

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Regiocit roztok pro hemofiltraci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Složení:

Natrii chloridum	5,03 g/l
Natrii citras	5,29 g/l
Natrium, Na ⁺	140 mmol/l
Chloridum, Cl ⁻	86 mmol/l
Citras, C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻	18 mmol/l

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro hemofiltraci

Roztok je sterilní, čirý, bezbarvý a bez přítomnosti bakteriálních endotoxinů.

Teoretická osmolarita: 244 mOsm/l

pH ≈ 7,4

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Regiocit je určen jako náhradní roztok pro kontinuální náhradu funkce ledvin (CRRT) za použití regionální citrátové antikoagulace. Citrát je důležitý především v případech, kdy je systémová antikoagulace heparinem kontraindikována, např. u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení.

U pediatrických pacientů je přípravek Regiocit indikován ve všech věkových skupinách pod podmínkou, že je použité vybavení přizpůsobeno hmotnosti dítěte.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Rychlost infuze přípravku Regiocit před filtrem musí být předepsána a uzpůsobena podle rychlosti průtoku krve. Při předepisování přípravku Regiocit je nutné uvážit rychlosti průtoku odpadního a dalších terapeutických roztoků, požadavky pacienta na odstranění tekutin, další příjem a výdej tekutin a požadovanou acidobazickou a elektrolytovou rovnováhu.

Rychlost průtoku antikoagulantu v mimotělním okruhu je třeba titrovat, aby bylo dosaženo koncentrace ionizovaného kalcia za filtrem v rozmezí 0,25 až 0,35 mmol/l. Pacientovu systémovou koncentraci ionizovaného kalcia je třeba udržovat v normálním fyziologickém rozmezí úpravou vápníkových doplňků.

Rychlosti průtoku přípravku Regiocit u dospělých a dospívajících:

- V kontinuální veno-venózní hemofiltraci
 - 1–2,5 l/h s rychlostí průtoku krve mezi 100 a 200 ml/min.
- V kontinuální veno-venózní hemodiafiltraci

- 1–2 l/h s rychlostí průtoku krve mezi 100 a 200 ml/min.

Pediatrická populace:

U novorozenců a kojenců (ve věku 0 až 23 měsíců) by měl mít přípravek Regiocit cílovou dávku 3 mmol citrátu na litr průtoku krve v kontinuální veno-venózní hemofiltraci nebo hemodiafiltraci. U dětí (ve věku 2 až 11 let) je třeba dávku upravit podle hmotnosti pacienta i rychlosti průtoku krve.

Zvláštní populace:

U starší populace není v porovnání s dospělými nutná žádná specifická úprava dávkování.

Porucha funkce jater nebo šok:

V případě selhání jater (zahrnuje např. jaterní cirhózu nebo akutní selhání jater) nebo šoku je třeba počáteční startovací dávku citrátu snížit, neboť jeho metabolismus může být nedostatečný (viz bod 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Intravenózní podání. Přípravek Regiocit se musí používat pouze s dialyzačním přístrojem určeným k CRRT v predilučním režimu s použitím specializované pumpy pro citrátovou antikoagulaci, kde se rychlost průtoku roztoku automaticky přizpůsobí cílové dávce nastavené obsluhou (mmol citrátu / l krve).

Přípravek Regiocit smí být používán pouze lékařem kompetentním podat regionální citrátovou antikoagulaci v CRRT nebo pod jeho dohledem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná porucha funkce jater.

Šok s hypoperfuzí svalů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Regiocit není určen k přímé intravenózní infuzi. Smí se používat pouze predilučně s dialyzačním přístrojem určeným k CRRT. Dialyzační přístroj musí být vhodný k citrátové antikoagulaci.

Použijte pouze v případě, že jsou přebal a vak s roztokem nepoškozené. Použití kontaminovaného roztoku může vést k sepsi a šoku.

Vzhledem ke složení přípravku Regiocit musí mít další roztoky použité k léčbě odpovídající koncentraci hydrogenuhličitanu.

Před léčbou a během ní je nutné důkladně sledovat pacientův hemodynamický stav, bilanci tekutin, hladinu glykémie, elektrolytů a acidobazickou rovnováhu.

Přípravek Regiocit neobsahuje draslík, kalcium, hořčík, fosfát ani glukózu. Několikrát během dne je nutné vyhodnotit koncentraci v krvi a další potřeby pacienta, a to včetně zhodnocení příjmu infuzí a celkového výdeje, aby bylo dle potřeby možné zajistit doplnění (viz body 4.8 a 4.9).

Protože citrát s kalcem a hořčíkem vytváří cheláty, které se tak vylučují s odpadním roztokem, může dojít k hypokalcémii (viz bod 4.8 a 4.9) a/nebo hypomagnezémii (viz bod 4.8). Běžným postupem je infuze kalcia ke kompenzaci ztrát; rovněž může být nezbytná suplementace hořčíku.

Hromadění citrátu z důvodu metabolického selhání:

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům se selháním jater (zahrnuje např. jaterní cirhózu nebo akutní selhání jater) nebo šokem (viz bod 4.2 a 4.3), neboť metabolismus citrátu u nich může být významně zpomalen a tito pacienti mohou být vystaveni jeho hromadění. Pokud je u těchto pacientů použita hemofiltrace, je na místě častější sledování hromadění citrátu. Pokud játra a kosterní svaly přestanou citrát metabolizovat, nedochází k tvorbě hydrogenuhličitanu a citrát se může hromadit. Dochází pak k metabolické acidóze a hypokalcémii ionizovaného kalcia. Hromadění citrátu lze zjistit sledováním koncentrace ionizovaného kalcia, celkového kalcia a hydrogenuhličitanu v krvi. Pokud se citrát hromadí, poměr celkového a ionizovaného kalcia v krvi roste. Pokud poměr celkového/ionizovaného kalcia vzroste nad 2,3,

citrátový pufr je třeba snížit nebo zastavit. Aby se metabolická acidóza napravila, je třeba nahradit hydrogenuhličitan. V CRRT lze pokračovat bez antikoagulace nebo lze zvážit jiný typ antikoagulace.

Hromadění citrátu z důvodu nevhodné infuze:

Nevhodná infuze příliš velkého množství citrátu (viz také bod 4.9) způsobuje akutní hypokalcémii a metabolickou alkalózu a může pacienta vystavit neurologickým a srdečním komplikacím. Léčba sestává z přerušení infuze citrátu a podání infuze kalcia.

Systémová hypokalcémie (nízké ionizované kalcium) může vzniknout v důsledku dvou různých mechanismů:

- Nedostatečnou kompenzací ztrát kalcia s citrátem přes filtr (nízké ionizované kalcium a nízké celkové kalcium), která vyžaduje úpravu rychlosti průtoku roztoku kalcia za účelem jeho doplnění.
- Hromadění citrátu v důsledku špatného metabolismu v játrech a svalech (vysoký poměr celkového/ionizovaného kalcia), což vyžaduje částečný nebo úplný přechod z přípravku Regiocit na náhradní roztok bez citrátu (kontinuální veno-venózní hemofiltrace) nebo kombinaci snížení či zastavení rychlosti průtoku přípravku Regiocit a zvýšení rychlosti průtoku dialyzátu, aby se zvýšilo odstraňování citrátu (kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace).

Systémová hyperkalcémie

K vysokému celkovému kalcii s vysokým ionizovaným kalcii může dojít důsledkem nadměrné perfuze náhradního roztoku s kalcii. Tato situace vyžaduje snížení rychlosti průtoku roztoku s kalcii.

Výsledkem hromadění citrátu kalcia vzhledem k nadměrné rychlosti průtoku citrátu nebo neschopnosti metabolizovat jeho dostatečné množství je vysoké celkové kalcium s vysokým poměrem celkového kalcia k ionizovanému kalcii. Tato situace by měla vést ke snížení nebo přerušení infuze s citrátem.

Metabolická acidóza

Pokud játra a kosterní svaly nedokážou zajistit adekvátní metabolismus kyseliny citronové, může docházet k hromadění citrátu, což se může projevit při jaterní cirhóze nebo akutním selhání jater. V těchto případech se kyselina citronová hromadí, což vede ke vzniku metabolické acidózy. U těchto pacientů také roste klasické aniontové okno, což odráží zvýšení ionizovaného citrátu. Ve většině případů se také hromadí laktát.

Metabolickou acidózu v důsledku selhání metabolizace kyseliny citronové lze časně diagnostikovat rutinním sledováním metabolismu a lze ji napravit přerušением infuze s citrátem a úpravou složení náhradního roztoku.

Metabolická alkalóza

Někteří pacienti vyžadují a dobře snášejí vysoké rychlosti infuze citrátu, které slouží k tomu, aby se hladiny ionizovaného kalcia v mimotělním okruhu udržely v požadovaném rozmezí. Citrát vytváří hydrogenuhličitan a léčba může vést k metabolické alkalóze nebo k ní přispívat.

Tu lze zvládnout snížením rychlosti průtoku krve, čímž se umožní snížení rychlosti infuze citrátu pacientovi. Metabolickou alkalózu lze rovněž zvládnout zvýšením rychlosti průtoku dialyzátu (čímž se také udržuje dávka při CRRT) a infuzí 0,9% chloridu sodného postfiltračně. Hromadění citrátu s metabolickou alkalózou a hypokalcémií se rovněž může objevit, pokud pacient dostal velký objem krevních produktů obsahujících citrát a dávka pro CRRT je příliš nízká.

Je třeba důsledně dodržovat návod k použití. Nesprávné použití přístupových portů nebo jiné omezení průtoku tekutin může vést k nesprávnému úbytku hmotnosti pacienta a přístroj může spustit varovná hlášení. Pokračování v léčbě bez vyřešení původní příčiny může vést k poranění pacienta nebo jeho smrti.

Přípravek Regiocit slouží pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok se musí zlikvidovat.

Použijte pouze v případě, že je roztok čirý a neobsahuje žádné viditelné částice.

CRRT vede k odstranění sodíku úměrně obsahu sodíku v plazmě. Aby se zabránilo poklesu hladiny sodíku v krvi pacienta (hyponatremie), musí být součástí celkové správy tekutin a elektrolytů vyrovnávání

sodíkových ztrát (viz bod 4.8). Podávání dialyzačních tekutin v rámci CRRT i těch mimo předpis CRRT vyžaduje důkladné vyhodnocení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Koncentrace filtrovatelných léčiv v krvi se může léčbou snížit. Podle potřeby je třeba zahájit odpovídající korekční léčbu.

Mezi konstituenty přípravku Regiocit nejsou očekávány žádné farmakodynamické lékové interakce. Interakce lze očekávat pouze v případě neadekvátního nebo nesprávného léčebného použití roztoku (viz body 4.4 a 4.9).

Lékař je zodpovědný za zjištění kompatibility dalších léků s tímto léčivým přípravkem. Musí ověřit, že nedošlo ke změně barvy roztoku a/nebo možné precipitaci. Před přidáním přípravku ověřte, že je v tomto přípravku rozpustný a stabilní.

Jsou však možné následující interakce s léčivými přípravky obsahujícími:

- kalcium, které může snižovat antikoagulační účinek, a/nebo
- hydrogenuhličitan sodný, který může zvyšovat riziko vysoké koncentrace hydrogenuhličitanu v krvi (metabolická alkalóza – viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita:

Nejsou očekávány žádné účinky na fertilitu, neboť sodík, chlorid a citrát jsou normálními složkami těla.

Těhotenství a kojení:

Nejsou zdokumentovány žádné klinické údaje o použití přípravku Regiocit během těhotenství a kojení. Přípravek Regiocit smí být podáván těhotným a kojícím ženám pouze v případě jednoznačné potřeby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, že by přípravek Regiocit ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

K nežádoucím účinkům může dojít vlivem podání roztoku Regiocit nebo dialyzační léčby. Zvláštní opatření pro použití byla popsána v bodě 4.4.

Následující nežádoucí účinky byly popsány v publikované literatuře (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Elektrolytová nerovnováha, např. hypomagnezémie (viz bod 4.4), hypokalcémie (viz bod 4.4. a 4.9), hyperkalcémie (viz bod 4.4), hyponatremie (viz bod 4.4)
	Poruchy acidobazické rovnováhy zahrnující metabolickou acidózu (viz bod 4.4 a 4.9) a metabolickou alkalózu (viz bod 4.4, 4.5 a 4.9)
Není známo	Retence tekutin
	Nerovnováha tekutin, např. dehydratace (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	
Není známo	Hypotenze*
Gastrointestinální poruchy	

Není známo	Nauzea*
	Zvracení*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové spazmy*

* Nežádoucí účinky týkající se dialyzační léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nežádoucí podání příliš vysokých objemů náhradních roztoků může vést k předávkování, což může u pacienta způsobit život ohrožující situaci. V souvislosti s předávkováním tekutinami může dojít k plicnímu edému a městnavému srdečnímu selhání a vlivem přetížení citrátem v krevním řečišti k hypokalcémii (viz bod 4.4) a metabolické alkalóze (viz bod 4.4). Tuto nerovnováhu je nutné neprodleně napravit zastavením/snížením objemu náhradního roztoku a intravenózním podáním kalcia.

U pacientů s pomalým citrátovým metabolismem (selhání jater nebo šok) se citrát může hromadit.

V důsledku toho se může objevit metabolická acidóza (viz bod 4.4) a hypokalcémie ionizovaného kalcia (viz bod 4.4 a 4.8).

Podávání přípravku Regiocit má proto být sníženo nebo zastaveno.

Aby se metabolická acidóza napravila, je třeba nahradit hydrogenuhličitan. V kontinuální náhradě funkce ledvin lze pokračovat bez antikoagulace nebo lze zvážit jiný typ antikoagulace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hemofiltrační roztoky

ATC kód: B05ZB

Citrát umožňuje antikoagulaci svou schopností vytvářet komplexy s ionizovaným kalcium, čímž zablokuje koagulační kaskádu. U přípravku Regiocit byla koncentrace sodíku nastavena na 140 mmol/l, jelikož kriticky nemocní pacienti jsou náchylní k rozvoji těžké hyponatremie. Chlorid je nastaven na hladinu potřebnou k rovnováze kationtů, neboť roztok neobsahuje hydrogenuhličitan. Sodík a chlorid jsou normálními složkami lidského těla a jsou považovány za farmakologicky neaktivní. Citrát je normální metabolit lidského těla, který působí jako první mezičlánek Krebsova cyklu. Regiocit je zbaven draslíku a glukózy. Při použití přípravku Regiocit v terapeutické dávce se neočekávají žádné toxické účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Citrát je normální metabolit lidského těla a mezičlánek Krebsova cyklu. Tato fyziologická cesta je schopna zpracovat velké množství kyseliny citronové, dokud se vyskytuje v nízkých koncentracích. Krebsův cyklus probíhá v mitochondriích a všechny buňky obsahující tyto buněčné organely mohou citrát metabolizovat. Tkáně bohaté na mitochondrie (např. játra, kosterní svaly a ledviny) mají proto vyšší kapacitu k vytváření a eliminaci citrátu.

Absorpce a distribuce

Absorpce a distribuce sodíku a chloridů závisí na klinickém a metabolickém stavu pacienta a reziduální

funkci jeho ledvin. Extracelulární citrát se může transportovat z krve do buněk přes plazmatickou membránu prostřednictvím skupiny proteinů, tj. pomocí transportérů citrátu v plazmatické membráně (PMCT), a poté je metabolizován v různých orgánech a tkáních.

Biotransformace

Jak již bylo zmíněno výše, citrát je u lidí mezičlánkem v hlavní metabolické cestě zvané Krebsův cyklus. Citrát se rychle metabolizuje především v játrech, ale může být metabolizován rovněž jinými orgány/tkáněmi.

Eliminace

Nadbytek cirkulujícího citrátu se běžně vylučuje ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné relevantní předklinické údaje vztahující se ke klinické bezpečnosti kromě údajů obsažených v dalších částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda na injekci

kyselina chlorovodíková 10% (k úpravě pH) E 507

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení představuje jednokomorový vak vyrobený z vícevrstvého filmu obsahujícího polyolefiny a elastomery. Vak je osazen injekčním konektorem (nebo jehlovou spojkou) a konektorem luer k připojení vhodné linky s hemofiltračním roztokem nebo linky pumpy před krví (pre-blood pump line) Vak obsahuje 5 000 ml roztoku a je zabalen v průhledném přebalu vyrobeném z polymerního filmu. Každá krabice obsahuje dva vaky a jednu příbalovou informaci.

Velikost balení: 2 x 5 000 ml v krabici

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok lze zlikvidovat vylitím do odpadních vod, aniž by došlo k poškození životního prostředí.

Je třeba postupovat podle následujících pokynů k použití:

Obal z vaku sundejte až bezprostředně před jeho použitím. Během aplikace pacientovi je nutné dodržovat aseptickou techniku. Chcete-li zabránit mikrobiologické kontaminaci, roztok použijte ihned po otevření.

I. Pokud použijete konektor typu luer, nejprve odstraňte jeho kryt (otočením a tahem). Připojte zástrčku typu luer lock (male luer lock) na lince pumpy před krví k zásuvce konektoru typu luer (female luer connector) na vaku (zatlačte na ni a zároveň jí otáčejte). Ujistěte se, že na sebe oba díly přesně nasedají a spojení utáhněte. Konektor je nyní otevřený. Ověřte, zda tekutina může volně plynout. Po odpojení linky pumpy před krví od konektoru typu luer se konektor uzavře a roztok přestane téct. Konektor luer je bezjehlový port, který lze čistit.

II. Pokud použijete injekční konektor (nebo jehlovou spojku), nejprve odstraňte jeho kryt. Zaveďte hrot jehly přes pryžovou přepážku. Ověřte, zda tekutina může volně plynout.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gambro Lundia AB
Magistratsvägen 16
226 43 Lund
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/081/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.2.2015

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

3.12.2015