

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Cigenta 136 mmol/l raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Cigenta je na voljo v vreči s 1500 ml za uporabo pripravljene raztopine.

1000 ml raztopine vsebuje:

natrijev citrat	40,0 g
Na <sup>+</sup>	408 mmol
citrat <sup>3-</sup>	136 mmol

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Izventelesna uporaba. Samo za infundiranje v izventelesni krvni obtok.

Raztopina je bistra in brezbarvna ter praktično brez delcev.

Teoretična osmolarnost je: 544 mOsm/l

pH: 7,1 – 7,5

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cigenta se uporablja za regionalno citratno antikoagulacijo (RCA - Regional Citrate Anticoagulation) pri kontinuirani venovenski hemodializi (CVVHD - Continuous Venovenous HaemoDialysis), kontinuirani venovenski hemodiafiltraciji (CVVHDF- Continuous Venovenous HaemodiaFiltration), podaljšani (dnevni) dializi z majhno učinkovitostjo odstranjevanja topljencev (SLEDD - Sustained Low Efficiency (Daily) Dialysis) in pri terapevtski plazmaferezi (TPE - Therapeutic Plasma Exchange) s separacijo plazme skozi membrano.

Zdravilo Cigenta je indicirano pri odraslih in otrocih vseh starostnih skupin (razen pri nedonošenčkih).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo zdravila Cigenta sme predpisati le zdravnik, ki je ustrezno usposobljen za uporabo RCA pri zdravljenju s specifičnimi metodami CVVHD, CVVHDF, SLEDD in/ali TPE. Pri pediatrični populaciji

smejo zdravilo Cigenta predpisovati in spremljati njegovo uporabo le zdravniki, ki so usposobljeni za izvajanje zgoraj omenjenih metod zdravljenja pri otrocih.

## Odmerjanje

### ***Odrasli***

Hitrost infundiranja zdravila Cigenta pred filtracijo se titrira sorazmerno s pretokom krvi v izven telesnem krogu, da se tekom filtracije doseže zadostna supresija ioniziranega kalcija v krvi, kot je določeno v uporabljenem protokolu RCA. Na splošno je ciljna koncentracija ioniziranega kalcija za filtrom pod 0,3 mmol/l - 0,35 mmol/l, kar običajno dosežemo z odmerkom 4 mmol - 5 mmol citrata na liter obdelane krvi. Ustrezni pretok zdravila Cigenta (v ml/min) lahko izračunate tako, da predvideno odmerjanje citrata pomnožite s pretokom krvi (v ml/min) in delite s 136 mmol/l (tj. s koncentracijo citrata v zdravilu Cigenta). Bolnikovo koncentracijo systemskega ioniziranega kalcija se vzdržuje v normalnem fiziološkem območju, kar običajno zahteva dodajanje kalcija.

Pri odraslih bolnikih volumen odmerjanja zdravila Cigenta ne sme preseči 10,4 l/dan. Izven telesni pretok krvi mora biti zadosten za doseganje ciljev zdravljenja, vendar pa mora biti hkrati dovolj majhen, da se izognemo nepotrebnemu infundiranju citrata in spodbudimo izločanje citrata znotraj uporabljenega filtra. To zmanjša tveganje za preobremenitev s citratom in njegovo kopičenje (glejte poglavje 4.4). Večji krvni pretok v kombinaciji z manjšim odmerkom zdravila Cigenta lahko po nepotrebnem zmanjša prepustnost filtra. Najbolje je, da se pri sestavi dializnih in nadomestnih tekočin v okviru protokola zdravljenja upošteva uporaba raztopin brez kalcija, z nizko vsebnostjo natrija in hidrokarbonata. To je priporočljivo zaradi doprinosa natrija in pufru izhajajočega iz uporabe zdravila Cigenta po uporabljenem protokolu.

Pri kontinuiranih zdravljenjih je potrebno posebej razmisliti o uporabi dializnih raztopin brez kalcija. O uporabi dializne raztopine s kalcijem lahko razmislimo pri SLEDD, ko primerne raztopine brez kalcija ni na voljo. V tem primeru je lahko sprejemljiva večja koncentracija ioniziranega kalcija za filtrom, glede na to, da je trajanje zdravljenja relativno kratko, alternativno pa lahko zdravilo Cigenta odmerimo v večji koncentraciji na liter obdelane krvi. Večja koncentracija ioniziranega kalcija za filtrom je sprejemljiva tudi pri TPE, še posebej, če nadomestna tekočina vsebuje citrat (glejte poglavje 4.4). V tem primeru se zmanjša odmerok zdravila Cigenta na liter obdelane krvi.

Pri uporabi zdravila Cigenta v kombinaciji z dializno raztopino brez kalcija za CVVHD ali CVVHDF z vsebnostjo natrija 133 mmol/l in hidrogenkarbonata 20 mmol/l je ciljna količina citrata, ki se doda krvi pred vstopom v dializni filter, 3 mmol/l do 5 mmol/l krvi pri CVVHD oziroma 3 mmol/l do 5,5 mmol/l krvi pri CVVHDF metodi zdravljenja. Podobno odmerjanje je lahko primerno tudi za druge protokole zdravljenja.

### ***Posebne populacije***

#### *Bolniki z okvarjeno presnovo citratov*

Zdravilo Cigenta se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje, da imajo oslABLJENO presnovo citratov (npr. šok s hudo laktoacidozo, huda odpoved jeter).

Zdravljenje se prične z dovolj majhnim odmerkom citrata.

Pri zdravljenju s CVVHD ali CVVHDF pri krvnem pretoku, ki ne presega 100 ml/min – 120 ml/min, je na splošno obremenitev s citratom dovolj majhna. Po protokolu se odmerjanje citrata lahko prične pri 4

mmol/l – 5 mmol/l krvi, zmanjšati pa ga bo morda treba le ob očitnih znakih kopičenja citrata (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju s SLEDD pri krvnem pretoku, ki ne presega 150 ml/min – 200 ml/min, in vsaj enakim pretokom dializata ter trajanjem zdravljenja do 12 ur, je obremenitev bolnika s citratom na splošno dovolj majhna. Ko se uporablja dializat, ki vsebuje kalcij, se lahko po protokolu začne odmerjanje citrata pri največ 6 mmol/l – 7 mmol/l krvi, zmanjšati pa ga bo morda treba le ob očitnih znakih kopičenja citrata (glejte poglavje 4.4).

Pri TPE je očistek filtriranega citrata na splošno majhen in sorazmerno manjši od največjih sprejemljivih filtracijskih frakcij. Izpostavljenost citratom se lahko dodatno poveča z uporabo sveže zamrznjene plazme (FFP - Fresh Frozen Plasma) za izmenjavo. Pri izmenjavi s FFP je priporočljiv krvni pretok, ki ne presega 100 ml/min – 120 ml/min. Po protokolu se odmerjanje citrata lahko prične pri 3 mmol/l – 4 mmol/l krvi, zmanjšati pa ga bo morda treba le ob očitnih znakih kopičenja citrata (glejte poglavje 4.4).

Pri vseh teh zdravljenjih je priporočljivo intenzivno spremljanje, da se prepreči kopičenje citrata (glejte poglavje 4.4).

#### *Starejša populacija*

Pri starejših bolnikih obstaja tveganje, da imajo okvarjeno presnovo citratov. Zmanjšanje odmerka ni potrebno. Priporočljivo je pogosto spremljanje za ugotavljanje kopičenja citrata (glejte poglavje 4.4).

#### ***Pediatrična populacija***

Varnost in učinkovitost zdravila Cigenta pri nedonošenčkih še nista bili dokazani. Na voljo je premalo podatkov (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Cigenta se sme uporabljati pri otrocih vseh starostnih skupin (od donošenih novorojenčkov do mladostnikov), kadar je obremenitev bolnika s citratom še vedno dovolj majhna. Za najmlajše bolnike so na voljo le redki podatki. Uporabljena oprema mora podpirati pediatrično uporabo za dano telesno maso, vključno z zahtevanimi nizkimi pretoki krvi.

#### *Smernice za krvni pretok in odmerek citrata glede na starostno kategorijo*

- Novorojenčki in malčki (od 0 do 23 mesecev): če je potreben pretok krvi 7 ml/kg/min – 8 ml/kg/min (ali več), glede na uporabljeno opremo, se prične z uporabo citrata s koncentracijo približno 3 mmol/l krvi.
- Otroci (od 2 do 11 let): pretok krvi ne sme preseči 5 – 6 ml/kg/min, po protokolu morate začeti z uporabo citrata s koncentracijo približno 4 mmol/l krvi.
- Mladostniki (od 12 do 17 let): pretok krvi mora zadostovati za doseg ciljev zdravljenja in na splošno ne sme presegati hitrosti pretokov krvi pri odraslih s podobno telesno maso. Po protokolu morate začeti z uporabo citrata s koncentracijo približno 4 mmol/l krvi.

Odmerjanje citrata bo mogoče potrebno zmanjšati ob očitnih znakih kopičenja citrata (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju s CVVHD ali CVVHDF je priporočljivo doseči koncentracijo ioniziranega kalcija po filtriranju pod 0,3 mmol/l - 0,35 mmol/l, vendar je ta cilj odvisen od izvedljivega odmerjanja citrata.

Pri novorojenčkih in malčkih je potrebno intenzivnejše spremljanje, da preprečite razvoj preobremenitve s citratom in kopičenje citrata (glejte poglavje 4.4), pri otrocih in mladostnikih pa je tako spremljanje priporočljivo.

Nadalje upoštevajte zgoraj navedena priporočila glede odmerjanja pri bolnikih z moteno presnovo citratov. Kadar je indicirana izmenjava s svežo zamrznjeno plazmo je za zmanjšanje obremenitve bolnika s citratom potrebna majhna stopnja izmenjave, vzporedno pa je priporočljivo nadomeščanje kalcija za vzdrževanje normalne sistemske koncentracije ioniziranega kalcija.

Največji volumni infundiranja, glede na spodaj specificirano telesno maso donošenih novorojenčkov do mladostnikov, so navedeni v spodnji preglednici.

Običajno aplicirani dnevni volumni pa so izrazito pod mejami navedenimi v spodnji preglednici, in sicer zaradi uporabe zmernih hitrosti pretoka krvi, kot je opisano zgoraj.

Telesna masa (kg)	Največji aplicirani volumen (liter/dan)
2,5	1,6
3	1,9
5	2,2
10	3,2
20	4,9
30	6,4
40	8,5
50 in več	10,4

#### Način uporabe

Izventelesna uporaba. Samo za infundiranje v izventelesni krvni obtok.

Infundiranje se lahko izvaja samo skozi črpalko vgrajeno v napravi za izventelesno čiščenje krvi (ki je po deklaraciji proizvajalca namenjena infundiranju koncentrirane raztopine citrata), in sicer skozi segment pred črpalko, v sistemu cevki za dostop ("linija za dostop do krvi"), da se zmanjša tveganje za nenamerno preveliko odmerjanje (glejte poglavje 4.9). Naprava mora tudi odstraniti volumen, ki izhaja iz zdravila Cigenta, v iztok, da se prepreči preobremenitev s tekočino (glejte poglavje 4.8).

Upoštevajte posebna opozorila in previdnostne ukrepe v poglavju 4.4, predvsem v zvezi s spremljanjem in potrebo po dodatnih nadomestkih.

Dodatno:

- Zdravilo Cigenta se mora uporabljati le v skladu z ustreznim protokolom za RCA. Uporabljati ga smejo le zdravnik, usposobljen za izvedbo RCA, in zdravstveni delavci, ki so ustrezno usposobljeni za izvajanje omenjenih zdravljenj in uporabo zdravil, ki se uporabljajo pri teh zdravljenjih.
- Upoštevajte proizvajalčeva navodila za uporabo naprave za izventelesno čiščenje krvi in sistema cevki.
- Zdravilo Cigenta se lahko uporablja za RCA v enoti za intenzivno nego ali v podobnih pogojih, kjer se mora uporabljati pod stalnim in strogim zdravniškim nadzorom.

Za navodila o ravnanju z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino.
- Znana huda okvara presnove citratov (glejte poglavje 4.4 Kopičenje citrata zaradi motnje presnove).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

## Opozorila

### ***Pogostost spremljanja serumskih vrednosti, na katere ima zdravljenje vpliv, pri bolnikih***

Navedena zdravljenja zahtevajo natančno spremljanje bolnikovega hemodinamskega stanja, ravnovesja tekočine, koncentracije glukoze, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja pred in med zdravljenjem. Pogostost je odvisna od bolnikovega stanja in od tega, kako hitro lahko zdravljenje povzroči spremembo volumna in sestave krvi bolnika: na primer pri TPE lahko do teh sprememb pride hitreje kot pri CVVHD. To se mora predvideti v protokolu zdravljenja in RCA.

Pri uporabi zdravila Cigenta so lahko v protokol vključene naslednje pogostosti spremljanja in podrobnosti:

- Glede na klinične potrebe se mora pri bolniku izmeriti koncentracijo ioniziranega kalcija, pH, koncentracijo hidrogenkarbonata, natrija in laktata na začetku ali vsaj v 1 uri po začetku zdravljenja. Nadaljni primeri pogostosti meritev so na 1 uro za TPE, na 3 – 4 ure za SLEDD, na do 6 – 8 ur za CVVHD in CVVHDF.
- Ko se uporabijo raztopine za ravnovesje, bodo lahko zadostovale meritve magnezija in celokupnega kalcija pred in po končanem zdravljenju (TPE, SLEDD) ali dnevne meritve (CVVHD, CVVHDF).
- Intenzivnejše spremljanje običajno zahteva 2 do 4 krat večjo pogostost spremljanja.
- Analizator plinov v krvi mora biti neposredno dostopen.
- Za mesto vzorčenja je zaželen ločen arterijski dostop. Pogosto je na voljo priključek za vzorčenje v cevki za dostop, vendar lahko njegova uporaba privede do napačnih rezultatov meritev, če pride do recirkulacije na konici katetra.

Če je spremljanje ioniziranega kalcija v obtoku del RCA protokola, je potreben ustrezen priključek za vzorčenje. Po RCA protokolu je lahko zahtevana izvedba prve meritve v 20 – 30 minutah po začetku zdravljenja, da potrdite pravilno nastavitve obtoka in naslednje meritve po vsakem prilagajanju odmerka zdravila Cigenta (po prilagoditvi odmerka počakajte > 5 minut preden vzamete vzorec za določitev nove koncentracije ioniziranega kalcija).

### ***Kopičenje citrata zaradi motnje presnove***

Pri otrocih in odraslih bolnikih z zmanjšano presnovo citrata, kot na primer pri bolnikih z zmanjšano jetrno funkcijo, hipoksijo (hipoksemijo) ali motnjo presnove kisika, lahko RCA povzroči kopičenje citrata. Znaki so ionizirana hipokalcemija, povečana potreba po nadomestitvi kalcija, razmerje med celokupnim in ioniziranim kalcijem je nad 2,25 in/ali metabolična acidoza. Zgodnji znaki lahko vključujejo zmanjšan očistek laktata med zdravljenjem. Morda bo potrebno povečati pretok dializata, zmanjšati pretok krvi, zmanjšati odmerjanje citrata ali ustaviti uporabo zdravila Cigenta za antikoagulacijo. Priporočljivo je intenzivno spremljanje.

### ***Preobremenitev s citratom***

Zdravilo Cigenta je hipernatrično in po presnovi predstavlja vir hidrogenkarbonata. Pri odločanju o sestavi drugih raztopin v okviru RCA protokola so zaželeni majhne koncentracije natrija in hidrogenkarbonata (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe). Kljub temu pa se lahko razvijeta iatrogena metabolična alkalozna in hipernatriemija, ki ju je mogoče obvladati z zmanjšanjem hitrosti pretoka krvi ali s povečanjem hitrosti pretoka dializata, če je to zajeto v uporabljenem protokolu RCA. Takšni posegi zmanjšajo obremenitev bolnika z natrijevim citratom. Metabolično alkalozo lahko nadalje obvladamo tudi z nadzorovano infuzijo npr. 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida. Podobno za hipernatriemijo lahko uporabite nadzorovano infuzijo npr. 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze. V obeh primerih mora lečeči zdravnik upoštevati dodatno volumsko obremenitev.

Druga možnost je, da zamašen filter (tj. zmanjšana prepustnost filtra) lahko povzroči preobremenitev s citratom. Zamašen filter lahko zmanjša odstranitev kalcija, citrata, natrija in drugih snovi ter tako povzroči hiperkalcemijo, metabolično alkalozo, hipernatriemijo in druga odstopanja od pričakovanega učinka zdravljenja. V takšnem primeru verjetno ne bo več možno odpraviti teh nepravilnosti z zgoraj omenjenimi posegi. Potrebno bo menjati filter.

Za nenamerno preveliko odmerjanje zdravila glejte poglavje 4.9.

### ***Nezadostna obremenitev s citratom***

Če druge raztopine, uporabljene v protokolu RCA, prekomerno izravnajo količino natrija in hidrogenkarbonatnega pufra, ki izhajata iz uporabe zdravila Cigenta, se lahko razvijeta iatrogena metabolična acidoza in hiponatriemija. Ta serumska neravnovesja lahko uredite s povečanjem pretoka krvi ali, če je predvideno v veljavnem RCA protokolu, z zmanjšanjem pretoka dializata. Takšni posegi povečajo obremenitev bolnika z natrijevim citratom. Nadalje lahko vztrajajočo metabolično acidozo in hiponatriemijo obvladate z nadzorovano infuzijo raztopine natrijevega hidrogenkarbonata.

### ***Dolgotrajna imobilizacija bolnika***

Med RCA se lahko zgodnji znak ionizirane hiperkalcemije prikrije, če se zmanjšuje hitrost infundiranja kalcija. Zlasti bolniki v dolgotrajnem negibnem položaju so lahko podvrženi remodeliranju/demineralizaciji kosti, kar povzroči sproščanje kalcija iz kosti. To lahko vodi do zlomov kosti. Pri bolnikih, ki so neprekinjeno izpostavljeni zdravljenju z RCA več kot 2 tedna ali pri katerih se hitrost infundiranja kalcija postopoma zmanjšuje, se mora skrbno spremljati markerje kostne premene.

### ***Zgodnje strjevanje kljub RCA***

Zgodnje strjevanje krvi se lahko pojavi kljub ustreznemu zdravljenju z RCA pri bolnikih, ki imajo (pri katerih obstaja sum na) hiperkoagulacijsko stanje (npr. s heparinom povzročena trombocitopenija tipa II). V takih primerih bo morda potrebno izbrati ustrezen sistemski antikoagulant. Dodatno se lahko uporabi RCA za izboljšanje prepustnosti filtra.

### **Previdnostni ukrepi**

#### ***Zastrupitve, ki povzročijo motnje delovanja mitohondrijev***

Bolnike z znano hudo motnjo delovanja mitohondrijev (npr. zastrupitve s paracetamolom in metforminom) bo lahko najbolje zdraviti v skladu z alternativnim antikoagulantnim protokolom, da se zmanjša tveganje za kopičenje citrata (glejte poglavje 4.4 zgoraj). Če se zdravljenje z zdravilom Cigenta prične, se mora upoštevati odmerjanje za posebne populacije v poglavju 4.2.

#### ***Že obstoječa hipokalcemija***

Kritično bolni bolniki imajo lahko hipokalcemijo. Pri RCA lahko v prvih urah zdravljenja pride do zmanjšanja koncentracije sistemskega ioniziranega kalcija, ki pa se nato popravi. Zato je že obstoječo hipokalcemijo najbolje zdraviti pred začetkom postopka, da se zmanjša tveganje za nastanek katerekoli klinično pomembne hipokalcemije po začetku zdravljenja.

#### ***Kompleksiranje in odstranjevanje kalcija in magnezija***

Citrat kelira kalcijeve in magnezijeve ione, ki se izločijo skozi filter, in lahko posledično povzroči hipokalcemijo (glejte poglavji 4.8 in 4.9) in/ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.8). Infuzija kalcija, ki nadomesti izgubo, je pogosto standardna praksa, morda pa bo potrebno tudi dodajanje magnezija. Potreba po nadomestitvi mora biti del protokola RCA.

***Nadomeščanje krvnih pripravkov (TPE)***

Pripravki iz krvne plazme, ki vsebujejo citrat, npr. sveža zamrznjena plazma, so redni del protokola izmenjave za TPE pri kritično bolnih bolnikih. Poleg tega, da vsebujejo citrat, so lahko krvni pripravki tudi hipernatremični. Zato se poveča tveganje za kopičenje citratov in preobremenitev s citrati (glejte zgoraj). Obvladovanje mora biti del protokola RCA.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**Specifične interakcije

Za sestavine zdravila Cigenta ni pričakovati farmakodinamičnih interakcij. Interakcije bi lahko pričakovali le pri neustrezni ali nepravilni terapevtski uporabi raztopine (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Študije medsebojnega delovanja ali združljivosti z drugimi zdravili niso izvedli. Tako zdravilu Cigenta ne smete dodajati nobene druge snovi ali raztopine (glejte tudi poglavje 6.2).

Raztopine s kalcijem, ki se dajejo na ravni filtra (npr. dializna tekočina) ali pred filtrom, lahko zmanjšajo učinek zdravila Cigenta.

Možne so interakcije z zdravili, obogatenimi z natrijem, ki lahko povečajo tveganje za hipernatriemijo (glejte poglavje 4.8). Podobno lahko zdravila, ki vsebujejo hidrogenkarbonat (ali prekurzorje, ki po presnovi tvorijo hidrogenkarbonat, npr. acetat), povečajo tveganje za veliko koncentracijo hidrogenkarbonata v krvi (metabolična alkalozna, glejte poglavje 4.8). Podobno lahko zdravila, ki vsebujejo citrat, povečajo tveganje za večjo koncentracijo citrata v krvi (hipokalciemija, metabolična acidoza, glejte poglavje 4.8) in povečajo tveganje za veliko koncentracijo hidrogenkarbonata v krvi (metabolična alkalozna, glejte poglavje 4.8).

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**Nosečnost in dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Cigenta pri nosečnicah in doječih ženskah ni.

Študije na živalih so nezadostne glede toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja.

Zdravilo Cigenta se ne sme uporabljati med nosečnostjo in dojenjem, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z RCA.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu natrija in citrata na plodnost ljudi.

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

**4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so lahko posledica raztopine zdravila Cigenta ali dializnega zdravljenja.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni, kot sledi:



Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1,000$ to $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$
Zelo redki	$< 1/10,000$
Neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Razred organskega sistema (SOC – System Organ Class)	Pogostnost	Neželeni učinki (prednostni izraz)
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>Neznana</i>	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>zelo pogosti</i>	hipokalciemija ( $< 1,1$ mmol/l) (glejte poglavje 4.4)
		hipernatriemija ( $> 145$ mmol/l) (glejte poglavje 4.4)
		metabolična alkalozna (pH $> 7,45$ ) (glejte preobremenitev s citratom v poglavju 4.4)
	<i>pogosti</i>	huda hipokalciemija ( $< 0,9$ mmol/l) (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
		hipomagneziemija ( $< 0,7$ mmol/l) (glejte keliranje citrata v poglavju 4.4)
		huda hipernatriemija ( $> 155$ mmol/l) (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
		huda metabolična alkalozna (pH $> 7,55$ ) (glejte preobremenitev s citratom v poglavju 4.4)
<i>neznana</i>	huda metabolična acidoza (pH $< 7,2$ ) (glejte kopičenje citrata v poglavju 4.4)	
	tekočinska preobremenitev (glejte način uporabe v poglavju 4.2)	
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>neznana</i>	glavobol *
		konvulzije *
		koma *#
<i>Srčne bolezni</i>	<i>neznana</i>	aritmija *
		srčni zastoj *#
		pljučni edem (zaradi hude metabolične acidoze)
<i>Žilne bolezni</i>	<i>neznana</i>	hipotenzija *
<i>Bolezni dihal, prsnega</i>	<i>neznana</i>	bronhospazem *

<i>koša in mediastinalnega prostora</i>		zastoj dihanja *#
		tahipneja (Kussmaulovo dihanje, zaradi hude metabolične acidoze)
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>neznana</i>	bruhanje *
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	<i>neznana</i>	mišični spazmi*

\*zaradi (hudega) neravnovesja elektrolitov (npr. hipokalcemija, hipernatriemija, hipomagneziemija) ali metabolične alkaloze

#potencialno smrtno nevarno

Neželeni dogodki so lahko tudi posledica opreme in drugih raztopin, ki se uporabijo pri zdravljenju. Glejte veljavno navodilo za uporabo teh zdravil.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Nenamerno dajanje prevelike količine zdravila Cigenta lahko povzroči preveliko odmerjanje, kar lahko življenjsko ogrozi bolnika.

Neustrezna infuzija prevelike količine citrata povzroči akutno hipokalcemijo (in metabolno alkalozo, hipernatriemijo) ter lahko tako bolnika izpostavi nevrološkim in srčnim zapletom. V takem primeru takoj ustavite/zmanjšajte količino raztopine zdravila Cigenta in intravensko dodajte kalcij.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za dializo in filtracijo krvi; zdravila za filtracijo krvi

Oznaka ATC: B05ZB

Raztopina za RCA pri zdravljenjih s CVVHD, CVVHDF, SLEDD in TPE.

RCA je metoda lokalnega preprečevanja koagulacije krvi v izventelesnem obtoku, namenjenem čiščenju krvi, brez da bi bilo potrebno uporabiti sistemski antikoagulant. RCA se uporablja v izventelesnih obtokih z nizkimi do zmernimi krvnimi pretoki in kjer se po možnosti določen del citrata odstrani z metodo čiščenja krvi. Podatki iz strokovne literature kažejo, da se lahko RCA uporablja kot antikoagulant prvega izbora pri navedenih zdravljenjih; še posebno je koristna pri bolnikih z aktivno krvavitvijo ali s povečanim tveganjem za krvavitev. V primerjavi z uporabo sistemskih antikoagulantov je z RCA običajno mogoče doseči večjo stopnjo antikoagulacije, kar prispeva k boljši prehodnosti obtoka in učinkovitosti zdravljenja.

Glede na posamezno metodo izventelesnega čiščenja krvi, pri kateri se preprečuje koagulacijo krvi z dodajanjem citrata, se kalcij iz bolnikove krvi odstrani v različnih količinah, zato je potrebno nadomeščanje kalcija. Poleg tega del citrata, infundiranega pri uporabi RCA, neizogibno vstopi v bolnikov sistemski obtok z retransfuzijo krvi. To povzroči povečanje sistemske koncentracije citrata, ki se na splošno stabilizira na novi ravni, odvisno od dejanske hitrosti infundiranja in presnove citrata v jetrih in drugih tkivih.

Kelatni kompleksi kalcijevega citrata, prisotni v bolnikovi krvi, disociirajo, ko se presnovi več citrata kot ga je sistemsko infundiranega. Kot neto učinek ostane prosti ioniziran kalcij v bolnikovi krvi in se nato porazdeli po bolnikovem telesu, kjer je bistven za preoblikovanje kosti, pa tudi kot elektrolit pri ključnih celičnih funkcijah po vsem telesu (npr. v mišičnih celicah in nevronih).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Citrat je normalen metabolit v človeškem telesu in intermediat v Krebsovem ciklu. Ta fiziološka pot v povezavi z dihalno verigo je pri večini bolnikov sposobna presnoviti velike količine citrata. Krebsov cikel se odvija v mitohondriju in vse celice, ki vsebujejo te celične organele, lahko presnavljajo citrat. Tkiva, ki so bogata z mitohondriji, kot so jetra, skeletne mišice in ledvice, imajo zato večjo sposobnost tvorbe in izločanja citratov.

### Absorpcija in porazdelitev

Absorpcija in porazdelitev natrija in citrata sta odvisni od bolnikovega kliničnega stanja, presnovnega stanja in preostale ledvične funkcije.

### Biotransformacija

Pri ljudeh je citrat vmesni produkt v osrednji presnovni poti, imenovani Krebsov cikel, kot je omenjeno zgoraj. Citrat se hitro presnavlja v več organih/tkivih.

### Izločanje

Velik del citrata se odstrani skozi iztok. Količina citrata, ki se sistemsko infundira, se presnavlja v večini somatskih celic.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ni predkliničnih podatkov, ki bi bili relevantni za osebo, ki bo zdravilo predpisala.

# 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

## 6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po odprtju:

Z mikrobiološkega stališča se mora zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo po odprtju ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Vreče shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v paru kot dve enaki vreči, ki sta skupaj pakirani v eno zaščitno vrečo in ju je mogoče ločiti z raztrganjem šiva v zaščitni vreči.

Vreča z raztopino je izdelana iz polipropilenske mešanice elastomera. Vsaka vreča je opremljena s konektorsko cevko iz polipropilenske mešanice elastomera, priključkom iz polikarbonata in je prevlečena z zaščitno večplastno vrečo na osnovi poliolefina.

### Velikosti pakiranja

Priključni sistem SecuNect: 8 vreč po 1500 ml

Priključni sistem Safe•Lock: 8 vreč po 1500 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Odstranjevanje

Raztopina je namenjena samo enkratni uporabi. Neuporabljeno raztopino in poškodovano vrečo je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

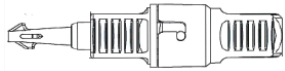
### Ravnanje

Vreče z raztopino so opremljene s **priključkom SecuNect** ali **priključkom Safe•Lock**.

Pred uporabo vreče z raztopino upoštevajte naslednje točke:  
med dajanjem bolniku se mora vseskozi uporabljati aseptično tehniko. Raztopino morate uporabiti takoj po odprtju, da se prepreči mikrobiološka kontaminacija.

Izventelesna uporaba. Samo za infundiranje v izventelesni krvni obtok.

V raztopino ne dodajajte nobenih zdravil.

**Za vreče z raztopino opremljene s priključkom SecuNect (prozoren z zelenim obročkom):**

1. Ločite vreči po šivu tako, da ne poškodujete zaščitne vreče.
2. Zaščitno vrečo lahko odstranimo le tik pred uporabo. Preglejte vrečo z raztopino (nalepko, rok uporabnosti, bistrost raztopine, vreča in zunanja ovojnina nista poškodovana). Plastični vsebniki se lahko med prevozom od proizvajalca do dializne klinike ali bolnišnice ali v sami kliniki občasno poškodujejo. To lahko vodi do kontaminacije in rasti mikroorganizmov ali glivic v raztopini. Zato je ključnega pomena, da pred priključitvijo in uporabo natančno vizualno pregledamo vrečo in raztopino. Posebno pozornost se mora nameniti že najmanjšim poškodbam zapiranja vreče, varilnih šivov in vogalov vreče. Raztopino smemo uporabiti le, če je brezbarvna in bistra ter vreča in priključek nista poškodovana.
3. Vrečo z luknjo za obešalnik obesite na namenski nastavek.
4. Odstranite zaščitno zaporko s **priključka SecuNect z njegovim zelenim obročkom** in priključite priključek na ustrezen del iste barve, da ne pride do napačne povezave. Ne dotikajte se notranjih delov, še posebej vrha priključka. Notranji del priključka je sterilen in ni namenjen nadaljnjemu razkuževanju s kemičnimi razkužili. Priključek vreče z vrtenjem ročno priključite na cevno linijo, da premagate varovalno silo in se zasliši zvok »klik«, da se vzpostavi povezava.
5. Pred začetkom zdravljenja in v primeru menjave vreče zlomite krhki zatič priključka vreče in preverite, da je zatič popolnoma zlomljen.
6. Sledite nadaljnjim korakom, ki so navedeni v protokolu RCA za posamezno zdravljenje.

**Za vreče z raztopino opremljene s priključkom Safe•Lock (prozoren):**

1. Ločite vreči po šivu tako, da ne poškodujete zaščitne vreče.
2. Zaščitno vrečo lahko odstranimo le tik pred uporabo. Preglejte vrečo z raztopino (nalepko, rok uporabnosti, bistrost raztopine, vreča in zunanja ovojnina nista poškodovana). Plastični vsebniki se lahko med prevozom od proizvajalca do dializne klinike ali bolnišnice ali v sami kliniki občasno poškodujejo. To lahko vodi do kontaminacije in rasti mikroorganizmov ali glivic v raztopini. Zato je ključnega pomena, da pred priključitvijo in uporabo natančno vizualno pregledamo vrečo in raztopino. Posebno pozornost se mora nameniti že najmanjšim poškodbam zapiranja vreče, varilnih šivov in vogalov vreče. Raztopino uporabimo le, če je brezbarvna in bistra ter vreča in priključek nista poškodovana.
3. Vrečo z luknjo za obešalnik obesite na namenski nastavek.
4. Odstranite zaščitno zaporko s **prozornega priključka Safe•Lock** in priključite priključek na ustrezen del, da ne pride do napačne povezave. Ne dotikajte se notranjih delov, še posebej vrha priključka. Notranji del priključka je sterilen in ni namenjen nadaljnjemu razkuževanju s kemičnimi razkužili. Povežite priključek vreče z ustreznim delom in zavrtite skupaj.
5. Pred začetkom zdravljenja in v primeru menjave vreče zlomite krhki zatič priključka vreče in preverite, da je zatič popolnoma zlomljen.
6. Sledite nadaljnjim korakom, ki so navedeni v protokolu RCA za posamezno zdravljenje.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/22/02939/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 10. 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 10. 2023