei vaurioidu.
2. Poista päällyspussi vasta juuri ennen liuoksen käyttöä. Tarkasta liuospusi (etiketti, viimeinen käyttöpäivämäärä, liuoksen kirkkaus, liuospussin ja päällyskalvon eheys). Muovipakkaukset voivat joskus vahingoittua kuljetuksen aikana valmistajalta sairaalaan tai sairaalassa. Tällöin liuos voi kontaminoitua ja liuokseen voi tulla bakteeri- tai sienikasvustoa. Sen vuoksi on erittäin tärkeää tarkastaa pussi ja liuos huolellisesti ennen käyttöä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä pussin suljinten, saumojen ja kulmien pienimpiinkin vaurioihin. Liuosta saa käyttää vain, jos se on väritöntä ja kirkasta, ja pussi ja liitin ovat vahingoittumattomia ja ehjiä.
3. Ripusta pussi telineeseen ripustinkahvasta.
4. Poista suojakorkki **SecuNect-liittimestä, jossa on vihreä rengas**, ja kiinnitä liitin ainoastaan sen samanväriseen vastakappaleeseen; näin estät väärän liittäminen. Älä koske sisäosiin äläkä etenkään liittimen kärkeen. Liittimen sisäpuoli on steriili eikä sitä ole tarkoitettu enää desinfioida kemiallisilla desinfiointiaineilla. Yhdistä pussin liitin infuusiioletkun liittimeen käsin kiertämällä niin, että kierrät voimakkaasti, kunnes kuuluu naksahdus ja liittimet on yhdistetty toisiinsa.
5. Katkaise pussin liittimen helposti katkaistavissa oleva tappi ennen hoidon aloittamista ja pussin vaihdon yhteydessä. Varmista, että tappi katkeaa kokonaan.
6. Jatka hoidossa käytettävän paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjeiden mukaisesti.

Liuospusit, joissa on **Safe •Lock-liitin** (läpinäkyvä):



1. Erotta pussit toisistaan repäisysaunaa pitkin niin, että päällyskalvo ei vaurioidu.
2. Poista päällyspussi vasta juuri ennen liuoksen käyttöä. Tarkasta liuospusi (etiketti, viimeinen käyttöpäivämäärä, liuoksen kirkkaus, liuospussin ja päällyskalvon eheys). Muovipakkaukset voivat joskus vaurioitua kuljetuksen aikana valmistajalta sairaalaan tai sairaalassa. Tällöin liuos saattaa kontaminoitua ja liuokseen voi tulla bakteeri- tai sienikasvustoa. Sen vuoksi on erittäin tärkeää tarkastaa pussi ja liuos huolellisesti ennen käyttöä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä pussin suljinten, saumojen ja kulmien pienimpiinkin vaurioihin. Liuosta saa käyttää vain, jos se on väritöntä ja kirkasta, ja pussi ja liitin ovat vahingoittumattomia ja ehjiä.
3. Ripusta pussi telineeseen ripustinkahvasta.
4. Poista suojakorkki **läpinäkyvästä Safe •Lock-liittimestä** ja kiinnitä liitin ainoastaan sen vastakappaleeseen; näin estät väärän liittäminen. Älä koske sisäosiin äläkä etenkään liittimen kärkeen. Liittimen sisäpuoli on steriili eikä sitä ole tarkoitettu enää desinfioida kemiallisilla desinfiointiaineilla. Yhdistä pussin liitin asianmukaiseen vastakappaleeseen ja väännä ne kiinni.

5. Katkaise pussin liittimen helposti katkaistavissa oleva tappi ennen hoidon aloittamista ja pussin vaihdoin yhteydessä. Varmista, että tappi katkeaa kokonaan.
6. Jatka käytettävän paikallisen sitraattiantikoagulaation hoito-ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr 37957

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.3.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cifoban 136 mmol/l infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cifoban tillhandahålls i en påse med 1 500 ml bruksfärdig lösning.

1 000 ml lösning innehåller:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Extrakorporeal användning. Endast för infusion i den extrakorporeala blodcirkulationen.

Lösningen är klar och färglös och praktiskt taget fri från partiklar.

Teoretisk osmolaritet:	544 mOsm/l
pH:	7,1–7,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cifoban används för regional citratantikoagulation (RCA) vid kontinuerlig venovenös hemodialys (CVVHD), kontinuerlig venovenös hemodiafiltration (CVVHDF), ihållande (daglig) dialys med låg verkningsgrad (SLEDD) och terapeutiskt plasmabyte (TPE) via plasmaseparation med ett membran.

Cifoban är avsett för vuxna och barn i alla åldersgrupper (förutom till för tidigt födda barn).

4.2 Dosering och administreringsätt

Cifoban får endast förskrivas av en läkare med kompetens inom användning av RCA vid de specifika behandlingarna CVVHD, CVVHDF, SLEDD och/eller TPE. För den pediatrika populationen får Cifoban förskrivas och övervakas av läkare med behörighet för ovan angivna behandlingar till barn.

Dosering

Vuxna

Infusionshastigheten av Cifoban före filtret ska titreras i proportion till blodflödet i den extrakorporeala cirkulationen för att uppnå en tillräcklig suppression av joniserat kalcium i blodet i filtret enligt använt RCA-protokoll. I allmänhet ska en joniserad kalciumkoncentration efter filtret

under 0,3–0,35 mmol/l vara målet. Detta uppnås vanligtvis med en dosering på 4–5 mmol citrat per liter behandlat blod. Det Cifoban-flöde som krävs (i ml/min) kan beräknas genom att multiplicera den avsedda citratdoseringen med blodflödet (i ml/min) och dela med 136 mmol/l (dvs. citratkoncentrationen av Cifoban). Patientens systemiska joniserade kalciumkoncentration ska bibehållas inom det normala fysiologiska intervallet, vilket vanligtvis kräver kalciumtillskott.

Den användningsvolym av Cifoban som används till vuxna patienter får inte överstiga 10,4 liter/dag. Det extrakorporeala blodflödet måste vara tillräckligt för att nå behandlingsmålen men hållas tillräckligt lågt för att undvika onödig citratinfusion och främja clearance av citrat i det filter som används. Detta minskar risken för citratöverbelastning och citratackumulering (se avsnitt 4.4). Högre blodflöden i kombination med en lägre dosering av Cifoban kan på ett onödigt sätt minska filtrets livslängd. Med tanke på sammansättningen av dialys- och ersättningsvätskorna i det indicerade behandlingsprotokollet bör kalciumfria lösningar samt lösningar med låga natrium- och bikarbonatkoncentrationer övervägas. Dessa rekommenderas med tanke på Cifoban-associerad natrium- och bufferttillförsel per använt protokoll.

En kalciumfri dialyslösning ska särskilt övervägas vid kontinuerliga behandlingar. En kalciuminnehållande dialyslösning kan övervägas för SLEDD om en lämplig kalciumfri lösning inte är tillgänglig. I detta fall kan en högre joniserad kalciumkoncentration efter filtret accepteras med tanke på den relativt korta behandlingstiden, alternativt kan Cifoban doseras vid en högre koncentration per liter behandlat blod. Likaledes kan det vara lämpligt att acceptera högre koncentrationer av joniserat kalcium efter filtret vid TPE, särskilt om ersättningsvätskan innehåller citrat (se avsnitt 4.4). Cifoban ska då doseras vid en lägre koncentration per liter behandlat blod.

Vid användning i kombination med en kalciumfri dialyslösning för CVVHD eller CVVHDF som har ett natriuminnehåll på 133 mmol/l och ett bikarbonatinnehåll på 20 mmol/l, ska målet för den citratmängd som tillsätts i blodet innan det når dialysfiltret vara 3 till 5 mmol/l blod under CVVHD- respektive 3 till 5,5 mmol/l blod under CVVHDF-behandling. Liknande doseringsriktlinjer kan vara användbara med andra behandlingsprotokoll.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt citratmetabolism

Cifoban kan användas till patienter med risk för nedsatt citratmetabolism (t.ex. chock med svår laktacidosis, svår leversvikt).

Behandling ska initieras med en tillräckligt låg citratdos.

Vid behandling med CVVHD eller CVVHDF vid ett blodflöde som inte överstiger 100–120 ml/min kan citratbelastningen generellt hållas tillräckligt låg. Citratdoseringen kan initieras vid 4–5 mmol/l blod, enligt protokoll, och bara behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Vid behandling med SLEDD vid ett blodflöde som inte överstiger cirka 150–200 ml/min, ett minst likvärdigt dialysatflöde och en behandlingstid som inte överstiger 12 timmar, kan patientens citratbelastning generellt hållas tillräckligt låg. När kalciuminnehållande dialysat används kan citratdoseringen initieras vid upp till 6–7 mmol/l blod, enligt protokoll, och bara behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Vid TPE är filtercitratclearance generellt begränsad och jämförelsevis låg på grund av maximalt acceptabla filtreringsfraktioner. Citratexponering kan öka ytterligare vid användning av färskfrusen plasma (FFP) för bytet. Ett blodflöde som inte överstiger 100–120 ml/min rekommenderas vid byte med FFP. Citratdoseringen kan initieras vid 3–4 mmol/l blod, enligt protokoll, och bara behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Vid alla dessa behandlingar rekommenderas ökad övervakning för att förhindra utveckling av citratackumulering (se avsnitt 4.4).

Äldre

Äldre patienter kan löpa risk för nedsatt citratmetabolism. Ingen dosminskning krävs. Tät övervakning för att upptäcka citratackumulering (se avsnitt 4.4) rekommenderas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Cifoban för tidigt födda barn har ännu inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga (se avsnitt 4.4).

Cifoban kan användas till barn i alla åldersgrupper (fullgångna nyfödda upp till ungdomar) när patientens citratbelastning är tillräckligt låg. För de minsta patienterna finns endast få data. Den utrustning som används måste stödja pediatrik användning för den givna vikten, inklusive de blodflöden som krävs.

Riktlinjer för blodflöde och citratdosering per ålderskategori

- Nyfödda upp till småbarn (0 till 23 månader): Om ett blodflöde på 7–8 ml/kg/min (eller högre) krävs enligt använd utrustning ska citratdoseringen initieras vid cirka 3 mmol/l blod.
- Barn (2 till 11 år): Blodflödet får inte överstiga 5–6 ml/kg/min; citratdoseringen kan initieras vid cirka 4 mmol/l blod, enligt protokoll.
- Ungdomar (12 till 17 år): Blodflödet måste vara tillräckligt för att nå behandlingsmålen och generellt inte överstiga blodflöden hos vuxna med liknande vikt. Citratdoseringen kan initieras vid cirka 4 mmol/l blod, enligt protokoll.

Citratdoseringen kan behöva reduceras vid tydliga tecken på citratackumulering (se avsnitt 4.4). Vid behandling med CVVHD eller CVVHDF bör helst en koncentration av joniserat kalcium efter filtret under 0,3–0,35 mmol/l uppnås, men detta mål beror på den möjliga citratdosen.

Intensifierad övervakning för att förhindra utveckling av citratöverbelastning och citratackumulering (se avsnitt 4.4) krävs hos nyfödda upp till småbarn och rekommenderas till barn och ungdomar. Se även de doseringsöverväganden som anges ovan för patienter med nedsatt citratmetabolism. För att begränsa patientens citratbelastning krävs en måttlig bytesfrekvens om byte med färskfrost plasma är indicerad, tillsammans med samtidig kalciumersättning som rekommenderas för att bibehålla en normal systemisk joniserad kalciumkoncentration.

Maximala infusionsvolymen till exempelvis fullgångna nyfödda upp till ungdomar efter vikt anges i tabellen nedan. Notera att typiska dagliga användningsvolymen ligger tydligt under dessa gränser, konsekvent med användningen av måttliga blodflöden enligt beskrivning ovan.

Kroppsvikt (kg)	Maximal användningsvolym (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 och mer	10,4

Administreringssätt

Extrakorporeal användning. Endast för infusion i den extrakorporeala blodcirkulationen.

Infusion får endast ske med en integrerad pump i den extrakorporeala blodreningsenheten, som enligt dess tillverkare är avsedd för infusion av koncentrerade citratlösningar i förpumpssegmentet i det

slangsystem som används för åtkomst ("slang för blodåtkomst") för att minska risken för oavsiktlig överdosering (se avsnitt 4.9). Enheten måste också forsla bort den volym som tillhandahålls av Cifoban till utflödet, för att förhindra vätskeöverbelastning (se avsnitt 4.8).

De särskilda varningar och försiktighet som anges i avsnitt 4.4 måste beaktas, särskilt de som avser övervakning och behovet av ytterligare ersättningar.

Dessutom:

- Cifoban får endast användas i enlighet med ett lämpligt protokoll för RCA. Det ska endast användas av, eller under ledning av, en läkare som har kompetens inom användning av RCA och av hälso- och sjukvårdspersonal som har tillräcklig utbildning i de avsedda behandlingarna och i användning av de involverade produkterna.
- Hanteringsanvisningar för den extrakorporeala blodreningsenheten och det slangsystem används och som tillverkaren tillhandahåller måste beaktas.
- Cifoban kan användas för RCA på en intensivvårdsavdelning eller under liknande förhållanden, där det måste användas under noggrann medicinsk kontroll och kontinuerlig övervakning.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen
- Känd nedsatt citratmetabolism (se avsnitt 4.4 citratackumulering på grund av nedsatt metabolism)

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Övervakningsfrekvenser hos patienter med nedsatta serumvärden

De indicerade behandlingarna kräver noggrann övervakning av patientens hemodynamiska status, vätskebalans, glukosnivå, elektrolyt- och syra-bas-balans före och under behandling. Den exakta frekvensen beror på patientens status och hur snabbt behandlingen kan framkalla förändringar av blodvolymen och patientens sammansättning: t.ex. kan TPE framkalla dessa förändringar snabbare än CVVHD. Behandlings- och RCA-protokollet måste avspegla detta.

Användning av Cifoban kan inkludera följande övervakningsfrekvenser och detaljer:

- Patientens joniserade kalcium, pH, bikarbonat, natrium och laktatnivåer beroende på kliniskt behov måste mätas vid baslinjen eller åtminstone inom 1 timme före behandlingsstart. Ytterligare exempel på mätningfrekvenser är 1 gång i timmen för TPE, 3–4 gånger per timme för SLEDD och upp till 6–8 gånger per timme för CVVHD och CVVHDF.
- När balanserade lösningar används kan mätning före och efter behandling (TPE, SLEDD) eller daglig mätning (CVVHD, CVVHDF) av magnesium och totalt kalcium var tillräckligt.
- Mer intensifierade övervakningar kräver generellt en frekvens som är 2–4 gånger högre.
- Ett analysinstrument för blodgas ska finnas tillgängligt.
- En separat arteriell ingång är att föredra som provtagningsplats. En provtagningsport i slangsystemet är ofta tillgänglig, men dess användning kan leda till falska mätresultat om recirkulation uppkommer vid kateterspetsen.

Om övervakning av joniserat kalcium i dialyskretsen är del av det RCA-protokoll som används krävs en motsvarande provtagningsport. RCA-protokollet kan föreskriva en första mätning inom 20–30 minuter efter påbörjad behandling för att bekräfta att systemet är korrekt installerat och efterföljande mätningar efter varje ändring av Cifoban-dosen (vänta > 5 minuter efter justering innan det första provet tas för att fastställa den nya koncentrationen av joniserat kalcium).

Citratackumulering på grund av nedsatt metabolism

Hos barn och vuxna patienter med nedsatt citratmetabolism, exempelvis hos patienter med nedsatt leverfunktion, hypoxi (hypoxemi) eller störd syremetabolism, kan RCA leda till citratackumulering. Tecken på detta är låga nivåer av joniserat kalcium, ett ökat behov av kalciumersättning, en kvot av totalt kalcium genom joniserat kalcium på över 2,25 och/eller metabol acidosis. Tidiga tecken kan inkludera nedsatt laktatclearance under behandling. Det kan då bli nödvändigt att öka dialysatflödet, minska blodflödet, minska citratdoseringen eller sluta använda Cifoban för antikoagulation. Intensifierad övervakning rekommenderas.

Citratöverbelastning

Cifoban är hypernatremiskt och, när det metaboliserats, en källa till bikarbonat. Vid beslut om sammansättningen av andra vätskor i RCA-protokollet är låga natrium- och låga bikarbonatkoncentrationer att föredra (se avsnitt 4.2, Dosering och administreringssätt). Iatrogen metabol alkalos och hypernatremi kan dock ändå utvecklas och kan behandlas genom att minska blodflödet eller, om det tillåts av det RCA-protokoll som används, genom att öka dialysatflödet. Dessa interventioner minskar patientens natriumcitratbelastning. Dessutom kan, vid metabol alkalos, kontrollerad infusion av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid övervägas. På liknande sätt kan, vid hypernatremi, kontrollerad infusion av t.ex. 5 % glukoslösning övervägas. I båda fallen ska den ytterligare volymbelastningen övervägas av behandlande läkare.

Alternativt kan koagulation i filtret (dvs. nedsatt filtergenomsläpplighet) leda till en citratöverbelastning. Koagulation i filtret kan minska avlägsnandet av kalcium, citrat, natrium och andra substanser och leda till hyperkalcemi, metabol alkalos, hypernatremi och andra avvikelser från den förväntade behandlingseffekten. Vid en sådan situation är det sannolikt inte längre möjligt att korrigera avvikelserna via de interventioner som anges ovan. Då måste filtret bytas ut.

Vid en oavsiktlig överdosering av läkemedlet, se avsnitt 4.9.

Otillräcklig citratbelastning

Om de andra lösningar som används i RCA-protokollet överkompenserar för natrium- och bikarbonatbufferttillförseln från Cifoban kan iatrogen metabol acidosis och hyponatremi utvecklas. Dessa serumrubbingar kan hanteras genom att öka blodflödet eller, om det tillåts av RCA-protokollet, genom att minska dialysatflödet. Dessa interventioner ökar patientens natriumcitratbelastning. Dessutom kan varaktigt metabol acidosis och hyponatremi behandlas med kontrollerad infusion av en natriumvätekarbonatlösning.

Långvarig patientimmobilisering

Under RCA kan tidiga tecken på höga nivåer av joniserat kalcium vara maskerade av en minskning av infusionshastigheten av kalcium. Särskilt patienter med långvarig immobilisering kan genomgå benremodellering/-demineralisering, som leder till minskad frisättning av kalcium från skelettet. Dessa kan slutligen leda till benbrott. Hos patienter som står på RCA i mer än 2 veckor i rad, eller hos vilka kalciuminfusionshastigheten progressivt minskar, måste benomsättningsmarkörer kontrolleras noggrant.

Tidig filterkoagulation trots RCA

Tidig koagulation i filtret kan uppkomma trots adekvat RCA hos patienter med (misstänkt) hyperkoagulationstillstånd (t.ex. heparininducerad trombocytopeni typ II). Det kan då krävas att man väljer ett lämpligt systemiskt antikoagulerande medel. RCA kan användas i tillägg för att ytterligare förbättra filtrets öppenhet.

Försiktighet

Förgiftningar som leder till mitokondriell dysfunktion

Patienter med känd svår mitokondriell dysfunktion (t.ex. förgiftningar med paracetamol och metformin) kan med fördel behandlas med ett alternativt antikoagulerande protokoll för att minska

riskerna för citratackumulering (se avsnitt 4.4 ovan). Om behandling med Cifoban initieras måste doseringen till särskilda populationer i avsnitt 4.2 observeras.

Befintlig hypokalcemi

Svårt sjuka patienter kan ha hypokalcemi. Med RCA kan det uppkomma en övergående minskning av den systemiska joniserade kalciumkoncentrationen under de första behandlingstimmarna. Således bör en befintlig hypokalcemi helst åtgärdas innan behandling initieras för att minska risken att patienten drabbas av en kliniskt relevant hypokalcemi efter initiering av behandlingen.

Komplex och clearance av kalcium och magnesium

Citrat kelerar kalcium- och magnesiumjoner vilket, via efterföljande eliminering i filtret, kan orsaka hypokalcemi (se avsnitt 4.8 och 4.9) och/eller hypomagnesemi (se avsnitt 4.8). Infusion av kalcium för kompensation av förluster är oftast standardbehandling och tillskott av magnesium kan också bli nödvändigt. Behovet av kompensation måste finnas beskrivet i RCA-protokollet.

Blodersättningsprodukter (TPE)

Blodplasma produkter som innehåller citrat, t.ex. färskfrusen plasma, förekommer ofta av bytesprotokollet för TPE hos svårt sjuka patienter. Förutom att ge en citratbelastning kan blodprodukter också vara hypernatremiska. Således ökar risken för både citratackumulering och citratöverbelastning (se ovan). Behandling måste finnas beskrivet i RCA-protokollet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Produktspecifika interaktioner

Inga farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner bland innehållsämnen i Cifoban förväntas. Interaktioner kan endast förväntas vid inadekvat eller inkorrekt terapeutisk användning av lösningen (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Interaktions- eller kompatibilitetsstudier med andra läkemedel har inte utförts. Således får ingen annan substans eller lösning tillsättas till Cifoban (se även avsnitt 6.2).

Kalciuminnehållande lösningar som används på filternivå (dvs. dialysvätska) eller uppströms från filtret kan minska effekten av Cifoban.

Interaktioner är möjliga med natriumberikade produkter, vilka kan öka risken för hypernatremi (se avsnitt 4.8). På samma sätt kan produkter som innehåller vätekarbonat (eller prekursorer som metaboliserar och ger vätekarbonat, t.ex. acetat) öka risken för en hög koncentration av vätekarbonat i blodet (metabol alkalos, se avsnitt 4.8). På samma sätt kan blodprodukter som innehåller citrat öka risken för en högre citratkoncentration i blodet (hypokalcemi, metabol acidosis, se avsnitt 4.8) och öka risken för en hög koncentration av vätekarbonat i blodet (metabol alkalos, se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Det finns inga data från användning av Cifoban hos gravida eller ammande kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter.

Cifoban bör inte användas under graviditeten eller amning om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med RCA.

Fertilitet

Det finns inga humandata om effekten av natrium och citrat på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar kan uppkomma av Cifoban-lösningen eller dialysbehandlingen.

Biverkningarna graderas enligt frekvenskategori, enligt följande konvention:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Klassificering av organsystem (SOC)	Frekvens	Biverkningar (föredragen term)
<i>Immunsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>	<i>Mycket vanliga</i>	Hypokalcemi ($< 1,1$ mmol/l) (se avsnitt 4.4)
		Hypernatremi (> 145 mmol/l) (se avsnitt 4.4)
		Metabol alkalos (pH $> 7,45$) (se citratöverbelastning i avsnitt 4.4)
	<i>Vanliga</i>	Svår hypokalcemi ($< 0,9$ mmol/l) (se avsnitt 4.4 och 4.9)
		Hypomagnesemi ($< 0,7$ mmol/l) (se citratkatering i avsnitt 4.4)
		Svår hypernatremi (> 155 mmol/l) (se avsnitt 4.4 och 4.9)
		Svår metabol alkalos (pH $> 7,55$) (se citratöverbelastning i avsnitt 4.4)
<i>Ingen känd frekvens</i>	Svår metabol acidosis (pH $< 7,2$) (se citratackumulering i avsnitt 4.4)	
	Vätskeöverbelastning (se administrerings sätt i avsnitt 4.2)	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Huvudvärk*
		Anfall*
		Koma*#
<i>Hjärtat</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Arytmi*
		Hjärtstillestånd*#
		Lungödem (på grund av svår metabol acidosis)
<i>Blodkärl</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypotoni*
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Bronkospasm*
		Andningsstillestånd*#
		Takypné (Kussmauls andning, på grund av svår metabol acidosis)
<i>Magtarmkanalen</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Kräkningar*

<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Muskelspasmer*
--	----------------------------	----------------

* På grund av (svår) elektrolytrubbning (t.ex. hypokalcemi, hypernatremi, hypomagnesemi) eller metabol alkalos

Eventuellt livshotande

Biverkningar kan också uppkomma av utrustningen och andra lösningar som används vid behandlingen. Se tillämplig bipacksedel/bruksanvisning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvård uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oavsiktlig administrering av för hög volym av Cifoban kan leda till en överdosering, som kan orsaka en livshotande situation för patienten.

Olämplig infusion av för stor mängd citrat orsakar akut hypokalcemi (och metabol alkalos, hypernatremi) och kan utsätta patienten för neurologiska och kardiella komplikationer. Denna rubbning måste korrigeras genom att omedelbart stoppa/minska mängden Cifoban-lösning och genom intravenös administrering av kalcium.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor, hemofiltrationsvätskor
ATC-kod: B05ZB

Lösning för RCA vid CVVHD, CVVHDF, SLEDD och TPE.

RCA är en metod för att regionalt antikoagulera blod i en extrakorporeal cirkulation avsedd för blodrening, utan att behöva använda ett systemiskt antikoagulerande medel. RCA kan användas i extrakorporeala cirkulationer som använder låga till måttliga blodflöden och där en viss fraktion av citratet helst avlägsnas av blodreningens behandling. Data från den vetenskapliga litteraturen indikerar att RCA kan användas som en förstalinjens antikoagulation vid indicerade behandlingar; och kan vara till särskild nytta för patienter med aktiv blödning eller en ökad blödningsrisk. En högre grad av antikoagulation kan vanligtvis uppnås jämfört med systemisk antikoagulation, vilket är till fördel för cirkulationens öppenhet och behandlingseffekt.

Beroende på den individuella citrat-antikoagulerade extrakorporeala blodreningens behandlingen avlägsnas kalcium från patientens blod i olika mängd, vilket innebär att kalciumersättning är nödvändig. Dessutom når en del av det citrat som infunderas för RCS ofrånkomligen patientens systemiska cirkulation med det retransfunderade blodet. Detta inducerar en ökning av den systemiska citratkoncentrationen, vilken generellt stabiliseras vid en ny nivå beroende på den faktiska citratinfusionen och citratmetabolismen i levern och andra vävnader.

Kaliumcitratkelat i patientens blod dissocieras när mer citrat metaboliseras än vad som infunderas systemiskt. Som en nettoeffekt stannar fritt joniserat kalcium i patientens blod och redistribueras därefter i patientens kropp där det är viktigt både för benremodellering och som en elektrolyt med avgörande cellulära funktioner i hela kroppen (t.ex. i muskelceller och neuroner).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Citrat är en normal metabolit i den mänskliga kroppen och ett intermediärt substrat i Krebs cykel. Denna fysiologiska väg i kombination med andningskedjan kan hos de flesta patienter bearbeta stora mängder citrat. Krebs cykel äger rum i mitokondrierna och alla celler som innehåller dessa cellulära organeller kan metabolisera citrat. Vävnader som är rika på mitokondrier såsom lever, skelettmuskler och njurar har därför en högre kapacitet att generera och eliminera citrat.

Absorption och distribution

Absorption och distribution av natrium och citrat fastställs av patientens kliniska tillstånd, metabola status och kvarvarande njurfunktion.

Metabolism

Hos människor är citrat en intermediär i den centrala metabola processen som kallas Krebs cykel enligt beskrivning ovan. Citrat metaboliseras snabbt i flera organ/vävnader.

Eliminering

En betydande del av citrat avlägsnas med utflödet.

Den mängd citrat som infunderas systemiskt metaboliseras i de flesta somatiska celler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data som är relevanta för förskrivaren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet i öppnad förpackning:

Ur mikrobiologisk synvinkel måste produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara påsarna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel tillhandahålls parvis som två identiska lösningpåsar som kan separeras vid en rivsöm i den skyddande ytterpåsen.

Lösningpåsen är tillverkad av polypropen-elastomerblandningar. Varje påse är utrustad med en anslutningsslang tillverkad av polypropen-elastomerblandningar, en anslutning tillverkad av polykarbonat och som täcks av en polyolefinbaserad skyddande ytterpåse som består av flera lager.

Förpackningsstorlekar

SecuNect anslutningssystem:
8 påsar à 1 500 ml

Safe●Lock anslutningssystem:
8 påsar à 1 500 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kassering

Lösningen är endast avsedd för engångsbruk. All oanvänd lösning och skadade behållare ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Hantering

Lösningpåsarerna är utrustade med en **SecuNect-anslutning** eller med en **Safe●Lock-anslutning**.

Följande punkter måste beaktas före användning av lösningpåsen:

Aseptisk teknik måste användas under administreringen till patienten. Lösningen måste administreras omedelbart efter öppnandet för att undvika mikrobiologisk kontaminering.

Extrakorporal användning. Ska endast infunderas i den extrakorporeala blodcirkulationen.

Lösningen är inte avsedd att användas för tillsats av några läkemedel.

För lösningpåsar utrustade med en **SecuNect-anslutning (transparent med en grön ring)**:

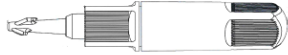


1. Separera de två påsarerna vid rivningssömmen utan att skada den skyddande ytterpåsen.
2. Ta bort den skyddande ytterpåsen precis före användning av lösningen. Kontrollera lösningpåsen (märkning, utgångsdatum, lösningens klarhet, att påse och skyddande ytterpåse inte är skadade). Plastbehållare kan i enstaka fall skadas under transport från tillverkaren till dialyskliniken eller sjukhuskliniken eller på själva kliniken. Detta kan leda till kontaminering och tillväxt av bakterier eller svampar i lösningen. Det är således viktigt att inspektera påsen och lösningen noggrant före användning. Var särskilt uppmärksam på minsta skada på påsens förslutning, svetsfogar och påsens hörn. Lösningen får bara användas om den är färglös och klar och om påsen och anslutningen oskadade och hela.
3. Placera påsen i avsett fäste i dess hängarhål.
4. Ta bort skyddslocket på **SecuNect-anslutningen med dess gröna ring** och anslut endast anslutningen i dess motpart med samma färg för att förhindra felkoppling. Vidrör inte några inre delar, speciellt inte anslutningens översta del. Den inre delen av anslutningen levereras steril

och är inte avsedd att behandlas ytterligare med kemiska desinficeringsmedel. Anslut påsanslutningen med en vridrörelse på slanganslutningen för hand, för att övervinna en skyddande kraft tills ett "klick" hörs och anslutningen är etablerad.

5. Innan behandlingen påbörjas och vid ett påsbyte, bryt av det känsliga stiftet på påsanslutningen och säkerställ att stiftet är helt avbrutet.
6. Fortsätt med övriga steg enligt det RCA-protokoll som används.

För lösningspåsar utrustade med en **Safe •Lock-anslutning (transparent)**:



1. Separera de två påsarna vid rivningssömmen utan att skada den skyddande ytterpåsen.
2. Ta bort den skyddande ytterpåsen precis före användning av lösningen. Kontrollera lösningspåsen (märkning, utgångsdatum, lösningens klarhet, att påse och skyddande ytterpåse inte är skadade).
Plastbehållare kan i enstaka fall skadas under transport från tillverkaren till dialyskliniken eller sjukhuskliniken eller på själva kliniken. Detta kan leda till kontaminering och tillväxt av bakterier eller svampar i lösningen. Det är således viktigt att inspektera påsen och lösningen noggrant före användning. Var särskilt uppmärksam på minsta skada på påsens förslutning, svetsfogar och påsens hörn. Lösningen får bara användas om den är färglös och klar och om påsen och anslutningen oskadade och hela.
3. Placera påsen i avsett fäste i dess hängarhål.
4. Ta bort skyddslocket på den **transparenta Safe •Lock-anslutningen** och anslut endast anslutningen till dess motpart för att förhindra felkoppling. Vidrör inte några inre delar, speciellt inte anslutningens översta del. Den inre delen av anslutningen levereras steril och är inte avsedd att behandlas ytterligare med kemiska desinficeringsmedel. Anslut påsanslutningen till lämplig motpart och vrid ihop.
5. Innan behandlingen påbörjas och vid ett påsbyte, bryt av det känsliga stiftet på påsanslutningen och säkerställ att stiftet är helt avbrutet.
6. Fortsätt med övriga steg enligt det RCA-protokoll som används.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 37957

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

16.3.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.11.2023