**Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben**

# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natriumcitrat Grifols 136 mmol/l Stabilisatorlösung für Blutkonserven

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Natriumcitrat Grifols 136 mmol/l ist in einem Beutel mit 250 ml gebrauchsfertiger Lösung erhältlich.

1000 ml Lösung enthalten:

| | |
|---|---|
| Natriumcitrat | 40,0 g |
| $Na^+$ | 408 mmol |
| $Citrat^{3-}$ | 136 mmol |

250 ml Lösung (ein Beutel) enthalten:

| | |
|---|---|
| Natriumcitrat | 10,0 g |
| $Na^+$ | 102 mmol |
| $Citrat^{3-}$ | 34 mmol |

Vollständige Auflistung der Hilfsstoffe, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Stabilisatorlösung für Blutkonserven

Extrakorporale Anwendung. Nur zur Infusion in den extrakorporalen Kreislauf.

Die Lösung ist klar und farblos frei von Partikeln.

| | |
|---|---|
| Theoretische Osmolarität: | 544 mOsm/l |
| pH: | 6,4 – 7,5 |

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Natriumcitrat Grifols wird angewendet als Gerinnungshemmer für Vollblut (zur Blutverdünnung) im Rahmen von automatisierten Spender-Apherese- und therapeutischen Aphereseverfahren. Zur therapeutischen Apherese gehören die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD), die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF), die langsame verlängerte (tägliche) Dialyse (SLEDD) und der therapeutische Plasmaaustausch (TPE) über die Trennung von Plasma und Membran.

Natriumcitrat Grifols für Spender-Apherese ist ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. Natriumcitrat Grifols für therapeutische Apherese ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersgruppen (ausgenommen Frühgeborene) bestimmt, sofern das verwendete Gerät an das Gewicht des Kindes angepasst ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Natriumcitrat Grifols muss unter Aufsicht von qualifiziertem Personal gemäß einem vordefinierten Protokoll im Rahmen des automatisierten Apheresеverfahrens angewendet und gehandhabt werden. Natriumcitrat Grifols ist ausschließlich für die Anwendung in Krankenhäusern bestimmt.

Dosierung

***Erwachsene***

Im Allgemeinen ist bei der zentrifugalen und membranbasierten Apherese die verabreichte Natriumcitrat Grifols-Dosis in die Zugangsleitung des Apheresekreislaufs proportional zum Blutfluss im extrakorporalen Kreislauf einzustellen, um eine hinreichende Absenkung von ionisiertem Calcium im Blut des Kreislaufs gemäß RCA-Protokoll zu erreichen. Dabei sollte eine Konzentration von ionisiertem Calcium zwischen 0,25 bis 0,35 mmol/l im extrakorporalen Kreislauf angestrebt werden, was üblicherweise mit einer Dosierung von 3 bis 4 mmol Citrat pro Liter behandeltes Blut erreicht wird. Der erforderliche Natriumcitrat Grifols-Blutfluss (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 Natriumcitrat Grifols) dividiert wird.

– *Apherese bei Spendern*

Die zu verabreichende Dosis von Natriumcitrat Grifols hängt vom Gesamtblutvolumen des Spenders und den im Apheresekreislauf konfigurierten Verfahrensparametern ab. Infusionsraten von bis zu 1,1 mg/kg/min Citrat, die dem Spender verabreicht werden, haben sich bei Apheresеverfahren von bis zu 90 Minuten Dauer als sicher erwiesen.

Nach der Einleitungsphase sollten Spender auf frühe Anzeichen einer Citrat-Toxizität überwacht werden, wie z. B. Kribbeln in den Fingern oder im perioralen Bereich, Schüttelfrost, Hautrötungen, Bauchkrämpfe, Kopfschmerzen, Nervosität, Reizbarkeit, Benommenheit, Brustbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen. Die Verlangsamung der Vollblutverarbeitungsrate, der Zugangspumpenrate, der Citratinfusionsrate oder der Reinfusionsrate während der Apherese-Sitzung hat unmittelbare Auswirkungen und reicht oft aus, um leichte Symptome zu lindern. Eine orale Calciumsubstitution hat sich bei der Behandlung einer leichten symptomatischen Hypocalcämie als wirksam erwiesen. Wenn schwerere Symptome auftreten, sollte das Verfahren beendet werden.

– *Therapeutische Apherese*

Nach der Einleitungsphase sollte eine kontinuierliche Überwachung des Blutrückflusses, des systemischen und des Gesamtcalciumspiegels (mit Berechnung des Verhältnisses von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium) durchgeführt werden. Die systemische Konzentration von ionisiertem Calcium beim Patienten muss innerhalb des normalen physiologischen Bereichs gehalten werden, wozu im Allgemeinen eine Kalziumsupplementierung erforderlich ist. Die Kalziumsupplementierung muss entsprechend der ärztlichen Verordnung angepasst oder beendet werden, wenn die Antikoagulation eingestellt wird.
Das Anwendungsvolumen von Natriumcitrat Grifols bei erwachsenen Patienten darf 10,4 l/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 Natriumcitrat Grifols-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 Natriumcitrat Grifols-bedingten Natrium- und Puffereintrags gemäß dem verwendeten 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 Natriumcitrat Grifols 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 Natriumcitrat Grifols 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*
Natriumcitrat Grifols ist bei Spendern kontraindiziert, bei denen das Risiko eines gestörten Citratstoffwechsels besteht. Zwar kann Natriumcitrat Grifols bei Patienten zur therapeutischen Apherese angewendet werden, bei denen das Risiko eines gestörten Citratstoffwechsels besteht (z. B. bei Leberversagen), doch ist bei der Anwendung bei diesen Patienten eine engmaschige Überwachung mit wiederholten Messungen des ionisierten Calciums erforderlich, um die Entwicklung einer potenziell gefährlichen Hypokalzämie zu vermeiden.

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 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. 200 ml/min, einem mindestens gleich hohen Dialysatfluss und einer Behandlungsdauer von höchstens 12 Stunden bleibt die patientenseitige Citratzufuhr im Allgemeinen ausreichend niedrig. Die Citrat-Dosierung kann bei 4 mmol/l Blut beginnen. Bei der Anwendung einer calciumhaltigen Dialyselösung kann die Citratdosierung mit bis zu 6 - 7 mmol/l Blut gemäß Protokoll begonnen werden 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).

*Patienten mit Nierenfunktionsstörung*
Bei dieser Population ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Geriatrische Population*
Bei älteren Patienten gibt es keine spezifische Dosisänderung im Vergleich zu Erwachsenen.

***Kinder und Jugendliche***
Natriumcitrat Grifols ist bei pädiatrischen Populationen nur für therapeutische Aphereseverfahren vorgesehen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumcitrat bei Frühgeborenen wurden noch nicht untersucht. Die Datenlage ist unzureichend.

Natriumcitrat Grifols 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.

*Blutfluss und Citratdosis bei der pädiatrischen Population*

Wie bei Erwachsenen wird die Infusionsrate der Natriumcitrat Grifols Lösung (auf der Grundlage ihrer Konzentration) an die Blutflussrate angepasst, um eine Citratkonzentration von 3 bis 4 mmol/l im Blut zu erzielen. Der Blutfluss des extrakorporalen Kreislaufes ist zur Erreichung einer Konzentration von ionisiertem Calcium nach dem Filter zwischen 0,25 und 0,35 mmol/L einzustellen. Die systemische Konzentration von ionisiertem Calcium beim Patienten muss durch eine Anpassung der Calciumsupplementierung innerhalb des normalen physiologischen Bereichs gehalten werden.

Der Blutfluss muss an das Alter und das maximal verabreichte Volumen an das Körpergewicht gemäß dem Aphereseprotokoll angepasst werden.

• 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 Citratdosierung 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 Citratdosierung 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.

Die Natriumcitrat Grifols-Lösung darf nur von erfahrenen Ärzten verordnet werden, die auch die Verabreichung (Dosis, Infusionsrate und kumulative Dosis) festlegen.

Bei Kindern im Neugeborenen- bis Kleinkindalter ist eine engmaschige Überwachung erforderlich – bei Kindern und Jugendlichen wird sie empfohlen, um eine Citratüberladung und 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 | 10,4 |

Art der Anwendung

Extrakorporale Anwendung. Nur zur Infusion in den extrakorporalen Kreislauf.

Natriumcitrat Grifols darf ausschließlich als Gerinnungshemmer für Vollblut im Rahmen von automatisierten Apheresеverfahren angewendet werden.

Natriumcitrat Grifols darf nur nach einem geeigneten Protokoll für Apherese 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 entsprechend geschult ist.

Die Infusion darf nur durch eine integrierte Pumpe innerhalb des Apheresegerätes erfolgen, die seitens des Herstellers zur Infundierung einer konzentrierten Citratlösung im Zugangsschlauch vorgesehen ist, um das Risiko einer unbeabsichtigten Überdosierung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.9). Das Gerät muss außerdem das durch Natriumcitrat Grifols zugeführte Volumen wieder entfernen, um eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

Die vom Hersteller bereitgestellten Gebrauchsanweisungen des verwendeten extrakorporalen Blutreinigungs- und des Schlauchsystems müssen befolgt werden.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. aufgeführten Hilfsstoffe.
- Spender, bei denen das Risiko eines gestörten Citratstoffwechsels besteht (z. B. bei eingeschränkter Leberfunktion).

- Bekannte schwere Beeinträchtigung des Citratstoffwechsels (z. B. stark beeinträchtigte Leberfunktion und Schock mit Muskelhypoperfusion; siehe Abschnitt 4.4 Citratakkumulation bei Stoffwechselbeeinträchtigung).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Natriumcitrat Grifols ist nicht zur direkten intravenösen Infusion bestimmt.
Die Lösung darf nur verabreicht werden, wenn sie klar und der Verschluss unbeschädigt ist.

***Citratüberladung***
Bei der Spender-Apherese kann eine zu große Menge an Citrat zu einer leichten Hypocalcämie mit leichten Symptomen einer Citrat-Toxizität führen. Die Behandlung erfolgt durch die Verlangsamung des Blutflusses, der Citratinfusionsrate oder der Reinfusionsrate während der Apherese-Sitzung behandelt werden. Eine orale Calciumsubstitution ist in Betrachtung zu ziehen. Die aktuelle Sitzung sollte abgebrochen werden, wenn schwerere Symptome auftreten (siehe auch Abschnitt 4.2). Es ist nicht zu erwarten, dass eine Flüssigkeitssubstitution mit Kochsalzlösung die Citratbeladung beeinflusst.

Bei der therapeutischen Apherese kann eine inadäquate Infusion zu großer Mengen an Citrat (siehe auch Abschnitt 4.9) eine akute Hypocalcämie und eine metabolische Alkalose verursachen und zu neurologischen und kardialen Komplikationen führen. Die Behandlung erfolgt durch Absetzen der Citratinfusion und Beginnen der Infusion von Calcium.

Natriumcitrat Grifols 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 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 Citratbeladung 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, Hypernatriämie 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.

***Hämodynamischer Status und Flüssigkeitshaushalt***
Natriumcitrat Grifols enthält Citrat, das sich auf den Electrolyte- und Säure-Base-Haushalt des Patienten auswirken kann. Der hämodynamische Status, Flüssigkeitshaushalt, Blutzucker, Elektrolyt- sowie Säure-Base-Haushalt des Patienten muss 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 Natriumcitrat Grifols 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 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 Natriumcitrat Grifols-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 Störung der Sauerstoffverwertung 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 2,5 und/oder eine metabolische Azidose. Als frühes Anzeichen kann die Lactatverstoffwechslung während der Therapie vermindert sein.

Eine Citratakkumulation kann durch Messung der Konzentration von ionisiertem Calcium, Gesamtcalcium und Bicarbonat im Blut nachgewiesen werden. Wenn das Verhältnis von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium über 2,5 steigt und/oder eine metabolische Azidose entsteht oder sich verschlechtert, muss ggf. der Dialysatfluss erhöht, der Blutfluss reduziert, die Citrat-Dosierung gesenkt oder die Antikoagulation von Natriumcitrat Grifols eingestellt werden. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen.

***Anwendung bei Patienten mit verminderter Leberfunktion***
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist der Abbau von Citrat (zu Bicarbonat) eventuell eingeschränkt und es kann zu einer Akkumulation von Citrat kommen. Wenn Natriumcitrat Grifols an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung verabreicht wird (z. B Child-Pugh ≤ 12), ist eine engmaschige Überwachung des pH-Werts, der Elektrolyte, des Verhältnisses von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium und des systemischen ionisierten Calciums wichtig, um ein Elektrolyt- und/oder Säure-Base-Ungleichgewicht zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Natriumcitrat Grifols darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

***Unzureichende Citratzufuhr***
Wenn andere im RCA-Protokoll angewendete Lösungen die mit Natriumcitrat Grifols 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 für den 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. Patienten, die sich einer peripheren Stammzellapherese unterziehen). In solchen Fällen kann zusätzlich zur RCA der Einsatz eines geeigneten systemisch wirkenden Gerinnungshemmers geboten sein, um die Funktionsdauer des Filters weiter zu verbessern.

<u>Vorsichtsmaßnahmen</u>

***Vergiftungen, die zu einer Störung der Mitochondrienfunktion führen können***
Patienten mit bekannter schwerer mitochondrialer Dysfunktion (z. B. Paracetamol- und Metformin-Intoxikationen) können vorzugsweise mit einem alternativen Antikoagulanzienprotokoll behandelt werden, um das Risiko einer Citratakkumulation zu vermindern. Wird eine Behandlung mit Natriumcitrat Grifols begonnen, ist die Dosierung für besondere Patientengruppen, *Patienten mit beeinträchtigtem Citratstoffwechsel*, in 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 im Rahmen des Filter- oder Zentrifugationsverfahrens 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 Citratbeladung 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

Es sind keine pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen den Natriumcitrat Grifols--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 Natriumcitrat Grifols nicht mit anderen Substanzen oder Lösungen gemischt werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

Arzneimittel, die Calcium enthalten (z. B. Calciumchlorid oder Calciumgluconat zur Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase bei der Apherese mit Citratantikoagulation) können das Risiko einer Hypernatriämie erhöhen und zu einer verminderten gerinnungshemmenden Wirkung führen.

Denkbar sind Wechselwirkungen mit natriumangereicherten Produkten, die das Risiko einer Hypernatriämie erhöhen können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Infusion von Natriumbicarbonat kann das Risiko für eine höhere Konzentration von Hydrogencarbonat im Blut erhöhen (metabolische Alkalose, siehe Abschnitt 4.8).

Blutprodukte, die ebenfalls Citrat enthalten, können das Risiko für eine höhere Citratkonzentration im Blut erhöhen (Hypocalcämie, metabolische Azidose, siehe Abschnitt 4.8) sowie das Risiko einer höheren Konzentration von Hydrogencarbonat im Blut (metabolische Alkalose, siehe Abschnitt 4.8).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit
Über die Anwendung von Natriumcitrat Grifols bei schwangeren oder stillenden Frauen liegen keine Daten vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Ebenfalls liegen keine Informationen über die Ausscheidung von Natriumcitrat in Tiermilch vor.

Natriumcitrat Grifols darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn die Notwendigkeit einer Behandlung eindeutig gegeben ist.

Fertilität
Zur Wirkung von Natrium und Citrat auf die Fertilität liegen keine Daten vor. Es sind keine Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten, da Natrium und Citrat normale Bestandteile des Körpers sind.

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

Es ist nicht bekannt, dass Natriumcitrat die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen während der therapeutischen Apherese und der Spender-Apherese sind nachstehend gemäß der MedDRA System Organ Classes (Systemorganklassen) aufgeführt. 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 (≥ 1/1.000, <1/100); Selten (≥ 1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Therapeutische Apherese

| **Systemorganklasse** | **Häufigkeit** | **Nebenwirkungen** |
|---|---|---|
| *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Nicht bekannt | Hautrötung |
| *Erkrankungen des Immunsystems* | Nicht bekannt | Allergische Erkrankungen |
| *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | Sehr häufig | Hypocalcämie (<1,1 mmol/l) |
| | Sehr häufig | Metabolische Alkalose (pH >7,45) |
| | Häufig | Metabolische Azidose (pH <7,35) |
| | Häufig | Hypernatriämie (>145 mmol/l) |
| | Häufig | Schwere Hypocalcämie (<0,9 mmol/l) |
| | Nicht bekannt | Schwere metabolische Alkalose (pH >7,50) |
| | Nicht bekannt | Hypomagnesiämie (<0,7 mmol/l) |
| | Nicht bekannt | Hypophosphatämie (<1,2 mmol/l) |
| | Nicht bekannt | Hyperlactazidämie (>2 mmol/L) |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | Häufig | Parästhesie |
| | Häufig | Orale Hypästhesie |
| | Häufig | Anästhesie |
| | Nicht bekannt | Kopfschmerzen |
| *Gefäßerkrankungen* | Häufig | Hypotonie |
| *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | Nicht bekannt | Muskelspasmen |

Bei Empfängern von citrathaltigen Blutbestandteilen besteht ein erhöhtes Risiko für eine Citratakkumulation und -überladung und damit ein erhöhtes Risiko für damit verbundene unerwünschte Nebenwirkungen (Hypocalcämie, metabolische Azidose, metabolische Alkalose).

Spender-Aphorese

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Nicht bekannt | Hautrötung |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | Nicht bekannt | Parästhesie |
| | Nicht bekannt | Orale Hypästhesie |
| | Nicht bekannt | Anfall |
| *Gefäßerkrankungen* | Häufig | Hypotonie |
| | Sehr selten | Thrombose |
| *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | Nicht bekannt | Tetanie |
| *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | Sehr selten | Infektion |
| *Herz- und Kreislauferkrankungen* | Selten | Arrhythmie |
| *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* | Nicht bekannt | Übelkeit |
| | Nicht bekannt | Erbrechen |

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 anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Die unbeabsichtigte Verabreichung einer zu großen Menge von Natriumcitrat Grifols 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 Natriumcitrat Grifols-Lösung und durch intravenöse Calciumgabe korrigiert werden.
Das Risiko kann durch engmaschige Überwachung während der Behandlung minimiert werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bluttransfusionen, Hilfsstoffe, ATC-Code: V07AC.

Wirkmechanismus

Natriumcitrat wirkt als extrakorporales Antikoagulans. Citrat verhindert die Aktivierung der Gerinnungskaskade durch Bindung oder Chelatierung von Calcium im Blut und verhindert so eine Gerinnung im Blutkreislauf. Indem Citrat insbesondere ioniertes Calcium chelatiert, ($iCa^{2+}$), den wichtigsten Kofaktor vieler Schritte der Gerinnungskaskade und der Blutplättchenaggregationen, verhindert es die Blutgerinnung. Dieser Chelatierungsprozess führt zu einer Abnahme der Konzentration von $iCa^{2+}$, während das Gesamtcalcium davon unberührt bleibt.

Bei der RCA sind die Gerinnungshemmung der Gerinnungskaskade sowie die Blutplättchenaktivierung durch Citratchelatierung von $Ca^{2+}$ auf den extrakorporalen Blutkreislauf beschränkt. Bevor das Blut dem Patienten wieder zugeführt wird, wird der $Ca^{2+}$-Spiegel durch eine Infusion von $Ca^{2+}$ wiederhergestellt. Außerdem führt die Metabolisierung von Citrat zur Freisetzung von $Ca^{2+}$ und trägt zur Wiederherstellung des physiologischen $Ca^{2+}$ -Spiegels bei.

## 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. Extrazelluläres Citrat kann von einer Gruppe von Proteinen, den Plasmamembran-Citrat-Transportern (PMCTs), aus dem Blut durch die Plasmamembran in die Zellen transportiert und dann in verschiedenen Organen und Geweben verstoffwechselt werden.

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

Elimination
Ein Überschuss an zirkulierendem Citrat wird normalerweise über die Nieren ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten vor, die über die in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthaltenen Daten hinaus für die klinische Sicherheit relevant sind.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

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

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Nach Anbruch des Behältnisses muss die Lösung sofort verwendet werden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

Zur Dauer der Haltbarkeit nach dem Öffnen des Behältnisses siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Natriumcitrat Grifols ist in Polypropylen-Beuteln zu 250 ml (in Schachteln mit 30 Beuteln oder 39 Beuteln) in zwei verschiedenen Ausführungen verfügbar:
- Flexibler Polypropylen-Beutel mit einem Verbindungsschlauch, der mit einem Twist-Off-Konnektor verschlossen ist
- Flexibler Polypropylen-Beutel mit einem Verbindungsschlauch, der durch einen Correct Connect-Konnektor verschlossen ist

Es werden möglicherweise nicht alle Ausführungen in den Verkehr gebracht.

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

Die Lösung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Teile der Lösung sind zu verwerfen.

Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie farblos und klar ist und keine Undichtheiten festzustellen sind.

Den Beutel erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Umverpackung entnehmen. Der Innenbeutel gewährleistet die Sterilität des Produkts.

Eine aseptische Technik ist anzuwenden. Die Lösung ist unmittelbar nach dem Öffnen zu verwenden, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

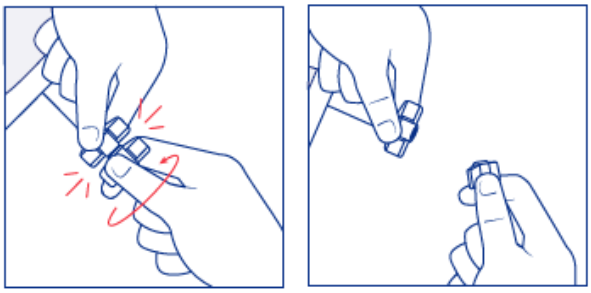
Extrakorporale Anwendung. Nur zur Infusion in den extrakorporalen Kreislauf.

Die folgenden Gebrauchsanweisungen müssen befolgt werden:

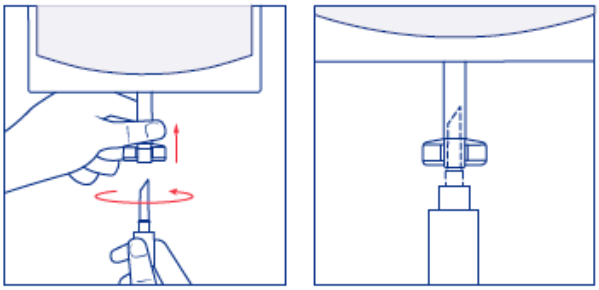
Bei Lösungsbeuteln mit **Twist-off-Port**:

1) Kontrollieren Sie die Verpackung des Produkts.
2) Ziehen Sie die Umverpackung von der Ecke ab und entnehmen Sie den Beutel.

3) Kontrollieren Sie den Beutel nach dem Entfernen der Umverpackung auf Anzeichen von Beschädigungen oder Undichtheiten. Nicht verwenden, wenn der Lösungsbeutel Undichtheiten aufweist oder wenn der Zugangsanschluss oder die Aufhängung beschädigt/locker sind.
4) Kontrollieren Sie die Lösung.
5) Überzeugen Sie sich, dass das Verfallsdatum nicht überschritten wurde.
6) Hängen Sie den Beutel mittels der Öse an der vorgesehenen Aufhängung auf.
7) Öffnen Sie den abbrechbaren Zugangsanschluss des Beutels.



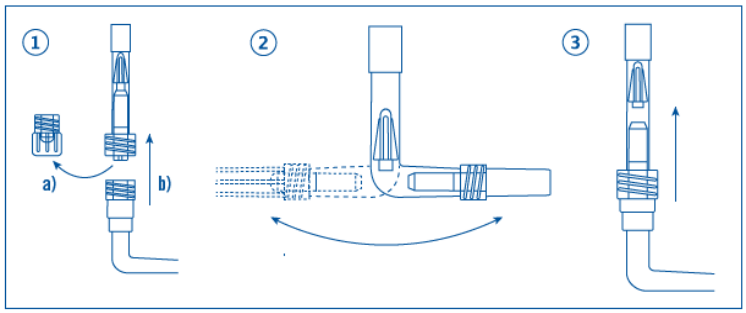
8) Schließen Sie den Beutel aseptisch an die Antikoagulanzleitung des Apheresegerätesets an. Führen Sie den Dorn des Apherese-Schlauchsets vollständig bis zum Anschlag durch den Port. Führen Sie zum Einsetzen des Stifts eine Drehbewegung aus, um die Ergonomie zu verbessern.



9) Bewegen Sie den Stift nach dem Einsetzen nicht mehr hin und her.
10) Führen Sie das Aphereseverfahren gemäß den entsprechenden detaillierten Anweisungen des Herstellers des Apheresegeräts durch.

Bei Lösungsbeuteln mit einem **Port für korrekte Verbindung**:

1) Kontrollieren Sie die Verpackung des Produkts.
2) Ziehen Sie die Umverpackung von der Ecke ab und entnehmen Sie den Beutel.
3) Kontrollieren Sie den Beutel nach dem Entfernen der Umverpackung auf Anzeichen von Beschädigungen oder Undichtheiten. Nicht verwenden, wenn der Lösungsbeutel Undichtheiten aufweist oder wenn der Zugangsanschluss oder die Aufhängung beschädigt/locker sind.
4) Kontrollieren Sie die Lösung.
5) Überzeugen Sie sich, dass das Verfallsdatum nicht überschritten wurde.
6) Hängen Sie den Beutel mittels der Öse an der vorgesehenen Aufhängung auf.
7) Schrauben Sie die Kappe des Ports (a) ab und stellen Sie durch den Konnektor eine direkte Verbindung zum verwendeten Apherese-Kit (b) her (siehe Abbildung 1).
8) Brechen Sie das zerbrechliche Ventil mit einer 90°-Bewegung in beide Richtungen, bis ein „Klickgeräusch“ zu hören ist. Biegen Sie dann den Schlauch in beide Richtungen (siehe Abbildung 2), um den abnehmbaren Teil des zerbrechlichen Teils in den flexiblen Schlauch zu schieben, und ziehen Sie ihn vom Konnektor weg, um einen korrekten Fluss zu gewährleisten (siehe Abbildung 3).




9) Führen Sie das Aphereseverfahren gemäß den entsprechenden detaillierten Anweisungen des Herstellers des Apheresegeräts durch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratorios Grifols, S.A.
C/Can Guasch 2, Poligono Industrial Levante
08150 Parets del Vallès (Barcelona)
Spanien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7017009.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17/06/2025

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig