

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Civaron 136 mmol/l Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Civaron ist in einem Beutel mit 1500 ml gebrauchsfertiger Lösung erhältlich.

1000 ml Lösung enthalten:

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Natriumcitrat (Ph.Eur.) | 40,0 g |
|-------------------------|--------|

|                      |          |
|----------------------|----------|
| Na <sup>+</sup>      | 408 mmol |
| Citrat <sup>3-</sup> | 136 mmol |

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Extrakorporale Anwendung. Nur zur Infusion in den extrakorporalen Blutkreislauf.

Die Lösung ist klar, farblos und praktisch frei von Partikeln.

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Theoretische Osmolarität: | 544 mOsm/l |
| pH:                       | 7,1 – 7,5  |

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Civaron wird angewendet zur regionalen Citratantikoagulation (RCA) in der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD), der kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration (CVVHDF), der kontinuierlichen (täglichen) Dialyse niedriger Effizienz (SLEDD) und dem therapeutischen Plasmaaustausch (TPE) mittels Membranplasmaseparation.

Civaron ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersgruppen (ausgenommen Frühgeborene) bestimmt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Civaron darf nur von einem Arzt verschrieben werden, der mit RCA in den spezifischen Behandlungsmodalitäten CVVHD, CVVHDF, SLEDD und/oder TPE vertraut ist. Bei Kindern und Jugendlichen ist Civaron von Ärzten zu verschreiben, die mit den oben genannten Behandlungsmodalitäten bei Kindern vertraut sind.

#### Dosierung

## ***Erwachsene***

Die Civaron-Infusion vor dem Filter ist proportional zum Blutfluss im extrakorporalen Kreislauf so zu dosieren, dass eine hinreichende Absenkung des ionisierten Calciums des Blutes im Filter gemäß dem verwendeten RCA-Protokoll erreicht wird. Im Allgemeinen ist eine Konzentration von ionisiertem Calcium nach dem Filter unterhalb 0,3 - 0,35 mmol/l zu erzielen, was normalerweise bei einer Dosierung von 4 - 5 mmol/l Citrat pro Liter behandeltem Blut erreicht wird. Der erforderliche Civaron-Fluss (in ml/min) kann berechnet werden, indem diese beabsichtigte Citrat-Dosis mit dem Blutfluss (in ml/min) multipliziert und durch 136 mmol/l (d. h. die Citrat-Konzentration von Civaron) dividiert wird. Die systemische Konzentration von ionisiertem Calcium beim Patienten muss innerhalb des normalen physiologischen Bereichs gehalten werden, wozu im Allgemeinen eine Kalziumsupplementierung erforderlich ist.

Das Anwendungsvolumen von Civaron bei erwachsenen Patienten darf 10,4 Liter/Tag nicht überschreiten. Der extrakorporale Blutfluss muss zur Erreichung der therapeutischen Ziele ausreichend sein, jedoch gleichzeitig niedrig genug gehalten werden, um eine unnötige Infusion von Citrat zu vermeiden und um die Abscheidung von Citrat im verwendeten Filter zu fördern. Hierdurch kann die Gefahr einer Citratüberladung und -akkumulation gemindert werden (siehe Abschnitt 4.4). Ein höherer Blutfluss bei gleichzeitig niedrigerer Civaron-Dosis kann die Funktionsdauer des Filters unnötig reduzieren. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Dialyse- und Substitutionsflüssigkeiten gemäß dem indizierten Behandlungsprotokoll sind vorzugsweise calciumfreie Lösungen mit niedrigem Natrium- und Bicarbonatgehalt in Betracht zu ziehen. Diese sind unter Berücksichtigung des Civaron-bedingten Natrium- und Puffereintrags gemäß dem verwendeten RCA-Protokoll zu wählen.

Eine calciumfreie Dialyselösung ist insbesondere bei kontinuierlich verabreichten Therapien zu erwägen. Eine calciumhaltige Dialyselösung kommt bei SLEDD in Frage, wenn keine geeignete calciumfreie Lösung verfügbar ist. In solchen Fällen ist angesichts der relativ kurzen Behandlungsdauer eine höhere Konzentration von ionisiertem Calcium nach dem Filter akzeptabel. Alternativ kann Civaron in einer höheren Konzentration pro Liter behandeltem Blut verabreicht werden. Auch bei TPE kann eine höhere Konzentration von ionisiertem Calcium nach dem Filter zweckmäßig sein, insbesondere wenn die Substitutionsflüssigkeit Citrat enthält (siehe Abschnitt 4.4). In diesem Fall ist Civaron auf eine niedrigere Konzentration pro Liter behandeltem Blut zu dosieren.

Bei Anwendung in Kombination mit einer calciumfreien Dialyselösung für CVVHD oder CVVHDF mit einem Natriumgehalt von 133 mmol/l und einem Bicarbonatgehalt von 20 mmol/l ist die Menge an Citrat, die dem Blut vor der Passage des Dialysefilters zugeführt wird, auf 3 bis 5 mmol/l Blut bei CVVHD- und auf 3 bis 5,5 mmol/l bei CVVHDF-Behandlungsmodalität einzustellen. Bei anderen Behandlungsprotokollen sind ggf. ähnliche Vorgaben zur Dosierung zutreffend.

## ***Besondere Patientengruppen***

### ***Patienten mit beeinträchtigtem Citratstoffwechsel***

Civaron kann bei Patienten mit Risiko eines beeinträchtigten Citratstoffwechsels (z.B. Schock mit schwerer Lactatazidose, schwere Leberinsuffizienz) angewendet werden.

Die Behandlung ist mit einer ausreichend niedrigen Citratdosis zu beginnen.

Bei CVVHD- bzw. CVVHDF-Therapie und niedrigem Blutfluss bis höchstens 100 - 120 ml/min bleibt die Citratzufuhr im Allgemeinen niedrig genug. Die Citrat-Dosierung kann mit 4 - 5 mmol/l Blut gemäß Protokoll begonnen werden und muss lediglich bei eindeutigen Zeichen einer Citratakkumulation reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei SLEDD-Therapie mit einem Blutfluss von maximal ca. 150 - 200 ml/min, einem mindestens gleich hohen Dialysatfluss und einer Behandlungsdauer von höchstens 12 Stunden bleibt die

patientenseitige Citratzufuhr im Allgemeinen ausreichend niedrig. Bei Verwendung eines calciumhaltigen Dialysats kann die Citrat-Dosierung bei 6 - 7 mmol/l Blut gemäß Protokoll beginnen und muss lediglich bei eindeutigen Zeichen einer Citratakkumulation reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei TPE ist die Citratentfernung über den Filter aufgrund der maximal zulässigen Filtrationsfraktionen generell beschränkt und vergleichsweise niedriger. Die Citratexposition kann durch Verwendung von gefrorenem Frischplasma (FFP) für den Austausch noch weiter erhöht werden. Bei FFP-Austausch wird ein Blutfluss von höchstens 100 - 120 ml/min empfohlen. Die Citrat-Dosierung kann bei 3 - 4 mmol/l Blut gemäß Protokoll beginnen und muss lediglich bei eindeutigen Zeichen einer Citratakkumulation ggf. reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei allen genannten Therapien wird eine engmaschige Überwachung empfohlen, damit es zu keiner Citratakkumulation kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Geriatrische Population*

Bei älteren Patienten kann das Risiko eines beeinträchtigten Citratstoffwechsels bestehen. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich. Es wird eine engmaschige Überwachung zur Detektion einer Citratakkumulation empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Civaron bei Frühgeborenen wurde nicht untersucht. Die Datenlage ist unzureichend (siehe Abschnitt 4.4).

Civaron kann bei Kindern aller Altersgruppen angewendet werden (reife Neugeborene bis Jugendliche), wenn die Citratbeladung des Patienten niedrig genug bleibt. Zu beachten ist, dass zu den kleinsten Patienten nur wenige Daten vorliegen. Die verwendete Vorrichtung muss die pädiatrische Anwendung bei gegebenem Körpergewicht einschließlich des erforderlichen niedrigen Blutflusses unterstützen.

#### *Richtwerte zu Blutfluss und Citratdosis nach Altersklasse*

- Neugeborene bis Kleinkinder (0 bis 23 Monate): Ist aufgrund der verwendeten Geräte ein Blutfluss von 7 - 8 ml/kg/min (oder mehr) erforderlich, ist die Citrateindosierung bei ca. 3 mmol/l Blut zu beginnen.
- Kinder (2 bis 11 Jahre): Der Blutfluss darf 5 - 6 ml/kg/min nicht überschreiten; die Citrat-Dosierung kann bei ca. 4 mmol/l Blut gemäß Protokoll beginnen.
- Jugendliche (12 bis 17 Jahre): Der Blutfluss ist für die Therapieziele ausreichend zu wählen. Generell ist der Blutfluss bei Erwachsenen mit ähnlichem Körpergewicht nicht zu überschreiten. Die Citrat-Dosierung kann bei ca. 4 mmol/l Blut gemäß Protokoll beginnen.

Die Citrat-Dosierung muss bei eindeutigen Zeichen einer Citratakkumulation ggf. reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei CVVHD- oder CVVHDF-Therapie ist möglichst eine Konzentration von ionisiertem Calcium nach dem Filter von unterhalb 0,3 - 0,35 mmol/l anzustreben, wenngleich dieser Zielwert auch von der realistisch einsetzbaren Citratdosis abhängt.

Bei Neugeborenen bis Kleinkindern ist eine engmaschige Überwachung erforderlich und wird bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, um eine Citratakkumulation zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe hierzu auch die obigen Betrachtungen zur Dosierung bei Patienten mit beeinträchtigtem Citratstoffwechsel. Um die Citratbeladung für den Patienten in Grenzen zu halten, ist bei Indikation für einen Austausch mit gefrorenem Frischplasma eine moderate Austauschrate erforderlich, wobei eine gleichzeitige Calciumsubstitution empfohlen wird, um eine normale systemische Konzentration von ionisiertem Calcium aufrechtzuerhalten.

In der Tabelle unten sind die maximalen Infusionsvolumina für Beispielgewichte von reifen Neugeborenen bis hin zu Jugendlichen angegeben. Zu beachten ist, dass die typischen täglichen Anwendungsmengen aufgrund des genannten moderaten Blutflusses deutlich unter diesen Grenzwerten bleiben.

| Körpergewicht (kg) | Maximale Anwendungsmenge (Liter/Tag) |
|--------------------|--------------------------------------|
| 2,5                | 1,6                                  |
| 3                  | 1,9                                  |
| 5                  | 2,2                                  |
| 10                 | 3,2                                  |
| 20                 | 4,9                                  |
| 30                 | 6,4                                  |
| 40                 | 8,5                                  |
| 50 und mehr        | 10,4                                 |

#### Art der Anwendung

Extrakorporale Anwendung. Nur zur Infusion in den extrakorporalen Blutkreislauf.

Die Infusion darf grundsätzlich nur durch eine in das extrakorporale Reinigungssystem integrierte Pumpe erfolgen, die seitens des Herstellers zur Infusion einer konzentrierten Citratlösung im Vorpumpensegment des Zugangsschlauchsystems (Katheter) vorgesehen ist, um das Risiko einer unbeabsichtigten Überdosierung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.9). Das Gerät muss außerdem das durch Civaron zugeführte Volumen wieder entfernen, um eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

Es sind die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 zu beachten, insbesondere soweit sie sich auf die Überwachung und das Erfordernis zusätzlicher Substituierung beziehen.

Außerdem

- darf Civaron nur nach einem geeigneten Protokoll zur RCA angewendet werden. Es darf nur von oder unter Anleitung eines Arztes angewendet werden, der zur Verabreichung einer RCA befähigt ist, sowie von medizinischem Fachpersonal, das in den benannten Anwendungsgebieten und der Anwendung der entsprechenden Produkte geschult ist.
- müssen die vom Hersteller bereitgestellten Gebrauchsanweisungen des verwendeten extrakorporalen Blutreinigungs- und des Schlauchsystems befolgt werden.
- kann Civaron zur RCA auf der Intensivstation oder unter ähnlichen Bedingungen angewendet werden, wo es unter engmaschiger medizinischer Kontrolle und ständiger Überwachung angewendet werden muss.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Bekannte schwere Beeinträchtigung des Citratstoffwechsels (siehe Abschnitt 4.4 Citratakumulation bei Stoffwechselbeeinträchtigung)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Warnhinweise

*Häufigkeit der Überwachung der Serumwerte des betroffenen Patienten*

Bei den genannten Therapien muss der hämodynamische Status, Flüssigkeitshaushalt, Blutzucker, Elektrolyt- sowie Säure-Base-Haushalt des Patienten vor und nach der Behandlung engmaschig überwacht werden. Die genaue Häufigkeit richtet sich nach dem Zustand des Patienten und wie schnell die Behandlung Veränderungen in Volumen und Zusammensetzung des Patientenblutes hervorrufen kann: So kann z.B. TPE schneller zu derartigen Veränderungen führen als CVVHD. Die Behandlungs- und RCA-Protokolle müssen dies berücksichtigen.

Bei der Anwendung von Civaron kann die Überwachung gemäß den folgenden Häufigkeiten und weiteren Einzelheiten erfolgen:

- Ausgehend vom klinischen Bedarf müssen ionisiertes Calcium, pH und Bicarbonat, Natrium und Lactat des Patienten bei Beginn oder spätestens eine Stunde nach Beginn der Therapie gemessen werden. Weitere Beispiele für Messungshäufigkeiten sind: 1-mal pro Stunde bei TPE, 3- bis 4-mal pro Stunde bei SLEDD und bis 6- bis 8-mal pro Stunde bei CVVHD und CVVHDF.
- Bei Anwendung von abgestimmten Lösungen kann für Magnesium und Gesamtcalcium eine Messung vor und nach der Behandlung (TPE, SLEDD) oder täglich (CVVHD, CVVHDF) ausreichend sein.
- Bei engmaschiger Überwachung ist die Häufigkeit im Allgemeinen 2- bis 4-mal höher.
- Es muss ein Blutgasanalysator unmittelbar verfügbar sein.
- Zur Entnahme von Proben sollte möglichst ein separater arterieller Zugang verwendet werden. Ein Entnahmeport in der Blutzugangsleitung ist oft vorhanden, seine Verwendung kann aber zu falschen Messergebnissen führen, wenn es an der Katheterspitze zu einer Rezirkulation kommt.

Wenn das verwendete RCA-Protokoll eine Überwachung des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf vorsieht, ist ein entsprechender Entnahmeport erforderlich. Das RCA-Protokoll kann eine erste Messung innerhalb von 20 bis 30 Minuten nach Therapiebeginn zur Bestätigung des korrekten Aufbaus des Kreislaufs sowie Anschlussmessungen nach jeder Anpassung der Civaron-Dosis vorsehen (nach Anpassung und vor Probenentnahme > 5 Minuten warten, damit sich die neue Konzentration des ionisierten Calciums einstellen kann).

#### ***Citratakkumulation bei beeinträchtigtem Stoffwechsel***

Bei Kindern und Erwachsenen mit beeinträchtigtem Citratstoffwechsel, z.B. bei Patienten mit verminderter Leberfunktion, Hypoxie (Hypoxämie) oder gestörtem Sauerstoffmetabolismus kann RCA zu einer Citratakkumulation führen. Zu den entsprechenden Anzeichen gehören ein Mangel an ionisiertem Calcium, ein erhöhter Calciumsubstitutionsbedarf, ein Verhältnis von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium von über 2,25 und/oder eine metabolische Azidose. Als frühes Anzeichen kann die Lactatverstoffwechslung während der Therapie vermindert sein. In diesem Fall muss ggf. der Dialysatfluss erhöht, der Blutfluss reduziert, die Citrat-Dosierung gesenkt oder die Antikoagulation mit Civaron eingestellt werden. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen.

#### ***Citratüberladung***

Civaron ist hypernatriämisch und nach Metabolisierung eine Quelle von Bicarbonat. Bei der Entscheidung über die Zusammensetzung anderer Flüssigkeiten im Rahmen des RCA-Protokolls sollte niedrigen Natrium- und Bicarbonatkonzentrationen der Vorzug gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung). Trotzdem kann es zu einer iatrogenen metabolischen Alkalose und Hypernatriämie kommen, die sich durch Reduktion des Blutflusses oder (bei entsprechenden Vorgaben des verwendeten RCA-Protokolls) durch Erhöhung des Dialysatflusses beherrschen lässt. Diese Interventionen führen zu einer Reduktion der Citratbelastung für den Patienten. Darüber hinaus kann bei metabolischer Alkalose die kontrollierte Infusion von beispielsweise 0,9% Natriumchlorid in Erwägung gezogen werden. Ebenso kann bei Hypernatriämie die kontrollierte Infusion von z. B. 5% Glukose in Betracht gezogen werden. In beiden Fällen ist die zusätzliche Volumenbelastung vom behandelnden Arzt zu berücksichtigen.

Alternativ kann auch ein Zusetzen des Filters (d. h. eine Verminderung der Durchlässigkeit des Filters) zu einer Citratüberladung führen. Ein Zusetzen des Filters kann die Entfernung von Calcium, Citrat,

Natrium und anderen Stoffen beeinträchtigen und dadurch zu Hypercalcämie, metabolischer Alkalose, Hyponatriämie und anderen Abweichungen von der erwarteten therapeutischen Wirkung führen. In derartigen Situationen können die abweichenden Werte wahrscheinlich nicht mehr durch die oben genannten Interventionen korrigiert werden. Es muss dann der Filter ausgetauscht werden.

Zur unbeabsichtigten Überdosierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 4.9.

#### ***Unzureichende Citratzufuhr***

Wenn andere im RCA-Protokoll angewendete Lösungen die mit Civaron erfolgende Natrium- und Bicarbonat-Pufferzufuhr überkompensieren, kann es zu einer iatrogenen metabolischen Azidose und Hyponatriämie kommen. Diese Missverhältnisse im Serum können durch Erhöhung des Blutflusses oder (soweit im RCA-Protokoll vorgesehen) durch Reduktion des Dialysatflusses beherrscht werden. Diese Interventionen führen zu einer Erhöhung der Citratbeladung des Patienten. Eine persistierende metabolische Azidose und Hyponatriämie kann darüber hinaus auch durch kontrollierte Infusion einer Natriumhydrogencarbonatlösung beherrscht werden.

#### ***Längere Immobilisierung des Patienten***

Unter RCA kann das Frühzeichen einer ionisierten Hypercalcämie durch eine Reduktion der Calciuminfusion maskiert werden. Vor allem bei Patienten, die längere Zeit in einer immobilisierten Position verbringen, kann es zu einer Umbildung/Demineralisierung der Knochen mit Freisetzung von Calcium aus den Knochen kommen. Dies kann letztlich zu Knochenfrakturen führen. Bei Patienten, die eine RCA kontinuierlich über mehr als zwei Wochen erhalten oder bei denen die Calciuminfusionsrate progressiv abnimmt, sind Knochenumsatzmarker engmaschig zu überwachen.

#### ***Frühzeitige Gerinnung trotz RCA***

Zu einer frühzeitigen Gerinnung kann es trotz ausreichender RCA kommen, wenn sich der Patient in einem (vermuteten) Zustand der Hyperkoagulation befindet (z.B. heparininduzierte Thrombozytopenie Typ-II). In solchen Fällen kann der Einsatz eines geeigneten systemisch wirkenden Gerinnungshemmers geboten sein. Die RCA kann zusätzlich eingesetzt werden, um die Funktionsdauer des Filters weiter zu verbessern.

#### **Vorsichtsmaßnahmen**

##### ***Vergiftungen, die zu einer Störung der Mitochondrienfunktion führen können***

Patienten mit bekannter schwerer Störung der Mitochondrienfunktion (z.B. Paracetamol- oder Metforminvergiftung) sollten vorzugsweise mit einem alternativen Antikoagulationsprotokoll behandelt werden, um das Risiko einer Citratakkumulation zu reduzieren (siehe in diesem Abschnitt oben). Wird eine Behandlung mit Civaron begonnen, ist die Dosierung für spezielle Patientengruppen gemäß Abschnitt 4.2 zu berücksichtigen.

##### ***Vorbestehende Hypocalcämie***

Schwerkranke Patienten können unter einer Hypocalcämie leiden. Unter RCA kann es in den ersten Stunden der Behandlung zu einem Abfall der Konzentration des systemischen ionisierten Calciums kommen, der sich im weiteren Verlauf wieder zurückbildet. Daher sollte eine vorbestehende Hypocalcämie möglichst noch vor Beginn der Behandlung behandelt werden, um das Risiko einer klinisch relevanten Hypocalcämie nach Beginn der Therapie zu reduzieren.

##### ***Komplexierung und Ausscheidung von Calcium und Magnesium***

Citrat cheliert Calcium- und Magnesiumionen, was durch die anschließende Entfernung über den Filter zu einer Hypocalcämie (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) und/oder Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.8) führen kann. Eine Calciuminfusion zum Ausgleich der Verluste ist oft Standardpraxis, und es kann auch eine Magnesiumsupplementierung geboten sein. Der Ausgleichsbedarf muss im RCA-Protokoll berücksichtigt sein.

##### ***Substitution mit Blutprodukten (TPE)***

Citrathaltige Blutplasmaprodukte wie z. B. gefrorenes Frischplasma sind regelmäßig Bestandteil des TPE-Austauschprotokolls bei schwerkranken Patienten. Neben der damit einhergehenden Citratbelastung können Blutprodukte auch hypernatriämisch sein. Somit besteht ein erhöhtes Risiko für eine Citratakkumulation und -überladung (siehe oben). Im RCA-Protokoll sind entsprechende Gegenmaßnahmen vorzusehen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Produktspezifische Wechselwirkungen

Es sind keine pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen den Civaron-Bestandteilen zu erwarten. Wechselwirkungen sind lediglich bei unsachgemäßer oder falscher therapeutischer Anwendung der Lösung zu erwarten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Es wurden keine Wechselwirkungs- oder Kompatibilitätsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Daher darf Civaron nicht mit anderen Substanzen oder Lösungen gemischt werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

Calciumhaltige Lösungen, die im Bereich des Filters (d. h. Dialyseflüssigkeit) oder vor dem Filter zugeführt werden, können die Wirkung von Civaron abschwächen.

Denkbar sind Wechselwirkungen mit natriumangereicherten Produkten, die das Risiko einer Hypernatriämie erhöhen können (siehe Abschnitt 4.8). Entsprechend können hydrogencarbonathaltige Produkte (oder Vorläuferverbindungen, die bei Metabolisierung Hydrogencarbonat freisetzen können, z. B. Acetat) das Risiko einer Erhöhung der Hydrogencarbonatkonzentration im Blut (metabolische Alkalose, siehe Abschnitt 4.8) steigern. Entsprechend können citrathaltige Blutprodukte das Risiko einer erhöhten Citratkonzentration im Blut (Hypocalcämie, metabolische Alkalose, siehe Abschnitt 4.8) und das Risiko einer Erhöhung der Hydrogencarbonatkonzentration im Blut (metabolische Alkalose, siehe Abschnitt 4.8) steigern.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Anwendung von Civaron bei schwangeren oder stillenden Frauen liegen keine Daten vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor.

Civaron darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit RCA aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

##### Fertilität

Zur Wirkung von Natrium und Citrat auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Nicht zutreffend.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen können aus der Civaron-Lösung oder der Dialysebehandlung resultieren.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach der Häufigkeit der Meldungen geordnet, wobei die folgende Konvention gilt:

|             |               |
|-------------|---------------|
| Sehr häufig | ≥1/10         |
| Häufig      | ≥1/100, <1/10 |

|               |                                                                  |
|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Gelegentlich  | $\geq 1/1,000$ , $< 1/100$                                       |
| Selten        | $\geq 1/10,000$ , $< 1/1,000$                                    |
| Sehr selten   | $< 1/10,000$                                                     |
| nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

| Systemorganklasse (SOC)                                           | Häufigkeit           | Nebenwirkungen (bevorzugte Bezeichnung)                                                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                              | <i>nicht bekannt</i> | Hypersensibilität                                                                      |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>                      | <i>Sehr häufig</i>   | Hypocalcämie ( $< 1,1$ mmol/l) (siehe Abschnitt 4.4)                                   |
|                                                                   |                      | Hypernaträmie ( $> 145$ mmol/l) (siehe Abschnitt 4.4)                                  |
|                                                                   |                      | Metabolische Alkalose (pH $> 7,45$ ) (siehe Citratüberladung in Abschnitt 4.4)         |
|                                                                   | <i>Häufig</i>        | Schwere Hypocalcämie ( $< 0,9$ mmol/l) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)                   |
|                                                                   |                      | Hypomagnesiämie ( $< 0,7$ mmol/l) (siehe Citratchelation in Abschnitt 4.4)             |
|                                                                   |                      | Schwere Hypernaträmie ( $> 155$ mmol/l) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)                  |
|                                                                   |                      | Schwere metabolische Alkalose (pH $> 7,55$ ) (siehe Citratüberladung in Abschnitt 4.4) |
|                                                                   |                      | Schwere metabolische Azidose (pH $< 7,2$ ) (siehe Citratakkumulation in Abschnitt 4.4) |
|                                                                   | <i>nicht bekannt</i> | Flüssigkeitsüberladung (siehe Art der Anwendung in Abschnitt 4.2)                      |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                             | <i>nicht bekannt</i> | Kopfschmerz *                                                                          |
|                                                                   |                      | Anfall *                                                                               |
|                                                                   |                      | Koma * <sup>#</sup>                                                                    |
| <i>Herzerkrankungen</i>                                           | <i>nicht bekannt</i> | Arrhythmie *                                                                           |
|                                                                   |                      | Herzstillstand * <sup>#</sup>                                                          |
|                                                                   |                      | Lungenödem (bei schwerer metabolischer Azidose)                                        |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>                                          | <i>nicht bekannt</i> | Hypotonie *                                                                            |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> | <i>nicht bekannt</i> | Bronchospasmus *                                                                       |
|                                                                   |                      | Atemstillstand * <sup>#</sup>                                                          |
|                                                                   |                      | Tachypnoe (Kussmaulatemung bei schwerer metabolischer Azidose)                         |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>                   | <i>nicht bekannt</i> | Erbrechen *                                                                            |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>   | <i>nicht bekannt</i> | Muskelspasmen *                                                                        |

\* bei (schwerem) Elektrolytungleichgewicht (z. B. Hypocalcämie, Hypernatriämie, Hypomagnesiämie) oder metabolischer Alkalose  
# potenziell lebensbedrohend

Nebenwirkungen können auch durch die Geräte und anderen im Rahmen der Therapie verwendeten Lösungen ausgelöst werden. Lesen Sie dazu bitte die zugehörigen Gebrauchsinformationen / Gebrauchsanweisungen der entsprechenden Produkte.

#### 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die unbeabsichtigte Verabreichung einer zu großen Menge von Civaron kann eine Überdosierung nach sich ziehen, welche wiederum zu einer für den Patienten lebensbedrohlichen Situation führen kann.

Die unsachgemäße Infusion einer zu großen Menge von Citrat verursacht eine akute Hypocalcämie (und metabolische Alkalose, Hypernatriämie) und kann neurologische und kardiologische Komplikationen für den Patienten nach sich ziehen. Diese Entgleisung muss durch sofortige Beendigung/Reduktion der Menge an Civaron-Lösung und durch intravenöse Calciumgabe korrigiert werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämodialyse und Hämofiltrate, Hämofiltrate  
ATC-Code: B05ZB

Lösung für RCA bei CVVHD, CVVHDF, SLEDD und TPE.

Die RCA ist ein Verfahren zur regionalen Antikoagulation des Blutes in einem extrakorporalen Kreislauf. Sie dient der Reinigung des Blutes, ohne auf systemische Gerinnungshemmer zurückgreifen zu müssen. Die RCA kann in extrakorporalen Kreisläufen mit niedrigem bis moderatem Blutfluss eingesetzt werden, wobei möglichst eine gewisse Menge des Citrats durch die Blutreinigungsbehandlung entfernt wird. Laut Daten aus der wissenschaftlichen Literatur kann die RCA als First-Line-Antikoagulans in den indizierten Therapien eingesetzt werden und insbesondere für Patienten mit aktiver Blutung oder erhöhtem Blutungsrisiko vorteilhaft sein. Mit RCA lässt sich normalerweise eine stärkere Antikoagulation als mit systemischer Antikoagulation als Ziel setzen, was für die Funktionsdauer des extrakorporalen Kreislaufs und die Effektivität der Behandlung von Vorteil ist.

Abhängig von der jeweils eingesetzten Citrat-antikoagulierten extrakorporalen Blutreinigungstherapie werden unterschiedliche Mengen von Calcium aus dem Blut des Patienten entfernt, weswegen Calcium substituiert werden muss. Außerdem ist es unvermeidlich, dass ein Teil des während der RCA infundierten Citrats mit dem zurückgegebenen Blut in den systemischen Kreislauf des Patienten gelangt. Dies führt zu einer Erhöhung der systemischen Citratkonzentration, die sich im Allgemeinen

je nach der tatsächlichen Citratinfusionsrate sowie dem Citratmetabolismus in der Leber und anderen Geweben auf einem neuen Niveau stabilisiert.

Die im Patientenblut vorliegenden Calcium-Citrat-Chelatkomplexe dissoziieren, sobald mehr Citrat metabolisiert als systemisch infundiert wird. Im Endergebnis verbleibt freies ionisiertes Calcium im Blut des Patienten und verteilt sich anschließend in dessen Körper, wo es für die Knochenumstrukturierung und als Elektrolyt mit wichtigen zellulären Funktionen überall im Körper (z. B. Muskel- und Nervenzellen) von maßgeblicher Bedeutung ist.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Citrat ist ein normaler Metabolit im menschlichen Körper und ein intermediäres Substrat des Krebszyklus. Dieser physiologische Weg ist in Verbindung mit der Atmungskette bei der Mehrheit aller Patienten in der Lage, große Mengen Citrat zu verstoffwechseln. Der Krebszyklus ist in den Mitochondrien verortet; jede Zelle, die diese zellulären Organellen enthält, kann Citrat verstoffwechseln. Mitochondrienreiche Gewebe wie Leber, Skelettmuskeln und Nieren verfügen daher über eine ausgeprägtere Fähigkeit zur Citraterzeugung und -elimination.

### Absorption und Verteilung

Die Absorption und Verteilung von Natrium und Citrat hängt vom klinischen und metabolischen Zustand sowie der Nierenfunktion des Patienten ab.

### Biotransformation

Im Menschen ist Citrat wie oben beschrieben ein Zwischenprodukt des zentralen, als Krebszyklus bezeichneten Stoffwechselwegs. Citrat wird in verschiedenen Organen/Geweben rasch metabolisiert.

### Elimination

Ein wesentlicher Teil des Citrats wird mit dem Effluent entfernt.

Die systemisch infundierte Citratmenge wird in den meisten somatischen Zellen metabolisiert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es liegen keine für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure 25% (zur pH-Wert-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach dem Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für Lagerzeiten und -bedingungen beim Anwender.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist paarweise in zwei identischen Lösungsbeuteln abgepackt, die an einer Reißnaht getrennt werden können.

Der Lösungsbeutel besteht aus einer Polypropylen-Elastomer-Mischung. Jeder Beutel verfügt über einen Verbindungsschlauch aus einer Polypropylen-Elastomer-Mischung und einen Konnektor aus Polycarbonat und ist in einem Mehrschicht-Schutzbeutel auf Polyolefinbasis verpackt.

##### Packungsgrößen

SecuNect-Konnektorsystem:  
8 Beutel mit je 1500 ml

Safe●Lock-Konnektorsystem:  
8 Beutel mit je 1500 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

##### Beseitigung

Die Lösung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung und beschädigte Behältnisse sind entsprechend den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

##### Handhabung

Die Lösungsbeutel verfügen entweder über einen **SecuNect-** oder einen **Safe●Lock-Konnektor**.

Vor Anwendung des Lösungsbeutels sind folgende Punkte zu beachten:

Während der Behandlung des Patienten ist eine aseptische Technik anzuwenden. Die Lösung ist unmittelbar nach dem Öffnen zu verwenden, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

Extrakorporale Anwendung. Nur zur Infusion in den extrakorporalen Blutkreislauf.

Die Lösung ist nicht für den Zusatz von Arzneimitteln vorgesehen.

##### Bei Lösungsbeuteln mit SecuNect-Konnektor (transparent mit grünem Ring):



1. Trennen Sie die beiden Beutel entlang der Reißnaht, ohne die Umverpackung zu beschädigen.
2. Entfernen Sie die Umverpackung erst unmittelbar vor Anwendung der Lösung. Kontrollieren Sie den Lösungsbeutel (Etikett, Verfalldatum, Klarheit der Lösung, Beutel und Umverpackung unbeschädigt).

Kunststoffbehälter können gelegentlich während des Transports vom Hersteller zum Dialysezentrum bzw. zur Klinik oder in der Klinik selbst beschädigt werden. Dadurch kann es zu

einer Kontamination und Bakterien- oder Pilzwachstum in der Lösung kommen. Eine sorgfältige Kontrolle des Beutels und der Lösung vor der Anwendung ist daher unabdingbar. Auf kleinste Beschädigungen des Beutelverschlusses, der Schweißnähte und der Beutelecken ist besonders zu achten. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie farblos und klar ist und wenn Beutel und Konnektor unbeschädigt und intakt sind.

3. Hängen Sie den Beutel an der Öse an der vorgesehenen Aufhängung auf.
4. Entfernen Sie die Schutzkappe vom **SecuNect-Konnektor mit dem grünen Ring** und verbinden Sie den Konnektor nur mit seinem Gegenstück derselben Farbe, um Fehlan Schlüsse zu vermeiden. Sie dürfen die inneren Teile und insbesondere die Spitze des Konnektors nicht berühren. Der innere Teil des Konnektors wird steril geliefert und ist nicht zur weiteren Behandlung mit chemischen Desinfektionsmitteln vorgesehen. Verbinden Sie den Beutelkonnektor manuell mit einer Drehbewegung mit dem Schlauchkonnektor; dabei ist ein gewisser Widerstand zu überwinden, bis ein Klickgeräusch zu hören ist. Die Verbindung ist nun hergestellt.
5. Brechen Sie vor Beginn der Behandlung und bei jedem Beutelwechsel den zerbrechlichen Stift am Beutelkonnektor durch und stellen Sie sicher, dass dieser komplett durchbricht.
6. Verfahren Sie nun wie im verwendeten RCA-Protokoll beschrieben weiter.

#### Bei Lösungsbeuteln mit **Safe•Lock-Konnektor (transparent)**:



1. Trennen Sie die beiden Beutel entlang der Reißnaht, ohne die Umverpackung zu beschädigen.
2. Entfernen Sie die Umverpackung erst unmittelbar vor Anwendung der Lösung. Kontrollieren Sie den Lösungsbeutel (Etikett, Verfalldatum, Klarheit der Lösung, Beutel und Umverpackung unbeschädigt).  
Kunststoffbehälter können gelegentlich während des Transports vom Hersteller zum Dialysezentrum bzw. zur Klinik oder in der Klinik selbst beschädigt werden. Dadurch kann es zu einer Kontamination und Bakterien- oder Pilzwachstum in der Lösung kommen. Eine sorgfältige Kontrolle des Beutels und der Lösung vor der Anwendung ist daher unabdingbar. Auf kleinste Beschädigungen des Beutelverschlusses, der Schweißnähte und der Beutelecken ist besonders zu achten. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie farblos und klar ist und wenn Beutel und Konnektor unbeschädigt und intakt sind.
3. Hängen Sie den Beutel an der Öse an der vorgesehenen Aufhängung auf.
4. Entfernen Sie die Schutzkappe vom **transparenten Safe•Lock-Konnektor** und verbinden Sie den Konnektor nur mit seinem Gegenstück, um Fehlan Schlüsse zu vermeiden. Sie dürfen die inneren Teile und insbesondere die Spitze des Konnektors nicht berühren. Der innere Teil des Konnektors wird steril geliefert und ist nicht zur weiteren Behandlung mit chemischen Desinfektionsmitteln vorgesehen. Verbinden Sie den Beutelkonnektor mit seinem Gegenstück und drehen Sie beide zusammen.
5. Brechen Sie vor Beginn der Behandlung und bei jedem Beutelwechsel den zerbrechlichen Stift am Beutelkonnektor durch und stellen Sie sicher, dass dieser komplett durchbricht.
6. Verfahren Sie nun wie im verwendeten RCA-Protokoll beschrieben weiter.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7000204.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

21.03.2022

**10. STAND DER INFORMATION**

02/2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig