

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Regiocit Hämofiltrationslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zusammensetzung:

Natriumchlorid	5,03 g/l
Natriumcitrat	5,29 g/l

Natrium, Na ⁺	140 mmol/l
Chlorid, Cl ⁻	86 mmol/l
Citrat, C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻	18 mmol/l

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hämofiltrationslösung

Die Lösung ist steril, klar und farblos und frei von bakteriellen Endotoxinen.

Theoretische Osmolarität: 244 mOsm/l

pH ≈ 7,4

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Regiocit ist als Substitutionslösung während kontinuierlicher Nierenersatztherapien (CRRT) im Zuge einer regionalen Citrat-Antikoagulation bestimmt. Citrat ist besonders wichtig, wenn eine systemische Antikoagulation mit Heparin kontraindiziert ist, wie etwa bei Patienten mit erhöhten Blutungsrisiken.

Bei pädiatrischen Patienten ist Regiocit in allen Altersgruppen angezeigt, sofern die verwendete Apparatur an das Gewicht des Kindes angepasst wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Geschwindigkeit, mit der Regiocit verabreicht wird, hängt von der angestrebten Citrat-Dosis und der verordneten Blutflussrate (BFR) ab. Die Verordnung von Regiocit muss die Flussraten der entzogenen Flüssigkeit und anderen therapeutischen Flüssigkeiten, den angestrebten Patientenflüssigkeitsentzug, die zusätzliche Zufuhr und zusätzliche Abgaben von Flüssigkeiten sowie das gewünschte Säure-Basen- und Elektrolytgleichgewicht berücksichtigen. Die Verordnung von Regiocit und die Verabreichung (Dosis, Infusionsrate und kumulatives Volumen) darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in Intensivmedizin und CRRT festgelegt werden.

Die Prä-Filter-Infusionsrate von Regiocit muss entsprechend der Blutflussrate verordnet und angepasst werden, um eine angestrebte Citrat-Konzentration im Blut von 3 bis 4 mmol/l Blut zu erreichen.

Die Flussrate der Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf sollte titriert werden, um eine Konzentration des ionisierten Calciums hinter dem Filter von 0,25 bis 0,35 mmol/l zu erreichen. Die systemische Konzentration des ionisierten Calciums des Patienten sollte mithilfe der Anpassung der Calciumsupplementierung im normalen physiologischen Bereich gehalten werden.

Citrat wirkt zudem als eine Puffer-Quelle (wegen der Umwandlung in Bikarbonat). Die Infusionsrate von Regiocit muss bezugnehmend auf die Menge der Puffer-Verabreichung aus anderen Quellen (z. B. Dialyselösung und/oder Substitutionslösung) bestimmt werden. Regiocit muss mit einer Dialyselösung/Substitutionslösung mit passender Bikarbonat-Konzentration verabreicht werden.

Eine separate Calcium-Infusion ist immer erforderlich. Wenn die Antikoagulation gestoppt wird, muss die Calcium-Infusion gemäß der ärztlichen Verordnung angepasst oder gestoppt werden.

Die Überwachung des ionisierten Calciums (iCa) nach dem Filter, des systemischen iCa im Blut und der Gesamtcalciumspiegel im Blut unter Berücksichtigung anderer Labor- und klinischer Parameter ist entscheidend für die Festlegung der angemessenen Regiocit-Dosis basierend auf dem angestrebten Grad der Antikoagulation (siehe Abschnitt 4.4).

Plasmaspiegel von Natrium, Magnesium, Kalium und Phosphat sollten regelmäßig überwacht und bei Bedarf supplementiert werden.

Flussraten für Regiocit bei Erwachsenen und Jugendlichen:

- Bei kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration
 - 1-2,5 l/h mit einer Blutflussrate zwischen 100 und 200 ml/min.
- Bei kontinuierlicher veno-venöser Hämodiafiltration
 - 1-2 l/h mit einer Blutflussrate zwischen 100 und 200 ml/min.

Kinder und Jugendliche:

Bei Neugeborenen und Kleinkindern (0 bis 23 Monate) sollte Regiocit eine Dosis von 3 mmol Citrat pro Liter Blutfluss bei kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration oder Hämodiafiltration erreichen. Bei Kindern (2 bis 11 Jahre) sollte die Dosierung sowohl an das Gewicht des Patienten als auch an die Blutflussrate angepasst werden.

Besondere Bevölkerungsgruppen:

Bei älteren Patienten wird im Vergleich zu Erwachsenen keine spezifische Änderung der Dosis vorgenommen.

Leberfunktionsstörung oder Schock:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (z. B. Child-Pugh ≤ 12) kann eine Verminderung der Dosis erforderlich sein. Im Falle einer Leberfunktionsstörung (einschließlich Leberzirrhose) sollte die Anfangsdosis des Citrats gesenkt werden, da die Verstoffwechslung unangemessen sein kann (siehe Abschnitt 4.4). Regelmäßige Kontrollen der Citrat-Akkumulation werden empfohlen. Regiocit darf Patienten mit stark verminderter Leberfunktion oder Schock mit Muskelhypoperfusion (z. B. Zustände wie septischer Schock oder Laktatazidose) aufgrund des verminderten Citrat-Metabolismus nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung. Regiocit darf nur mit geeigneten extrakorporalen Geräten für die Nierenersatztherapie, für eine CRRT im Prädilutionsmodus mithilfe einer für Citrat-Antikoagulation geeigneten Pumpe angewendet werden, sofern die Flussrate der Lösung automatisch auf Grundlage einer vom Bediener eingestellten Zieldosis (mmol Citrat/l Blut) angepasst wird.

Regiocit darf nur durch einen Arzt oder unter der Anleitung eines Arztes, der eine regionale Citrat-Antikoagulation mit CRRT durchführen kann, verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Schwere Leberfunktionsstörung
Schock mit Hypoperfusion der Muskulatur

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regiocit ist nicht zur direkten intravenösen Infusion bestimmt. Es sollte nur in Prädilution mit geeigneten extrakorporalen Geräten für die Nierenersatztherapie für CRRT verwendet werden. Das Dialyse-Gerät muss für eine Gerinnungshemmung mit Citrat geeignet sein.

Regiocit kann auf 37 °C erwärmt werden, um das Wohlbefinden des Patienten zu verbessern. Eine Erwärmung der Lösung vor der Anwendung muss ausschließlich mittels trockener Wärme erfolgen. Lösungen sollten nicht im Wasser oder in einer Mikrowelle erhitzt werden, um Patienten von Verletzungen und Beschwerden zu schützen. Regiocit sollte vor der Verabreichung visuell hinsichtlich Partikel und Verfärbung untersucht werden, sofern die Lösung und die Verpackung dies erlauben. Nur verabreichen, wenn die Lösung klar und der Verschluss unbeschädigt ist.

Nur bei unbeschädigter Schutzhülle und unbeschädigtem Lösungsbeutel verwenden. Bei der Verwendung kontaminierter Lösung kann es zur Sepsis und zu einem Schock kommen.

Andere Lösungen, die im Zuge der Behandlung angewendet werden, müssen unter Berücksichtigung der Zusammensetzung von Regiocit einen angemessenen Hydrogencarbonatgehalt aufweisen. Regiocit enthält Citrat, das das Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewicht des Patienten beeinflussen kann. Der hämodynamische Status, der Flüssigkeitshaushalt, die Glukose-Spiegel, der Elektrolythaushalt sowie das Säure-Basen-Gleichgewicht des Patienten müssen vor und während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Natrium, Magnesium, Kalium, Phosphat und Calcium sind engmaschig zu überwachen. Die Blutspiegel und der Bedarf des Patienten sollten mehrmals täglich kontrolliert werden, einschließlich einer Beurteilung der Zufuhr der Infusionslösung und aller Verluste, um bei Bedarf eine Supplementierung zu verabreichen. Die Infusion von Elektrolyten kann erforderlich sein, um etwaige Verluste auszugleichen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Regiocit enthält kein Calcium und kann aufgrund des Verlusts des an Citrat gebundenen Calciums in der Ablaufflüssigkeit und/oder im Fall einer systemischen Citrat-Akkumulation zu ionisierter Hypokalzämie führen.

Regiocit enthält kein Magnesium. Die Anwendung von Regiocit kann aufgrund von CRRT-Ablaufflüssigkeitsverlusten zu Hypomagnesiämie führen. Der Patient sollte überwacht werden, da eine Infusion von Magnesium erforderlich sein kann.

Regiocit enthält keine Glukose. Die Verabreichung von Regiocit kann zur Hypoglykämie führen. Blutglukosespiegel sollten regelmäßig überwacht werden.

Regiocit enthält kein Kalium. Die Kaliumkonzentration im Serum muss vor und während der CRRT überwacht werden.

Citrat-Akkumulation aufgrund metabolischen Versagens:

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Leberversagen (einschließlich z.B. Leberzirrhose oder akuten Leberversagen) oder Schock geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3). Der Citrat-Stoffwechsel kann deutlich gesenkt sein und die Patienten können eine Citrat-Akkumulation aufweisen. Wenn eine Hämofiltration mit Citrat bei diesen Patienten durchgeführt wird, wird zu einer häufigeren Überwachung in Hinblick auf eine Citrat-Akkumulation geraten. Wenn die Leber und die Skelettmuskulatur das Citrat nicht verstoffwechseln, wird kein Hydrogencarbonat gebildet und das Citrat kann akkumulieren. Metabolische Azidose und ionisierte Hypokalzämie sind die Folge. Eine Citrat-Akkumulation kann festgestellt werden, indem die Konzentration des ionisierten Calciums sowie des Gesamt-Calciums und des Hydrogencarbonats im Blut überwacht werden. Wenn das Citrat akkumuliert, steigt das Verhältnis von Gesamt- zu ionisiertem Calcium im Blut an. Wenn das Verhältnis von Gesamt- zu ionisiertem Calcium über 2,3 ansteigt, sollte die Verabreichung des Citrat-Puffers reduziert oder gestoppt werden. Um eine metabolische Azidose zu korrigieren, muss das Hydrogencarbonat ersetzt werden. Die CRRT kann ohne Antikoagulation fortgesetzt werden oder es müssen andere Mittel zur Antikoagulation in Erwägung gezogen werden.

Citrat-Akkumulation aufgrund unangemessener Infusion:

Eine unangemessene Infusion zu großer Mengen an Citrat (siehe auch Abschnitt 4.9) führen zu akuter Hypokalzämie und metabolischer Alkalose und können bei den Patienten neurologische und kardiale

Komplikationen zur Folge haben. Dies wird mit dem Stoppen der Citrat-Infusion und mit der Infusion von Calcium behandelt.

Eine systemische Hypokalzämie (niedrige Konzentration des ionisierten Calciums) kann die Folge zwei verschiedener Mechanismen sein:

- Unzureichender Ausgleich des Calciumverlusts im Zusammenhang mit Citrat durch den Filter (niedrige Konzentration des ionisierten Calciums und des Gesamt-Calciums), der eine Anpassung der Flussrate der Calcium-Lösung zur Supplementierung erfordert;
- Citrat-Akkumulation infolge eines langsamen Metabolismus in der Leber und den Muskeln (hohes Verhältnis von Gesamt- zu ionisiertem Calcium), die einen teilweisen oder vollständigen Wechsel von Regiocit zu einer Substitutionslösung ohne Citrat (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse) oder eine Kombination aus Reduzieren oder Stoppen der Flussrate von Regiocit und einer Erhöhung der Dialysatflussrate zur Erhöhung der Ausscheidung des Citrats (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse) erfordert.

Systemische Hyperkalzämie

Eine hohe Konzentration des Gesamt-Calciums zusammen mit einer hohen Konzentration des ionisierten Calciums kann aufgrund einer übermäßigen Perfusion der Calcium-Substitutionslösung entstehen. Dies erfordert eine Senkung der Flussrate der Calcium-Lösung.

Eine hohe Konzentration an Gesamt-Calcium zusammen mit einem hohen Verhältnis von Gesamt- zu ionisiertem Calcium kann die Folge einer Calcium-Citrat-Akkumulation im Zusammenhang mit einer übermäßigen Flussrate des Citrats oder der Unfähigkeit zur Verstoffwechslung einer hinreichenden Menge an Citrat sein. Die Citrat-Infusion sollte in diesem Fall reduziert oder gestoppt werden.

Metabolische Azidose

Citrat kann akkumulieren, wenn die Leber und die Skelettmuskulatur Zitronensäure nicht hinreichend verstoffwechseln. Dies kann bei Leberzirrhose oder akutem Leberversagen auftreten. In diesen Fällen akkumuliert die Zitronensäure und es kommt zu einer metabolischen Azidose. Bei diesen Patienten steigt auch die klassische Anionenlücke. Dies spiegelt den Anstieg des ionisierten Citrats wider. In den meisten Fällen akkumuliert auch das Laktat.

Eine metabolische Azidose infolge eines Versagens der Verstoffwechslung von Zitronensäure kann mithilfe einer routinemäßigen metabolischen Kontrolle früh diagnostiziert werden.

Falls es unter der Behandlung mit Regiocit zur Citrat-Akkumulation kommt und/oder sich eine metabolische Azidose entwickelt oder verschlechtert, muss unter Umständen die Infusionsrate vermindert oder die Verabreichung abgebrochen werden.

Metabolische Alkalose

Einige Patienten benötigen und vertragen hohe Citrat-Infusionsraten, um die Konzentration des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf im gewünschten Bereich zu halten. Regiocit enthält Citrat, das zur Gesamt-Puffermenge beiträgt. Zusätzliches Natriumhydrogencarbonat (oder eine Puffer-Quelle) aus CRRT-Flüssigkeiten oder aus anderen Flüssigkeiten, die während der Therapie verabreicht werden, kann das Risiko für eine metabolische Alkalose erhöhen. Die metabolische Alkalose kann auftreten, wenn die Netto-Citrat-Verabreichungsrate über dem liegt, was erforderlich ist, um das Säure-Basen-Gleichgewicht aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Dem kann durch ein Reduzieren der Blutflussrate entgegengewirkt werden, was die Grundlage für eine Reduzierung der Infusionsrate des Citrats beim Patienten bildet. Eine metabolische Alkalose kann auch durch eine Erhöhung der Dialysatflussrate, welche auch die CRRT-Dosis aufrechterhält, und die Infusion von 0,9-prozentiger Natriumchlorid-Lösung nach dem Filter oder die Veränderung der Zusammensetzung der CRRT-Lösung behandelt werden. Eine Citrat-Akkumulation im Zusammenhang mit einer metabolischen Alkalose und Hypokalzämie kann auch auftreten, wenn der Patient große Menge an Citrat enthaltenden Blutprodukten erhalten hat und die CRRT-Dosis zu niedrig ist.

Calciumspiegel im Blut sollten bei Patienten mit metabolischer Alkalose regelmäßig überwacht werden, da diese Erkrankung die Hypokalzämie verstärken kann.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Verstoffwechslung von Citrat (zu Bikarbonat) kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung beeinträchtigt sein. Dies kann zu einer Citrat-Akkumulation führen. Wenn Regiocit Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (z. B. Child-Pugh ≤ 12) verabreicht wird, muss die Überwachung des pH-Werts, der Elektrolyte, des Verhältnisses des Gesamtcalciums zum ionisierten Calcium und des systemischen ionisierten Calciums regelmäßig erfolgen, um ein Ungleichgewicht des Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushalts zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Regiocit sollte Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hämodynamischer Status und Flüssigkeitshaushalt

Der hämodynamische Status und der Flüssigkeitshaushalt des Patienten sollten während des gesamten Verfahrens überwacht werden.

- Bei Hypervolämie kann die für das CRRT-Gerät verordnete Netto-Ultrafiltrationsrate erhöht und/oder die Verabreichungsrate anderer Lösungen als der Substitutionslösung und/oder der Dialyselösung reduziert werden.
- Bei Hypovolämie kann die für das CRRT-Gerät verordnete Netto-Ultrafiltrationsrate reduziert und/oder die Verabreichungsrate anderer Lösungen als der Substitutionslösung und/oder der Dialyselösung erhöht werden.

Hypoosmolarität/ Hypotonizität

Im Vergleich zu StandardCRRT-Substitutionslösungen ist Regiocit hypoosmolar/hypotonisch und sollte bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Hirnödem oder erhöhtem intrakraniellen Druck mit Vorsicht angewendet werden.

Die Gebrauchsanweisung muss streng befolgt werden. Eine inkorrekte Verwendung der Portkatheter oder andere Einschränkungen des Flüssigkeitsflusses können einen inkorrekten Gewichtsverlust des Patienten zur Folge haben und dazu führen, dass das Gerät Alarm auslöst. Eine Fortführung der Behandlung ohne ein Beheben der Ursache kann zu einer Schädigung oder zum Tod des Patienten führen.

Nur anwenden, wenn die Lösung klar und frei von sichtbaren Partikeln ist.

Die CRRT führt dazu, dass der Natriumentzug proportional zum Natriumgehalt des Plasmawassers erfolgt. Um einen Abfall der Natriumkonzentration im Blut des Patienten (Hyponatriämie) zu vermeiden, müssen Natriumverluste im Rahmen des allgemeinen Flüssigkeits- und Elektrolytmanagements ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Zufuhr von Flüssigkeiten, sowohl der Dialysierflüssigkeiten, die im Rahmen der CRRT verabreicht werden, als auch anderer Flüssigkeiten, außerhalb der CRRT-Verordnung, muss berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung kann die Blutkonzentration der filtrierbaren/dialysierbaren Medikamente verringert sein, da diese durch den extrakorporalen Filter entfernt werden. Unter Umständen kann eine entsprechende Dosiskorrektur erforderlich sein, um die gewünschten Konzentrationen der während der Behandlung entzogenen Arzneimittel im Blut zu erreichen.

Es sind keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen den Bestandteilen von Regiocit zu erwarten. Wechselwirkungen dürften nur bei unangemessener oder inkorrekt therapeutischer Anwendung der Lösung zu erwarten sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Allerdings sind die nachstehenden Wechselwirkungen bei Arzneimitteln, die Folgendes enthalten, möglich:

- Vitamin D und andere Vitamin-D-Analoga sowie Arzneimittel, die Calcium enthalten (z. B. Calciumchlorid oder Calciumgluconat, zur Aufrechterhaltung einer Calcium-Homöostase bei CRRT-Patienten, die eine Citrat-Antikoagulation erhalten) können das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen und zu einer reduzierten Antikoagulationswirkung führen.

- Natriumhydrogencarbonat, welches das Risiko einer hohen Konzentration an Hydrogencarbonat im Blut steigern kann (metabolische Alkalose – Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Es sind keine Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten, da Natrium, Chlorid und Citrat normale Bestandteile des Körpers sind.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Es liegen keine dokumentierten klinischen Daten zur Anwendung von Regiocit während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Regiocit sollte nur an schwangere und stillende Frauen verabreicht werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Regiocit hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen können auf die Regiocit-Lösung oder die Dialysebehandlung zurückzuführen sein. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind unter Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in der veröffentlichten Literatur beschrieben (sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)):

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Elektrolytstörungen, z. B. Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9), Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4), Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypophosphatämie (siehe Abschnitt 4.4)
	Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts, einschließlich metabolischer Azidose (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9) und metabolischer Alkalose (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.9)
Nicht bekannt	Flüssigkeitsretention
	Gestörtes Flüssigkeitsgleichgewicht, z. B. Dehydrierung (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Übelkeit*
	Erbrechen*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelspasmen*

* auf die Dialysebehandlung zurückzuführende unerwünschte Wirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die unbeabsichtigte Verabreichung einer zu großen Menge der Substitutionslösung kann eine Überdosierung zur Folge haben, die beim Patienten zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen kann. Dies kann zu einem pulmonalen Ödem und kongestivem Herzversagen im Zusammenhang mit Hypervolämie und Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4) sowie metabolischer Alkalose (siehe Abschnitt 4.4) aufgrund einer Citratüberladung in Bezug auf den Blutfluss führen. Diese Störung muss unverzüglich durch das Stoppen der Menge der Substitutionslösung sowie durch die intravenöse Verabreichung von Calcium korrigiert werden. Eine vorsichtige Calciumsupplementierung kann die Wirkungen einer Überdosierung umkehren. Das Risiko kann durch eine engmaschige Überwachung während der Behandlung minimiert werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigtem Citratstoffwechsel (Leberversagen oder Schock) kann sich eine Überdosierung als Citrat-Akkumulation, metabolische Azidose (siehe Abschnitt 4.4), systemische totale Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4) und ionisierte Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8) sowie ein erhöhtes Verhältnis des Gesamtcalciums zum ionisierten Calcium manifestieren.

Die Verabreichung von Regiocit sollte daher entweder reduziert oder gestoppt werden.

Um eine metabolische Azidose zu korrigieren, muss das Hydrogencarbonat ersetzt werden. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie kann ohne Antikoagulation fortgesetzt werden oder es müssen andere Mittel zur Antikoagulation in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämofiltrate

ATC-Code: B05ZB

Citrat hemmt die Blutgerinnung durch seine Fähigkeit, Komplexe mit ionisiertem Calcium zu bilden, so dass dieses für die Gerinnungskaskade nicht mehr verfügbar ist. Bei Regiocit liegt die Natriumkonzentration bei 140 mmol/l, da intensivpflichtige Patienten zur Entwicklung einer schweren Hyponatriämie neigen. Chlorid liegt in der Konzentration vor, die erforderlich ist, um ein Gleichgewicht der Kationen herzustellen, da die Lösung kein Hydrogencarbonat enthält. Natrium und Chlorid sind normale Bestandteile des Körpers und gelten als pharmakologisch unwirksam. Citrat ist ein normaler Metabolit im menschlichen Körper, der als ein erstes Zwischenprodukt im Krebs-Zyklus agiert. Regiocit enthält kein Kalium und keine Glukose. Toxische Wirkungen aufgrund der Anwendung von Regiocit sind bei der therapeutischen Dosis nicht zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Citrat ist ein normaler Metabolit im menschlichen Körper und ein Zwischenprodukt im Krebs-Zyklus. Dieser physiologische Weg kann große Mengen an Zitronensäure verarbeiten, solange dies in geringen Konzentrationen geschieht. Der Krebs-Zyklus findet in den Mitochondrien statt und alle Zellen, die diese zellulären Organellen besitzen, können Citrat verstoffwechseln. Mitochondrienreiche Gewebe, wie etwa die Leber, die Skelettmuskulatur und die Nieren, haben daher eine höhere Kapazität für die Bildung und Ausscheidung von Citrat.

Resorption und Verteilung

Die Resorption und Verteilung des Natriums und der Chloride werden durch den klinischen Zustand, den metabolischen Status und die Nierenrestfunktion des Patienten bestimmt. Extrazelluläres Citrat kann aus dem Blut von einer Gruppe von Proteinen, den Plasmamembran-Citrat-Transportern (PMCT), durch die

Plasmamembran in die Zellen transportiert und dann in verschiedenen Organen und Geweben verstoffwechselt werden.

Biotransformation

Beim Menschen ist Citrat wie bereits erwähnt ein Zwischenprodukt des zentralen Stoffwechselwegs, der als Krebs-Zyklus bezeichnet wird. Citrat wird schnell verstoffwechselt, und zwar hauptsächlich über die Leber, kann aber auch von anderen Organen/Geweben verstoffwechselt werden.

Elimination

Citratüberschüsse werden normalerweise über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen jenseits der in den anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthaltenen Daten keine präklinischen Daten vor, die für die klinische Sicherheit als relevant erachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

Verdünnte Salzsäure (zur pH-Einstellung) E507

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes, die Kompatibilität einer zusätzlichen Medikation mit diesem Arzneimittel zu bestimmen. Dabei ist auf mögliche Farbänderungen und/oder Ausfällung zu achten. Bevor eine Medikation hinzugefügt wird, muss geprüft werden, ob sie in diesem Arzneimittel löslich und stabil ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bei dem Behältnis handelt es sich um einen Ein-Kammer-Beutel aus Mehrschichtfolie, die Polyolefine und Elastomere enthält. Der Beutel ist mit einem Injektionskonnektor (oder Anstechdorn) und einem Luer-Konnektor zur Verbindung mit einem geeigneten Schlauch für die Hämofiltrationslösung oder einem Prä-Blutpumpenschlauch ausgestattet. Der Beutel enthält 5000 ml Lösung und ist in einer transparenten Folie aus Polymer-Film verpackt. Jeder Karton enthält zwei Beutel und eine Packungsbeilage.

Packungsgröße: 2 x 5000 ml in einem Karton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung ist nicht umweltschädlich und darf im Abwasser entsorgt werden.

Die folgenden Anweisungen sind zu befolgen:

Bei der Handhabung und Verabreichung ist stets auf aseptische Bedingungen zu achten. Entfernen Sie unmittelbar vor der Anwendung die Umverpackung des Beutels. Verwenden Sie das Produkt nur, wenn die Umverpackung nicht beschädigt ist, alle Siegel intakt sind und die Lösung klar ist. Den Beutel fest drücken um ihn im Hinblick auf Leckagen zu untersuchen. Wird eine Leckage festgestellt, ist die Lösung sofort zu entsorgen, da die Sterilität nicht mehr gewährleistet werden kann. Die Lösung sollte sofort nach

dem Öffnen verwendet werden, um eine mikrobiologische Kontamination zu vermeiden.

I. Bei Verwendung des Luer-Konnektors muss die Kappe mit einer Dreh- und Ziehbewegung entfernt werden. Den männlichen Luer-Lock-Konnektor des Prä-Blutpumpenschlauchs in den weiblichen Luer-Konnektor des Beutels einführen und die Verbindung mit einer Drück- und Drehbewegung schließen. Sicherstellen, dass die Verbindung vollständig angeschlossen ist, und festziehen. Der Konnektor ist nun offen. Sicherstellen, dass die Flüssigkeit ungehindert fließen kann. Wenn der Prä-Blutpumpenschlauch vom Luer-Konnektor dekonnektiert ist, schließt sich der Konnektor und der Flüssigkeitsfluss stoppt. Beim Luer-Konnektor handelt es sich um einen nadellosen und desinfizierbaren Anschluss.

II. Bei Verwendung des Injektionskonnektors (oder Anstechdorns) muss die Abbrechkappe entfernt werden. Der Injektionsanschluss ist ein desinfizierbarer Anschluss. Den Anstechdorn durch die Gumm trennwand stechen. Sicherstellen, dass die Flüssigkeit ungehindert fließen kann.

Bevor ein Stoff oder ein Medikament beigefügt wird, muss geprüft werden, ob dieser/s in RegioCit löslich und stabil ist und ob der pH-Bereich geeignet ist. Additive, deren Inkompatibilität bekannt ist oder festgestellt wird, dürfen nicht zugegeben werden.

Die Gebrauchsanweisung des zugesetzten Arzneimittels und weitere relevante Literatur muss berücksichtigt werden.

Lösung nicht verwenden, wenn sich nach der Beigabe Farbveränderungen und/oder Ausfällungen, unlösliche Komplexe oder Kristalle zeigen.

Mischen Sie die Lösung sorgfältig, wenn Zusätze beigefügt wurden. Das Zufügen von Zusätzen und die Durchmischung müssen durchgeführt werden bevor der Lösungsbeutel an den extrakorporalen Kreislauf angeschlossen wird.

Die Lösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Verwerfen Sie nicht verwendete Reste.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul. Nr.: 136147

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4.05.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1.10.2019

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig