

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l antikoagulační a konzervační roztok pro krev

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l je dodáván ve vaku s 250 ml roztoku připraveného k použití.

1000 ml roztoku obsahuje:

Dihydrát natrium-citrátu	40,0 g
Na ⁺	408 mmol
Citrát ³⁻	136 mmol

250 ml roztoku (jeden vak) obsahuje:

Dihydrát natrium-citrátu	10,0 g
Na ⁺	102 mmol
Citrát ³⁻	34 mmol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Antikoagulační a konzervační roztok pro krev.

Mimotělní podání. K podání pouze do mimotělního krevního oběhu.

Roztok je čirý, bezbarvý a neobsahuje žádné částice.

Teoretická osmolarita:	544 mosm/l
pH:	6,4–7,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l se používá jako antikoagulans plné krve v rámci automatické dárcovské aferézy a terapeutické aferézy. Terapeutická aferéza zahrnuje kontinuální venovenózní hemodialýzu (CVVHD), kontinuální venovenózní hemodiafiltraci (CVVHDF), pomalou nízkoučinnou (denní) dialýzu (SLEDD) a léčebnou výměnnou plazmaferézu (TPE) prostřednictvím membránové separace plazmy.

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l pro dárcovskou aferézu je indikován pouze u dospělých. Natrium citrát Grifols 136 mmol/l pro terapeutickou aferézu je indikován u dospělých, dospívajících a dětí všech věkových skupin s výjimkou předčasně narozených novorozenců za předpokladu, že použité zařízení je přizpůsobeno tělesné hmotnosti dítěte.

4.2 Dávkování a způsob podání

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l se musí používat a musí se s ním manipulovat pod dohledem kvalifikovaného personálu v souladu s předem stanoveným protokolem jako součást postupu automatizované aferézy. Natrium citrát Grifols 136 mmol/l je určen pouze pro použití v nemocnici.

Dávkování

Dospělí

Obecně platí, že při centrifugální a membránové aferéze má být rychlost infuze přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l do vstupní kanyly aferézního okruhu titrována úměrně průtoku krve mimotělním okruhem, aby se dosáhlo dostatečného potlačení ionizovaného vápníku v krvi v okruhu podle použitého protokolu RCA. Obecně se má usilovat o koncentraci ionizovaného vápníku v mimotělním okruhu v rozmezí 0,25 až 0,35 mmol/l, čehož se obvykle dosahuje dávkováním 3–4 mmol citrátu na litr ošetřené krve. Požadovaný průtok přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l (v ml/min) lze vypočítat vynásobením této zamýšlené dávky citrátu průtokem krve (v ml/min) a vydělením 136 mmol/l (tj. koncentrací přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l).

– Aferéza u dárců

Podávaná dávka přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l bude záviset na celkovém objemu krve dárce a konfigurovaných parametrech procedury. Rychlost infuze citrátu až do 1,1 mg/kg/min podaného dárce byla hlášena jako bezpečná při aferézních procedurách trvajících až 90 minut.

Po iniciační fázi mají být dárce sledováni kvůli časným příznakům citrátové toxicity, včetně brnění prstů a periorální oblasti, třesu, návalů horka, křečí v břiše, bolestí hlavy, nervozity, podrážděnosti, závratí, hrudního diskomfortu, nauzey a zvracení. Zpomalení rychlosti zpracování plné krve, rychlosti vstupní pumpy, rychlosti infuze citrátu nebo rychlosti reinfuze během aferézy má okamžitý účinek a často stačí ke zmírnění mírných příznaků. Bylo prokázáno, že perorální doplňky vápníku jsou účinné při léčbě mírné symptomatické hypokalcemie. Pokud se objeví závažnější příznaky, má být procedura přerušena.

– Terapeutická aferéza

Po skončení iniciační fáze má být prováděno pravidelné monitorování systémové a celkové hladiny vápníku (s výpočtem poměru celkového a ionizovaného vápníku) v krvi ve zpětné kanyle. Systémová koncentrace ionizovaného vápníku u pacienta má být udržována v normálním fyziologickém rozmezí, což běžně vyžaduje suplementaci vápníkem. Po ukončení antikoagulační léčby upravte nebo zastavte suplementaci vápníkem podle pokynů lékaře.

Aplikační objem přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l u dospělých pacientů nesmí překročit 10,4 l/den. Mímotělní průtok krve musí být dostatečný k dosažení cílových hodnot terapie, ale musí být dostatečně nízký, aby nedocházelo ke zbytečné infuzi citrátu a aby se podpořilo odstranění citrátu v aplikovaném filtru. Tím se snižuje riziko přetížení citráty a jejich akumulace (viz bod 4.4). Vyšší průtoky krve v kombinaci s nižším dávkováním přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l mohou zbytečně snížit průchodnost filtru. V ideálním případě je třeba zvážit složení dialyzačních a substitučních roztoků v rámci indikovaného léčebného protokolu, roztoky bez vápníku, s nízkým obsahem sodíku a s nízkým obsahem hydrogenuhličitanů. To se doporučuje s ohledem na dodávku sodíku a pufru podle použitého protokolu, která je spojena s přípravkem Natrium citrát Grifols 136 mmol/l.

Dialyzační roztok bez vápníku je třeba zvážit zejména pro kontinuálně aplikované terapie. Dialyzační roztok obsahující vápník lze zvážit pro SLEDD, pokud není k dispozici vhodný roztok bez vápníku. V tomto případě lze vzhledem k relativně krátkému trvání léčby akceptovat vyšší koncentraci ionizovaného vápníku po filtraci nebo lze alternativně dávkovat přípravek Natrium citrát Grifols 136 mmol/l ve vyšší koncentraci na litr ošetřené krve. Přijímání vyšších koncentrací ionizovaného vápníku po filtraci může být rovněž vhodné u TPE, zejména pokud substituční kapalina obsahuje citráty (viz bod 4.4). Natrium citrát Grifols 136 mmol/l se pak dávkuje v nižší koncentraci na litr ošetřené krve.

Při použití v kombinaci s dialyzačním roztokem bez vápníku pro CVVHD nebo CVVHDF s obsahem sodíku 133 mmol/l a obsahem hydrogenuhličitanů 20 mmol/l se má množství citrátu přidané do krve před vstupem do dialyzačního filtru zaměřit na 3 až 5 mmol/l krve během CVVHD a na 3 až 5,5 mmol/l krve během léčebných režimů CVVHDF. Podobné pokyny pro dávkování mohou platit i pro jiné léčebné protokoly.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou metabolismu citrátu

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l je kontraindikován u dárců s rizikem poruchy metabolismu citrátu. Při terapeutické aferéze lze Natrium citrát Grifols 136 mmol/l aplikovat u pacientů s rizikem poruchy metabolismu citrátů (například selhání jater), v případě jeho použití je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat s opakovanými měřeními ionizovaného vápníku, aby se zabránilo vzniku potenciálně nebezpečné hypokalcemie.

Při léčbě pomocí CVVHD nebo CVVHDF při průtoku krve nepřesahujícím 100–120 ml/min je zatížení citráty obecně udržováno na dostatečně nízké úrovni. Dávkování citrátu může být zahájeno při 4 mmol/l krve, jak je uvedeno v protokolu, a může být nutné jej snížit pouze při jasných známkách hromadění citrátů (viz bod 4.4).

Pokud se při léčbě SLEDD s průtokem krve nepřesahujícím 200 ml/min dosáhne alespoň stejného průtoku krve jako je průtok dialyzátu a délka léčby nepřesahuje 12 hodin, je citrátová zátěž pacienta obecně udržována na dostatečně nízké úrovni. Dávkování citrátu může být zahájeno při 4 mmol/l krve. Při aplikaci dialyzátu obsahujícího vápník může být dávkování citrátu zahájeno až při 6–7 mmol/l krve, jak je uvedeno v protokolu, a může být nutné jej snížit pouze při jasných známkách hromadění citrátů (viz bod 4.4).

U TPE je odstranění citrátu z filtru obecně omezené a relativně nižší kvůli maximálním přijatelným filtračním frakcím. Expozici citrátu lze dále zvýšit použitím čerstvě zmrazené plazmy (FFP) pro výměnu. Průtok krve nepřesahující 100–120 ml/min se doporučuje, když se provádí výměna s FFP. Dávkování citrátu může být zahájeno při 3–4 mmol/l krve podle protokolu a může být sníženo pouze při jasných známkách hromadění citrátu (viz bod 4.4).

Pacienti s renální dysfunkcí

U této populace není nutná žádná úprava dávky.

Starší pacienti

U starší populace nedochází k žádné specifické úpravě dávkování ve srovnání s dospělými.

Pediatriká populace

U pediatriké populace je Natrium citrát Grifols 136 mmol/l určen pouze k terapeutickým aferézám. Bezpečnost a účinnost natrium-citrátu u předčasně narozených novorozenců nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou dostatečné údaje.

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l lze použít u dětí všech věkových skupin (donošení novorozenci až dospívající), kdy zatížení citrátem pacienta zůstává dostatečně nízké. U nejmenších pacientů jsou k dispozici pouze kusé údaje. Použité zařízení musí podporovat pediatrickou aplikaci pro danou tělesnou hmotnost, včetně požadovaných nízkých průtoků krve.

Průtok krve a dávka citrátu u pediatriké populace

Stejně jako u dospělých se rychlost infuze roztoku přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l (na základě jeho koncentrace) indexuje podle rychlosti průtoku krve, aby se dosáhlo cílové koncentrace citrátu v krvi 3 až 4 mmol/l. Průtok pro antikoagulaci s mimotělním oběhem má být titrován tak, aby bylo dosaženo koncentrace ionizovaného vápníku po filtraci v rozmezí 0,25 až 0,35 mmol/l. Systémová

koncentrace ionizovaného vápníku u pacienta má být udržována v normálním fyziologickém rozmezí úpravou suplementace vápníkem.

Průtok krve má být přizpůsoben věku a maximální objem infuze tělesné hmotnosti podle protokolu aferézy.

- Novorozenci až batolata (0 až 23 měsíců): pokud je vyžadován průtok krve 7–8 ml/kg/min (nebo vyšší) na použité zařízení, dávkování citrátu musí být zahájeno přibližně při 3 mmol/l krve.
- Děti (2 až 11 let): průtok krve nesmí překročit 5–6 ml/kg/min; dávkování citrátu může být zahájeno přibližně při 4 mmol/l krve podle protokolu.
- Dospívající (12 až 17 let): průtok krve musí být dostatečný k dosažení cílových hodnot terapie a obecně nesmí překročit průtok krve u dospělých s podobnou tělesnou hmotností. Dávkování citrátu může být zahájeno přibližně při 4 mmol/l krve podle protokolu.

Dávkování citrátu může být sníženo při jasných známkách hromadění citrátu (viz bod 4.4). Při léčbě pomocí CVVHD nebo CVVHDF je preferována koncentrace ionizovaného vápníku po filtraci pod 0,3–0,35 mmol/l, ale tato cílová hodnota závisí na možné dávce citrátu.

Roztok Natrium citrát Grifols 136 mmol/l mají předepisovat a jeho podávání (dávku, rychlost infuze a kumulativní objem) určovat pouze zkušení lékaři.

U novorozenců až batolat je nutné intenzivnější sledování, aby se zabránilo rozvoji přetížení citráty a jejich akumulaci (viz bod 4.4); u dětí a dospívajících je takové sledování doporučeno.

Dále si přečtete informace o dávkování, jak je uvedeno výše, u pacientů s poruchou metabolismu citrátů. Pro omezení citrátové zátěže pacienta je vyžadována mírná rychlost výměny, pokud je indikována výměna s čerstvou mraženou plazmou, spolu s paralelní substitucí vápníku doporučenou pro udržení normální systémové ionizované koncentrace vápníku.

Maximální infuzní objemy pro příkladné tělesné hmotnosti novorozenců až dospívajících jsou uvedeny v tabulce níže. Je třeba poznamenat, že typické denní objemy aplikace zůstávají zřetelně pod těmito limity v důsledku použití mírného průtoku krve, jak je popsáno výše.

Tělesná hmotnost (kg)	Maximální aplikační objem (litr/den)
2,5	1,6
3	1,9
5	2,2
10	3,2
20	4,9
30	6,4
40	8,5
50	10,4

Způsob podání

Mimotělní podání. K podání pouze do mimotělního krevního oběhu.

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l se smí používat pouze jako antikoagulans plné krve v rámci automatizovaných aferézních postupů.

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l se smí používat pouze v souladu s příslušným protokolem pro aferézu. Smí být používán pouze lékařem nebo pod vedením lékaře kompetentního v aplikaci RCA a zdravotnickými pracovníky, kteří jsou dostatečně vyškoleni.

Infuze je povolena pouze integrovanou pumpou v aferézním zařízení, která je určena výrobcem pro infuzi koncentrovaného roztoku citrátu v přívodní kanyle, aby se snížilo riziko náhodného předávkování (viz bod 4.9). Přístroj má také odebrat objem dodaný přípravkem Natrium citrát Grifols 136 mmol/l do odpadního roztoku, aby se zabránilo přetížení tekutinami (viz bod 4.8).

Je třeba dodržovat pokyny pro manipulaci s použitým přístrojem pro mimotělní čištění krve a systémem kanyl dodaným výrobcem.

Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Dárci s rizikem poruchy metabolismu citrátu (např. porucha funkce jater)
- Znamá závažná porucha metabolismu citrátů (například těžká porucha funkce jater a šok s hypoperfuzí svalů; viz bod 4.4 Akumulace citrátu v důsledku poruchy metabolismu).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l není určen k přímé intravenózní infuzi.

Roztok nepodávejte, pokud není čirý a svár vaku je porušený.

Přetížení citrátem

Při dárcovské aferéze může nadbytek citrátu vyvolat lehkou hypokalcemii s mírnými příznaky citrátové toxicity. Léčba spočívá ve zpomalení průtoku krve, rychlosti infuze citrátu nebo rychlosti reinfuze během aferézy. Mohou být zvažena perorální suplementace vápníku. Pokud se objeví závažnější příznaky, je třeba sezení přerušit (viz také bod 4.2). Neočekává se, že by náhrada tekutiny fyziologickým roztokem ovlivnila zatížení citrátem.

Při terapeutické aferéze způsobuje nevhodná infuze příliš velkého množství citrátu (viz také bod 4.9) akutní hypokalcemii a metabolickou alkalózu a může vystavit pacienta neurologickým a kardiálním komplikacím. Léčba spočívá v přerušení infuze citrátu a infuzi vápníku.

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l je hypernatremický a jakmile je metabolizován, je zdrojem hydrogenuhličitanu. Při rozhodování o složení jiných tekutin v rámci protokolu RCA jsou upřednostňovány koncentrace s nízkým obsahem sodíku a nízkým obsahem hydrogenuhličitanu (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). Přesto může dojít k rozvoji iatrogení metabolické alkalózy a hypernatremie, které lze zvládnout snížením průtoku krve nebo, pokud je to v rámci použitého protokolu RCA možné, zvýšením průtoku dialyzátu. Tyto zásahy snižují zatížení pacienta natrium-citrátem. Kromě toho lze u metabolické alkalózy zvážit řízenou infuzi, například 0,9% roztokem chloridu sodného. Podobně lze u hypernatremie zvážit kontrolovanou infuzi, například 5% roztokem glukózy. V obou případech ošetřující lékař zváží dodatečnou objemovou zátěž.

Alternativně může ucpaní filtru (tj. snížení propustnosti filtru) vést k přetížení citráty. Ucpaní filtru může snížit odstraňování vápníku, citrátu, sodíku a dalších látek a vést k hyperkalcemii, metabolické alkalóze, hypernatremii a dalším odchylkám od očekávaného účinku léčby. V takové situaci již pravděpodobně není možné neobvyklé stavy napravit výše uvedenými zásahy. Filtr je pak potřeba vyměnit.

Při neúmyslném předávkování léčivým přípravkem viz bod 4.9.

Hemodynamický stav a rovnováha tekutin

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l obsahuje citrát, který může ovlivnit elektrolytovou a acidobazickou rovnováhu pacienta. Před léčbou a v jejím průběhu je třeba pečlivě sledovat hemodynamický stav pacienta, rovnováhu tekutin, hladinu glukózy, elektrolytů a acidobazickou rovnováhu.

Přesná frekvence závisí na stavu pacienta a na tom, jak rychle může léčba vyvolat změny objemu a složení krve pacienta: například TPE může vyvolat tyto změny rychleji než CVVHD. To musí odrážet léčba a protokol RCA.

Při použití přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l mohou tyto údaje zahrnovat následující frekvence a podrobnosti monitorování:

- Hladiny ionizovaného vápníku, pH a hydrogenuhličitanu, sodíku a laktátu u pacienta musí být stanoveny na začátku léčby nebo alespoň do 1 hodiny od zahájení léčby. Další příkladné frekvence měření jsou 1 hodina pro TPE, 3–4 hodiny pro SLEDD, až 6–8 hodin pro CVVHD a CVVHDF.
- Při použití vyvážených roztoků mohou stačit měření před a po léčbě (TPE, SLEDD) nebo denní měření (CVVHD, CVVHDF) hořčíku a celkového vápníku.
- Intenzivnější monitorování obecně vyžaduje frekvenci, která je 2–4krát vyšší.
- Analyzátor krevních plynů musí být přímo přístupný.
- Jako místo odběru je upřednostňován samostatný arteriální přístup. Často je k dispozici odběrový port v přístupové kanyli, jeho použití však může vést k falešným výsledkům měření v případě recirkulace na hrotu katétru.

Pokud je součástí použitého protokolu RCA monitorování ionizovaného vápníku v okruhu, je vyžadován příslušný port pro odběr vzorků. Protokol RCA může požadovat první měření do 20–30 minut po zahájení léčby, aby potvrdil správné nastavení obvodu, a následná měření po každé úpravě dávky přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l (před odebráním vzorku pro stanovení nové koncentrace ionizovaného vápníku počkejte > 5 minut po úpravě).

Akumulace citrátů v důsledku poruchy metabolismu

U dětí a dospělých se sníženým metabolismem citrátů, jako například u pacientů se sníženou funkcí jater, hypoxií (hypoxemií) nebo poruchou metabolismu kyslíku, může RCA vést k akumulaci citrátů. Znamky jsou ionizovaná hypokalcemie, zvýšená potřeba náhrady vápníku, poměr celkového obsahu vápníku k ionizovanému vápníku vyšší než 2,5 a/nebo metabolická acidóza. Mezi časné známky může patřit snížená clearance laktátu během léčby.

Akumulaci citrátů lze zjistit měřením koncentrace ionizovaného vápníku, celkového vápníku a hydrogenuhličitanu v krvi. Pokud poměr celkového k ionizovanému vápníku stoupne nad 2,5 a/nebo se vyvine či zhorší metabolická acidóza, může být nutné zvýšit průtok dialyzátu, snížit průtok krve, snížit dávkování citrátů nebo přestat používat přípravek Natrium citrát Grifols 136 mmol/l pro antikoagulaci. Doporučuje se intenzivnější sledování.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Metabolismus citrátů (na hydrogenuhličitan) může být u pacientů s poruchou funkce jater narušen, což může vést ke kumulaci citrátů. Pokud je Natrium citrát Grifols 136 mmol/l podáván pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (například skóre dle Childa a Pugh ≤ 12), je důležité časté sledování pH, elektrolytů, poměru celkového a ionizovaného vápníku a systémového ionizovaného vápníku, aby se zabránilo poruše rovnováhy elektrolytů a/nebo poruše acidobazické rovnováhy (viz bod 4.2). Natrium citrát Grifols 136 mmol/l nesmí být používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Nedostatečná citrátová zátěž

Pokud jiné roztoky použité v protokolu RCA nadměrně kompenzují poskytnutí pufru sodíku a hydrogenuhličitanu u přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l, může se vyvinout iatrogenní metabolická acidóza a hyponatremie. Tyto nerovnováhy séra lze zvládnout zvýšením průtoku krve nebo, pokud je to v rámci protokolu RCA možné, snížením průtoku dialyzátu. Tyto zásahy zvyšují zatížení pacienta natrium-citrátem. Kromě toho lze přetrvávající metabolickou acidózu a hyponatremii zvládnout řízenou infuzí roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Dlouhodobá imobilizace pacienta

V rámci RCA mohou být časné známky ionizované hyperkalcemie maskovány snížením rychlosti infuze vápníku. Zejména u dlouhodobě imobilizovaných pacientů může dojít k remodelaci/demineralizaci kostí, což vede k uvolňování vápníku z kostí. To může v konečném důsledku vést ke zlomeninám kostí. U pacientů s RCA delší než 2 týdny nepřetržitě nebo u pacientů, u nichž se postupně snižuje rychlost infuze vápníku, je třeba pečlivě sledovat markery kostní obměny.

Časné srážení krve navzdory RCA

U pacientů, kteří jsou v (suspektním) hyperkoagulačním stavu (například pacienti podstupující aferézu kmenových buněk periferní krve), může dojít k časnému srážení krve navzdory adekvátní RCA. Vhodně zvolený systémový antikoagulans může být požadován jako doplněk k RCA pro další zlepšení průchodnosti filtru.

Opatření pro použití

Intoxikace, které vedou k mitochondriální dysfunkci

Pacienti se známou závažnou mitochondriální dysfunkcí (například intoxikace paracetamolem a metforminem) mohou být přednostně léčeni alternativním antikoagulačním protokolem, aby se snížilo riziko akumulace citrátu. Pokud je zahájena léčba přípravkem Natrium citrát Grifols 136 mmol/l, má být dodrženo dávkování pro zvláštní skupiny pacientů, *Pacienti s poruchou metabolismu citrátu*, v bodě 4.2.

Preexistující hypokalcemie

Kriticky nemocní pacienti mohou mít hypokalcemii. U RCA může během prvních hodin léčby dojít k poklesu systémové ionizované koncentrace vápníku, která se následně upraví. Proto se před zahájením procedury přednostně léčí již existující hypokalcemie, aby se snížilo riziko vzniku jakékoli klinicky relevantní hypokalcemie po zahájení léčby.

Tvorba komplexů a odstranění vápníku a hořčíku

Citrát tvoří cheláty s ionty vápníku a hořčíku, které následnou eliminaci v rámci filtrace nebo při centrifugaci mohou způsobit hypokalcemii (viz body 4.8 a 4.9) a/nebo hypomagnezemií (viz bod 4.8). Suplementace vápníku pro kompenzaci ztrát je často standardním postupem a může být také nezbytná suplementace hořčíku. Potřeba kompenzace musí být součástí protokolu RCA.

Náhrada krevními přípravky (TPE)

Přípravky z krevní plazmy obsahující citrát, například čerstvá zmrazená plazma, jsou pravidelně součástí protokolu o výměně pro TPE u kriticky nemocných pacientů. Kromě toho, že poskytují citrátovou zátěž, mohou být krevní přípravky také hypernatremické. Tím se zvyšuje riziko akumulace citrátu i přetížení citráty (viz výše). Léčebný postup musí být součástí protokolu RCA.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Mezi složkami přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l se neočekávají žádné farmakodynamické lékové interakce. Interakce lze očekávat pouze při neadekvátním nebo nesprávném terapeutickém použití roztoku (viz body 4.4 a 4.9).

Studie interakcí nebo kompatibility s jinými léčivými přípravky nebyly provedeny. Do roztoku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l tedy nesmí být přidána žádná jiná látka ani roztok (viz také bod 6.2).

Léčivé přípravky obsahující vápník (například chlorid vápenatý nebo kalcium-glukonát používané k udržení homeostázy vápníku v aferéze pomocí citrátové antikoagulace) mohou zvýšit riziko hyperkalcemie a mohou mít za následek snížení antikoagulačního účinku.

Interakce jsou možné s přípravky obohacenými o sodík, což může zvýšit riziko hypernatremie (viz bod 4.8).

Infuze hydrogenuhličitanu sodného může zvýšit riziko vysoké koncentrace hydrogenuhličitanu v krvi (metabolická alkalóza – viz bod 4.8).

Krevní přípravky obsahující citrát mohou zvýšit riziko vyšší koncentrace citrátu v krvi (hypokalcemie, metabolická acidóza, viz bod 4.8) a zvýšit riziko vysoké koncentrace hydrogenuhličitanu v krvi (metabolická alkalóza, viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l u těhotných nebo kojících žen.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné. Informace o vylučování natrium-citrátu do mateřského mléka u zvířat jsou nedostatečné.

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l má být podáván těhotným a kojícím ženám pouze v případě, že je to nezbytně nutné.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu sodíku a citrátu na fertilitu u člověka. Neočekávají se žádné účinky na fertilitu, protože sodík a citrát jsou normálními složkami těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, že by natrium-citrát ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hlášené nežádoucí účinky během terapeutické a dárcovské aferézy jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA. Četnost možných nežádoucích účinků je definována pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Terapeutická aferéza

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Není známo	Návaly horka (zrudnutí)
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Alergie
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Velmi časté	Hypokalcemie ($< 1,1$ mmol/l)
	Velmi časté	Metabolická alkalóza ($\text{pH} > 7,45$)
	Časté	Metabolická acidóza ($\text{pH} < 7,35$)
	Časté	Hypernatremie (> 145 mmol/l)
	Časté	Těžká hypokalcemie ($< 0,9$ mmol/l)
	Není známo	Těžká metabolická alkalóza ($\text{pH} > 7,50$)
	Není známo	Hypomagnezemie ($< 0,7$ mmol/l)
	Není známo	Hypofosfatemie ($< 1,2$ mmol/l)
	Neznámé	Hyperlaktátemie (> 2 mmol/l)
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Parestezie
	Časté	Orální hypestezie
	Časté	Anestézie

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Není známo	Bolest hlavy
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypotenze
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Není známo	Svalové křeče

U příjemců, kteří dostávají krevní složky obsahující citráty, je zvýšené riziko akumulace citrátů i přetížení citráty, a tím i zvýšené riziko souvisejících nežádoucích účinků (hypokalcemie, metabolická acidóza, metabolická alkalóza).

Dárcovská aferéza

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	Není známo	Parestezie
	Není známo	Orální hypestezie
	Není známo	Epileptické záchvaty
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Trombóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Není známo	Tetanie
<i>Infekce a infestace</i>	Velmi vzácné	Infekce
<i>Kardiovaskulární poruchy</i>	Vzácné	Arytmie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Není známo	Nauzea
	Není známo	Zvracení

Nežádoucí účinky mohou být způsobeny také přístroji a dalšími roztoky použitými při terapii. Viz příslušná příbalová informace / návod k použití.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Neúmyslné podání příliš velkého objemu přípravku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l může vést k předávkování, které může pacienta ohrozit na životě.

Nevhodná infuze příliš velkého množství citrátu způsobuje akutní hypokalcemii (a metabolickou alkalózu, hypernatremii) a může vystavit pacienta neurologickým a kardiálním komplikacím. Tuto poruchu je třeba korigovat okamžitým zastavením/snížením množství roztoku Natrium citrát Grifols 136 mmol/l a intravenózním podáním vápníku.

Riziko lze minimalizovat pečlivým monitorováním během léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Transfúze krve, pomocné přípravky, ATC kód: V07AC.

Mechanismus účinku

Natrium-citrát působí jako mimotělní antikoagulant. Citrát zabraňuje koagulační kaskádě tvorbou chelátů nebo vazbou na vápník v krvi, čímž inhibuje srážení v okruhu. Citrát tvoří cheláty zejména s ionizovaným vápníkem (iCa^{2+}), požadovaným kofaktorem pro aktivaci koagulační kaskády a agregaci krevních destiček, a tím inhibuje srážení krve. Tento chelatační proces vede ke snížení koncentrace iCa^{2+} , takže celkový vápník není ovlivněn.

V RCA je inhibice koagulační kaskády i aktivace krevních destiček prostřednictvím citrátové chelatace Ca^{2+} omezena na mimotělní oběh. Před reinfúzí krve pacientovi se obnoví hladina Ca^{2+} infúzí Ca^{2+} . Kromě toho vede metabolismus citrátu k uvolňování Ca^{2+} a přispívá k obnovení fyziologické hladiny Ca^{2+} .

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Citrát je normální metabolit v lidském těle a meziprodukt v Krebsově cyklu. Tato fyziologická dráha ve spojení s respiračním řetězcem je u většiny pacientů schopna zpracovat velké množství citrátu. Krebsův cyklus probíhá v mitochondriích a všechny buňky, které obsahují tyto buněčné orgány, mohou metabolizovat citrát. Tkáně bohaté na mitochondrie, jako jsou játra, kosterní svaly a ledviny, mají proto vyšší kapacitu pro tvorbu a eliminaci citrátů.

Absorpce a distribuce

Absorpce a distribuce sodíku a citrátu je určena klinickým stavem pacienta, metabolickým stavem a reziduální funkcí ledvin. Extracelulární citrát může být transportován z krve přes plazmatickou membránu skupinou proteinů, tj. plazmatickými membránovými citrátovými transportéry (PMCT) do buněk a poté metabolizován v různých orgánech a tkáních.

Biotransformace

U člověka je citrát meziproduktem v centrální metabolické dráze nazývané Krebsův cyklus, jak je uvedeno výše. Citrát se rychle metabolizuje hlavně v játrech, ale může být také metabolizován jinými orgány/tkáněmi.

Eliminace

Přebytek cirkulujícího citrátu se obvykle vylučuje ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné předklinické údaje považované za relevantní pro klinickou bezpečnost nad rámec údajů uvedených v jiných bodech souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

Po otevření vaku musí být roztok okamžitě použit.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření vaku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Natrium citrát Grifols 136 mmol/l je dodáván ve 250ml plastových vacích na bázi polypropylenu (v krabicích obsahujících 30 nebo 39 vaků) ve dvou různých variantách:

- Flexibilní polypropylenový vak s trubičkou uzavřenou šroubovacím (*twist-off*) portem
- Flexibilní polypropylenový vak s trubičkou uzavřenou připojovacím (*correct connect*) portem

Na trhu nemusí být všechny formy přípravku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitou část zlikvidujte.

Roztok nepoužívejte, pokud není čirý a pokud prosakuje.

Vak nevyjímejte z přebalu, dokud není připraven k použití. Vnitřní vak zachovává sterilitu přípravku.

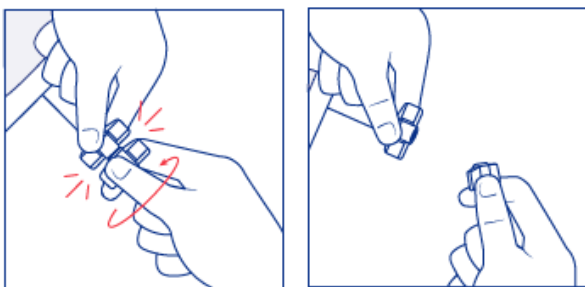
Musí se používat aseptická technika. Roztok musí být použit ihned po otevření, aby se zabránilo mikrobiologické kontaminaci.

Mimotělní podání. K podání pouze do mimotělního krevního oběhu.

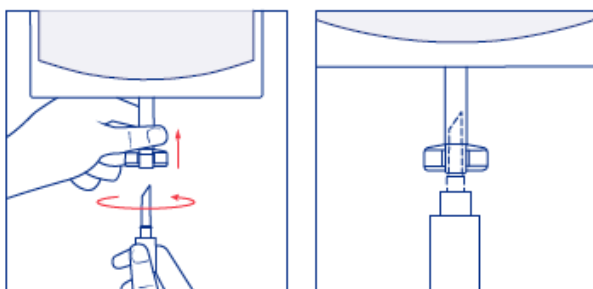
Musí se dodržet následující návod k použití:

Pro vaky s roztokem vybavené šroubovacím (*twist-off*) portem:

- 1) Zkontrolujte obal přípravku.
- 2) Odlepte přebal z rohu a vyjměte vak.
- 3) Po odstranění přebalu zkontrolujte, zda vak nevykazuje známky poškození nebo zda neprosakuje. Nepoužívejte, pokud vak s roztokem prosakuje nebo pokud je přístupový port nebo závěs poškozený/uvolněný.
- 4) Zkontrolujte roztok.
- 5) Ověřte, zda nebylo překročeno datum expirace.
- 6) Nasaďte vak na vyhrazený nástavec pomocí otvoru pro zavěšení.
- 7) Otevřete odlamovací přístupový port vaku.



8) Asepticky připojte vak k antikoagulační lince setu pro aferézu. Hrot setu kanyl aferézy zcela zasuňte do portu až na doraz. Pro snadnější manipulaci zavádějte otáčivým pohybem.

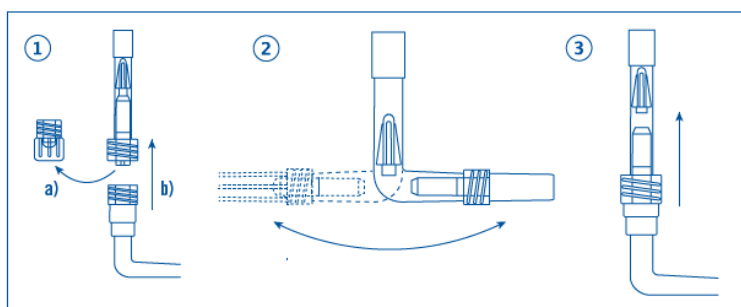


9) Po zasunutí hrotu s ním nepohybujte tam a zpět.

10) Proveďte aferézu v souladu s podrobnými pokyny výrobce zařízení pro aferézu.

Pro vaky s roztokem vybavené *připojovacím (correct connect) portem*:

- 1) Zkontrolujte obal přípravku.
- 2) Odlepte přebal z rohu a vyjměte vak.
- 3) Po odstranění přebalu zkontrolujte, zda vak nevykazuje známky poškození nebo zda neprosakuje. Nepoužívejte, pokud vak s roztokem prosakuje nebo pokud je přístupový port nebo závěs poškozený/uvolněný.
- 4) Zkontrolujte roztok.
- 5) Ověřte, zda nebylo překročeno datum expirace.
- 6) Nasaďte vak na vyhrazený nástavec pomocí otvoru pro zavěšení.
- 7) Odšroubujte krytku portu (a) a připojte ho přímo k použité aferézni soupravě (b) prostřednictvím konektoru (viz obrázek 1).
- 8) Odlomte odlomitelný ventil pohybem o 90° v obou směrech, dokud neuslyšíte „cvaknutí“. Poté ohněte trubičku v obou směrech (viz obrázek 2), aby se oddělená část odlomitelné části zasuňovala do ohebné trubičky a vysunula z konektoru, čímž se zajistí správný průtok (viz obrázek 3).



9) Proveďte aferézu v souladu s podrobnými pokyny výrobce zařízení pro aferézu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratorios Grifols, S.A.
Can Guasch, 2
08150 Parets del Vallès
Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

87/082/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:

13. 5. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2025