

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Civastyn 136 mmol/l solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Civastyn est disponible dans une poche contenant 1500 ml de solution prête à l'emploi.

1000 ml de solution contient:

Citrate de sodium	40,0 g
-------------------	--------

Na ⁺	408 mmol
-----------------	----------

Citrate ³⁻	136 mmol
-----------------------	----------

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Utilisation extracorporelle. Pour perfusion dans le circuit extracorporel uniquement.

La solution est limpide, incolore et pratiquement sans particules.

Osmolarité théorique : 544 mOsm/l

pH : 7,1 – 7,5

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Civastyn est utilisé pour l'anticoagulation régionale au citrate (ARC) dans le cadre d'une hémodialyse veino-veineuse continue (*continuous venovenous haemodialysis*, CVVHD), d'une hémodiafiltration veino-veineuse continue (*continuous venovenous haemodiafiltration*, CVVHDF), d'une dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (*sustained low efficiency [daily] dialysis*, SLEDD) et d'un échange plasmatique thérapeutique (EPT) via la séparation de la membrane plasmique.

Civastyn est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge (à l'exception du prématuré).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration de Civastyn doit être réalisée uniquement sur prescription médicale par un médecin expérimenté en matière d'ARC dans le cadre des procédures de CVVHD, CVVHDF, SLEDD et/ou EPT. Concernant la population pédiatrique, Civastyn doit être prescrit et surveillé par des médecins ayant l'expérience des procédures thérapeutiques mentionnées ci-dessus chez l'enfant.

Posologie

Adultes

Le débit de perfusion pré-filtre de Civastyn doit être ajusté proportionnellement au débit sanguin du circuit extracorporel afin d'obtenir une suppression suffisante du calcium ionisé du sang dans le filtre, conformément au protocole d'ARC appliqué. D'une manière générale, l'objectif est d'obtenir une concentration de calcium ionisé post-filtre inférieure à 0,3 - 0,35 mmol/l, ce qui est habituellement obtenu avec l'administration de 4 - 5 mmol de citrate par litre de sang traité. Le débit nécessaire de Civastyn (en ml/min) peut être calculé en multipliant la dose de citrate envisagée avec le débit sanguin (en ml/min) et en le divisant par 136 mmol/l (c'est-à-dire la concentration de citrate de Civastyn). La concentration systémique de calcium ionisé du patient doit être maintenue dans la plage physiologique normale, ce qui nécessite généralement une supplémentation en calcium.

Le volume d'application de Civastyn chez les patients adultes ne doit pas dépasser 10,4 litres/jour. Le débit sanguin extracorporel doit être suffisant pour atteindre les objectifs du traitement mais doit rester suffisamment faible pour éviter toute perfusion de citrate inutile et favoriser la clairance du citrate dans le filtre appliqué. Cela limite le risque de surcharge en citrate et d'accumulation de citrate (voir rubrique 4.4). Des débits sanguins plus élevés associés à l'administration d'une dose plus faible de Civastyn peuvent réduire inutilement la perméabilité du filtre. Idéalement, la composition des liquides de dialyse et de substitution dans le cadre du protocole de traitement indiqué, les solutions sans calcium, à faible teneur en sodium et en bicarbonate doivent être envisagées. Cela est recommandé en raison de l'apport en sodium et de tampon associé à Civastyn dans le cadre du protocole appliqué.

Un dialysat sans calcium doit être envisagé pour les thérapies continues. Un dialysat contenant du calcium peut être envisagé pour la SLEDD lorsqu'une solution appropriée sans calcium n'est pas disponible. Dans ce cas, une concentration plus élevée de calcium ionisé post-filtre peut être acceptée compte tenu de la durée relativement courte du traitement ou bien Civastyn peut être administré à une concentration plus élevée par litre de sang traité. L'acceptation de concentrations plus élevées de calcium ionisé post-filtre peut également être appropriée dans l'EPT, en particulier lorsque le liquide de substitution contient du citrate (voir rubrique 4.4). Civastyn doit alors être administré à une concentration plus faible par litre de sang traité.

En cas d'utilisation en association avec un dialysat sans calcium pour la CVVHD ou la CVVHDF avec une teneur en sodium de 133 mmol/l et une teneur en bicarbonate de 20 mmol/l, la quantité de citrate cible ajoutée au sang avant d'entrer dans le filtre de dialyse doit être comprise entre 3 et 5 mmol/l de sang pour la procédure de CVVHD et entre 3 et 5,5 mmol/l de sang pour la procédure de CVVHDF. Des recommandations posologiques similaires peuvent s'appliquer à d'autres protocoles de traitement.

Populations particulières

Patients présentant des troubles du métabolisme du citrate

Civastyn peut être administré chez les patients présentant un risque de troubles du métabolisme du citrate (par exemple, choc avec acidose lactique sévère, insuffisance hépatique sévère).

Le traitement doit être instauré à une dose de citrate suffisamment faible.

Lors d'un traitement par CVVHD ou CVVHDF à un débit sanguin ne dépassant pas 100 à 120 ml/min, la charge de citrate est généralement maintenue suffisamment basse. L'administration du citrate peut être instaurée à une dose de 4 - 5 mmol/l de sang, selon le protocole, et ne doit être réduite qu'en cas de signes manifestes d'accumulation de citrate (voir rubrique 4.4).

Lors d'un traitement par SLEDD à un débit sanguin ne dépassant pas environ 150 - 200 ml/min, un débit de dialysat au moins égal et une durée de traitement ne dépassant pas 12 heures, la charge de citrate du patient est généralement maintenue suffisamment basse. Lorsqu'un dialysat contenant du calcium est appliqué, l'administration du citrate peut être instaurée à une dose allant jusqu'à 6 - 7 mmol/l de

sang, selon le protocole, et ne doit être réduite qu'en cas de signes manifestes d'accumulation de citrate (voir rubrique 4.4).

Dans l'EPT, la clairance du citrate à travers le filtre est généralement limitée et comparativement plus faible en raison des fractions de filtration maximales acceptables. L'exposition au citrate peut être encore accrue par l'utilisation de plasma frais congelé (PFC) pour l'échange. Un débit sanguin ne dépassant pas 100 - 120 ml/min est recommandé lors d'un échange avec du PFC. L'administration du citrate peut être instaurée à une dose de 3 - 4 mmol/l de sang, selon le protocole, et ne doit être réduite qu'en cas de signes manifestes d'accumulation de citrate (voir rubrique 4.4).

Dans tous ces traitements, une surveillance renforcée est recommandée afin de prévenir le développement de l'accumulation de citrate (voir rubrique 4.4).

Population gériatrique

Les patients âgés peuvent présenter un risque de troubles du métabolisme du citrate. Il n'est pas nécessaire de réduire la dose. Une surveillance fréquente est recommandée afin de détecter une accumulation de citrate (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Civastyn chez le prématuré n'ont pas encore été établies. Les données disponibles sont insuffisantes (voir rubrique 4.4).

Civastyn peut être utilisé chez des enfants de toutes les tranches d'âge (des nourrissons à terme aux adolescents), lorsque la charge de citrate du patient reste suffisamment basse. Il convient de noter que pour les patients les plus petits, les données disponibles sont peu nombreuses. L'équipement utilisé doit permettre une utilisation dans la population pédiatrique en fonction du poids, y compris avec les débits sanguins faibles nécessaires.

Recommandations sur le débit sanguin et la dose de citrate par tranche d'âge

- Nouveau-nés jusqu'aux jeunes enfants (0 à 23 mois) : si un débit sanguin de 7-8 ml/kg/min (ou plus) est nécessaire en fonction de l'équipement utilisé, l'administration du citrate peut être instaurée à la dose d'environ 3 mmol/l de sang.
- Enfants (2 à 11 ans) : le débit sanguin ne doit pas dépasser 5-6 ml/kg/min ; l'administration du citrate peut être instaurée à la dose d'environ 4 mmol/l de sang, selon le protocole.
- Adolescents (12 à 17 ans) : le débit sanguin doit être suffisant pour atteindre les objectifs thérapeutiques et ne doit généralement pas dépasser les débits sanguins utilisés chez les adultes de poids similaire. L'administration du citrate peut être instaurée à la dose d'environ 4 mmol/l de sang, selon le protocole.

Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de citrate en cas de signes manifestes d'accumulation de citrate (voir rubrique 4.4). Lors d'un traitement par CVVHD ou CVVHDF, il est préférable de cibler une concentration de calcium ionisé post-filtre inférieure à 0,3-0,35 mmol/l, mais cette concentration cible dépend de la dose de citrate qu'il est possible d'administrer.

Une surveillance renforcée afin de prévenir le développement d'une surcharge en citrate et d'une accumulation de citrate (voir rubrique 4.4) est requise chez les nouveau-nés jusqu'aux jeunes enfants et recommandée chez les enfants et les adolescents.

En outre, veuillez vous référer aux recommandations posologiques indiquées ci-dessus pour les patients présentant des troubles du métabolisme du citrate. Afin de limiter la charge de citrate du patient, un taux d'échange modeste est nécessaire lorsque l'échange avec du plasma frais congelé est indiqué et une substitution calcique en parallèle est recommandée pour maintenir une concentration systémique normale de calcium ionisé.

Des exemples de volume de perfusion maximal chez les nouveau-nés à terme jusqu'aux adolescents sont indiqués dans le tableau ci-dessous en fonction du poids. Il convient de noter que les volumes d'application quotidiens habituels restent nettement inférieurs à ces limites en raison de l'utilisation de débits sanguins modérés comme décrit ci-dessus.

Poids corporel (kg)	Volume d'application maximal (litres/jour)
2,5	1,6
3	1,9
5	2,2
10	3,2
20	4,9
30	6,4
40	8,5
50 et plus	10,4

Mode d'administration

Utilisation extracorporelle. Pour perfusion dans le circuit sanguin extracorporel uniquement.

La perfusion doit uniquement être réalisée à l'aide d'une pompe intégrée dans le dispositif d'épuration sanguine extracorporelle, qui a été conçue par son fabricant pour permettre de perfuser une solution de citrate concentrée dans le segment avant pompe du système de tubulure d'accès (« ligne d'accès sanguin ») afin de limiter le risque de surdosage accidentel (voir rubrique 4.9). Le dispositif doit également éliminer le volume apporté par Civastyn dans l'effluent afin de prévenir une surcharge liquidienne (voir rubrique 4.8).

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi mentionnées dans la rubrique 4.4 doivent être prises en considération, notamment celles concernant la surveillance et la nécessité de substitutions supplémentaires.

En outre :

- Civastyn doit uniquement être utilisé conformément à un protocole approprié d'ARC. Il doit uniquement être utilisé par un médecin compétent dans l'application de l'ARC, ou sous sa responsabilité, et par des professionnels de santé suffisamment expérimentés dans les thérapies indiquées et dans l'application des produits concernés.
- Les instructions de manipulation du dispositif d'épuration sanguine extracorporelle et du système de tubulure fournies par le fabricant doivent être respectées.
- Civastyn peut être utilisé pour l'ARC dans une unité de soins intensifs ou dans des conditions similaires sous surveillance médicale étroite et continue.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles sévères connus du métabolisme du citrate (voir rubrique 4.4 Accumulation de citrate en raison d'une déficience métabolique).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Fréquences de surveillance des valeurs sériques impactées du patient

Les thérapies indiquées nécessitent une surveillance étroite de l'état hémodynamique, de l'équilibre hydrique, du taux de glucose, de l'équilibre électrolytique et de l'équilibre acido-basique du patient avant et pendant le traitement. La fréquence exacte dépend de l'état du patient et de la rapidité à laquelle le traitement peut provoquer des changements dans le volume et la composition du sang du patient : par exemple, l'EPT peut provoquer ces changements plus rapidement que la CVVHD. Le protocole de traitement et d'ARC doit en tenir compte.

Lors de l'utilisation de Civastyn, les fréquences et conditions de surveillance suivantes peuvent s'appliquer :

- Le calcium ionisé, le pH et le bicarbonate, le sodium et le lactate du patient, selon les besoins cliniques, doivent être mesurés avant le début du traitement ou au moins 1 heure après le début du traitement. Autres exemples de fréquences de mesure : toutes les heures pour l'EPT, toutes les 3 à 4 heures pour la SLEDD, jusqu'à toutes les 6 à 8 heures pour la CVVHD et la CVVHDF.
- Lorsque des solutions équilibrées sont utilisées, une mesure avant et après le traitement (EPT, SLEDD) ou une mesure quotidienne (CVVHD, CVVHDF) du magnésium et du calcium total peut suffire.
- Une surveillance renforcée nécessite généralement une fréquence 2 à 4 fois plus élevée.
- Un analyseur des gaz du sang doit être directement accessible.
- Un accès artériel séparé est préférable comme lieu d'échantillonnage. Un port d'échantillonnage dans la ligne d'accès est souvent disponible. Cependant, son utilisation peut entraîner des résultats de mesure erronés en cas d'une recirculation à l'extrémité du cathéter.

Si la surveillance du calcium ionisé du circuit fait partie du protocole d'ARC appliqué, un port d'échantillonnage correspondant est nécessaire. Le protocole d'ARC peut demander une première mesure dans les 20 à 30 minutes suivant le début du traitement pour confirmer la bonne configuration du circuit et des mesures ultérieures après chaque ajustement de la dose de Civastyn (attendre > 5 minutes après l'ajustement avant de prélever l'échantillon pour établir la nouvelle concentration de calcium ionisé).

Accumulation de citrate en raison d'une déficience métabolique

Chez les enfants et les adultes dont le métabolisme du citrate est réduit, par exemple chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, une hypoxie (hypoxémie) ou une perturbation du métabolisme de l'oxygène, l'ARC peut entraîner une accumulation de citrate. Les signes sont une hypocalcémie ionisée, un besoin accru de substitution calcique, un rapport calcium total sur calcium ionisé supérieur à 2,25 et/ou une acidose métabolique. Les premiers signes peuvent inclure une diminution de la clairance du lactate pendant le traitement. Il peut alors être nécessaire d'augmenter le débit du dialysat, de réduire le débit sanguin, de diminuer la dose de citrate ou d'arrêter l'utilisation de Civastyn pour l'anticoagulation. Une surveillance renforcée est recommandée.

Surcharge en citrate

Civastyn est hypernatrémique et, une fois métabolisé, il constitue une source de bicarbonate. Lorsque la composition des autres liquides dans le cadre du protocole d'ARC est déterminée, il est préférable d'utiliser des concentrations faibles de sodium et de bicarbonate (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). Une alcalose métabolique et une hypernatrémie iatrogènes peuvent néanmoins se développer et peuvent être gérées en réduisant le débit sanguin ou, lorsque le protocole d'ARC appliqué le prévoit, en augmentant le débit du dialysat. Ces interventions réduisent la charge de citrate de sodium du patient. En outre, pour l'alcalose métabolique, la perfusion contrôlée, par exemple de 0,9 % de chlorure de sodium, peut être envisagée. De la même façon, pour l'hyponatrémie, la perfusion contrôlée, par exemple, d'une solution de glucose à 5 %, peut être envisagée. Dans les deux cas, un volume de charge additionnel pourra être envisagé par le médecin traitant.

Par ailleurs, le colmatage du filtre (c'est-à-dire une perméabilité réduite du filtre) peut entraîner une surcharge en citrate. Le colmatage du filtre peut réduire l'élimination du calcium, du citrate, du sodium et d'autres substances et entraîner une hypercalcémie, une alcalose métabolique, une hypernatrémie et d'autres écarts par rapport à l'effet thérapeutique attendu. Dans une telle situation, il n'est probablement

plus possible de corriger les anomalies par les interventions mentionnées ci-dessus. Le filtre doit alors être remplacé.

En cas de surdosage accidentel du médicament, voir rubrique 4.9.

Charge de citrate insuffisante

Si les autres solutions utilisées dans le protocole d'ARC surcompensent l'apport en tampon de sodium et de bicarbonate de Civastyn, une acidose métabolique et une hyponatrémie iatrogènes peuvent se développer. Ces déséquilibres sériques peuvent être gérés en augmentant le débit sanguin ou, lorsque le protocole d'ARC le prévoit, en diminuant le débit du dialysat. Ces interventions augmentent la charge de citrate de sodium du patient. En outre, l'acidose métabolique et l'hyponatrémie persistantes peuvent être gérées par la perfusion contrôlée d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium.

Immobilisation prolongée du patient

Sous ARC, le signe précoce d'une hypercalcémie ionisée peut être masqué par une diminution du débit de perfusion de calcium. En particulier, les patients en position d'immobilisation prolongée peuvent subir un remodelage/une déminéralisation osseuse, entraînant la libération de calcium par les os. Cela peut finalement conduire à des fractures osseuses. Chez les patients sous ARC pendant plus de 2 semaines en continu ou chez qui le débit de perfusion de calcium diminue progressivement, les marqueurs du renouvellement osseux doivent être étroitement surveillés.

Coagulation précoce malgré l'ARC

Une coagulation précoce peut se produire malgré une ARC adéquate chez les patients qui sont dans un état (suspecté) d'hypercoagulation (par exemple, thrombopénie induite par l'héparine de type II). Un anticoagulant systémique choisi de manière appropriée peut alors être nécessaire. L'ARC peut être utilisée en complément pour améliorer encore la perméabilité du filtre.

Précautions d'emploi

Intoxications entraînant un dysfonctionnement mitochondrial

Les patients présentant un dysfonctionnement mitochondrial sévère connu (par exemple, intoxications au paracétamol et à la metformine) peuvent être traités de préférence avec un protocole anticoagulant alternatif afin d'atténuer le risque d'accumulation de citrate (voir dans cette rubrique 4.4, ci-dessus). Si un traitement par Civastyn est instauré, la posologie pour les populations particulières mentionnées à la rubrique 4.2 doit être respectée.

Hypocalcémie préexistante

Les patients de réanimation peuvent présenter une hypocalcémie. Avec l'ARC, une baisse de la concentration systémique de calcium ionisé peut être observée pendant les premières heures du traitement, qui se rétablit ensuite. Par conséquent, il est préférable de traiter une hypocalcémie préexistante avant de commencer la procédure afin de réduire le risque de survenue d'une hypocalcémie cliniquement pertinente après le début du traitement.

Complexation et élimination du calcium et du magnésium

Le citrate chélate les ions calcium et magnésium qui, par élimination ultérieure dans le filtre, pourraient provoquer une hypocalcémie (voir rubriques 4.8 et 4.9) et/ou une hypomagnésémie (voir rubrique 4.8). La perfusion de calcium pour compenser les pertes est souvent une pratique courante et une supplémentation en magnésium pourrait également être nécessaire. La nécessité d'une compensation doit faire partie du protocole d'ARC.

Substitution de produits sanguins (EPT)

Les produits de plasma sanguin contenant du citrate, par exemple le plasma frais congelé, font régulièrement partie du protocole d'échange pour l'EPT chez les patients de réanimation. En plus de fournir une charge de citrate, les produits sanguins peuvent également être hypernatrémiqes. Par

conséquent, le risque d'accumulation de citrate et de surcharge en citrate est accru (voir ci-dessus). La conduite à tenir doit faire partie du protocole d'ARC.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions spécifiques au produit

Aucune interaction médicamenteuse pharmacodynamique n'est attendue avec les composants de Civastyn. Des interactions ne peuvent être attendues qu'en cas d'utilisation thérapeutique inadéquate ou incorrecte de la solution (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Aucune étude d'interaction ou de compatibilité avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Aucune autre substance ni aucune autre solution ne doit donc être ajoutée à Civastyn (voir également rubrique 6.2).

Les solutions, contenant du calcium, administrées au niveau du filtre (c'est à dire liquide de dialyse) ou en amont du filtre peuvent réduire l'effet de Civastyn.

Des interactions sont possibles avec les produits enrichis en sodium, qui peuvent majorer le risque d'hypermnatrémie (voir rubrique 4.8). De la même manière, les produits contenant de l'hydrogénocarbonate (ou des précurseurs métabolisés produisant de l'hydrogénocarbonate comme l'acétate) peuvent majorer le risque de concentration élevée en hydrogénocarbonate dans le sang (alcalose métabolique, voir rubrique 4.8). De même, les produits sanguins contenant du citrate peuvent augmenter le risque d'une concentration plus élevée de citrate dans le sang (hypocalcémie, acidose métabolique, voir rubrique 4.8) et augmenter le risque d'une concentration élevée d'hydrogénocarbonate dans le sang (alcalose métabolique, voir rubrique 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Civastyn chez la femme enceinte ou allaitante. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. Civastyn ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par ARC.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du sodium et du citrate sur la fertilité chez l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables peuvent résulter de l'utilisation de la solution de Civastyn ou du traitement de dialyse.

Les fréquences des événements indésirables sont classées selon la convention suivante :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effets indésirables (terme préféré)
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>	Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Très fréquent</i>	Hypocalcémie ($< 1,1$ mmol/l) (voir rubrique 4.4)
		Hypernatrémie (> 145 mmol/l) (voir rubrique 4.4)
		Alcalose métabolique ($\text{pH} > 7,45$) (voir Surcharge en citrate, rubrique 4.4)
	<i>Fréquent</i>	Hypocalcémie sévère ($< 0,9$ mmol/l) (voir rubriques 4.4 et 4.9)
		Hypomagnésémie ($< 0,7$ mmol/l) (voir Chélation du citrate, rubrique 4.4)
		Hypernatrémie sévère (> 155 mmol/l) (voir rubriques 4.4 et 4.9)
		Alcalose métabolique sévère ($\text{pH} > 7,55$) (voir Surcharge en citrate, rubrique 4.4)
		Acidose métabolique sévère ($\text{pH} < 7,2$) (voir Accumulation de citrate, rubrique 4.4)
	<i>Fréquence indéterminée</i>	Surcharge liquidienne (voir Mode d'administration, rubrique 4.2)
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>	Céphalées*
		Convulsion*
		Coma*#
<i>Affections cardiaques</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>	Arythmie*
		Arrêt cardiaque*#
		Œdème pulmonaire (en raison d'une acidose métabolique sévère)
<i>Affections vasculaires</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>	Hypotension*
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>	Bronchospasme*
		Arrêt respiratoire*#
		Tachypnée (respiration de Kussmaul en raison d'une acidose métabolique sévère)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>	Vomissements*

<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>	Spasmes musculaires*
--	-------------------------------	----------------------

* En raison d'un déséquilibre électrolytique (par exemple, hypocalcémie, hypernatrémie, hypomagnésémie) ou d'une alcalose métabolique (sévère)

pouvant engager potentiellement le pronostic vital

Les événements indésirables peuvent également résulter de l'équipement et des autres solutions utilisées dans le traitement. Voir la notice/le mode d'emploi des produits concernés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration accidentelle de volumes trop importants de Civastyn peut conduire à un surdosage, pouvant engager en jeu le pronostic vital du patient.

La perfusion inappropriée de quantités trop importantes de citrate provoque une hypocalcémie aiguë (et une alcalose métabolique, une hypernatrémie) et peut exposer le patient à des complications neurologiques et cardiaques. Ce déséquilibre doit être corrigé en arrêtant immédiatement ou en réduisant la quantité de solution de Civastyn et en administrant du calcium par voie intraveineuse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Solutions pour hémodialyse et hémofiltration, Solutions pour hémofiltration, code ATC : B05ZB.

Solution pour l'ARC dans le cadre d'une CVVHD, d'une CVVHDF, d'une SLEDD et d'un EPT.

L'ARC est une méthode permettant l'anticoagulation régionale du sang dans un circuit extracorporel destiné à l'épuration sanguine, sans avoir à utiliser un anticoagulant systémique. L'ARC peut être utilisée dans des circuits extracorporels qui fonctionnent avec des débits sanguins faibles à modérés et où, de préférence, une certaine fraction du citrate est éliminée par le traitement d'épuration sanguine. Les données de la littérature scientifique indiquent que l'ARC peut être utilisée comme anticoagulation de première intention dans les thérapies indiquées et qu'elle peut être particulièrement bénéfique pour les patients présentant un saignement actif ou un risque accru de saignement. Un degré d'anticoagulation plus élevé peut généralement être ciblé par rapport à l'anticoagulation systémique, ce qui profite à la perméabilité des circuits et à l'efficacité du traitement.

Selon la thérapie individuelle d'épuration sanguine extracorporelle sous anticoagulation au citrate, le calcium est retiré du sang du patient en quantité variable, ce qui rend nécessaire la substitution du calcium. De plus, une partie du citrate perfusé dans le cadre de l'ARC pénètre inévitablement dans la circulation systémique du patient avec le sang re-transfusé. Cette situation induit une augmentation de la citratémie systémique, qui se stabilise généralement à un nouveau taux en fonction du débit réel de perfusion de citrate et du métabolisme du citrate dans le foie et d'autres tissus.

Les complexes calcium-citrate qui sont présents dans le sang du patient se dissocient lorsque la quantité de citrate métabolisée est plus importante que la quantité de citrate perfusée au niveau systémique. De ce fait, le calcium ionisé libre reste dans le sang puis est redistribué dans l'organisme du patient où il joue un rôle essentiel à la fois comme agent de remodelage osseux et comme électrolyte présentant des fonctions cellulaires indispensables (par exemple, dans les cellules musculaires et les neurones).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le citrate est un métabolite normal du corps humain et il constitue un substrat intermédiaire dans le cycle de Krebs. Cette voie physiologique conjuguée à la chaîne respiratoire est, chez la majorité des patients, capable de traiter des quantités importantes de citrate. Le cycle de Krebs se déroule dans les mitochondries, et toutes les cellules qui contiennent ces organites cellulaires peuvent métaboliser le citrate. Les tissus riches en mitochondries, comme le foie, les muscles squelettiques et les reins, ont donc une plus grande capacité de génération et d'élimination du citrate.

Absorption et distribution

L'absorption et la distribution du sodium et du citrate sont déterminées par l'état clinique et métabolique du patient ainsi que par sa fonction rénale résiduelle.

Biotransformation

Chez l'être humain, le citrate est un intermédiaire dans la voie métabolique centrale appelée « cycle de Krebs », comme indiqué ci-dessus. Le citrate est rapidement métabolisé dans différents organes/tissus.

Élimination

Une partie substantielle du citrate est éliminée avec l'effluent.

La quantité de citrate perfusée dans la circulation systémique est métabolisée dans la plupart des cellules somatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée préclinique pertinente pour le médecin prescripteur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après ouverture :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver les poches dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est disponible par paire sous la forme de deux poches de solution identiques qui peuvent être séparées par une soudure détachable dans la poche de protection.

La poche de solution est composée d'un mélange polypropylène/élastomère. Chaque poche est munie d'une tubulure de connexion en polypropylène/élastomère ainsi que d'un connecteur en polycarbonate et est recouverte par un film protecteur multicouche à base de polyoléfine.

Présentations

Système de connecteur SecuNect :
8 poches de 1500 ml

Système de connecteur Safe●Lock :
8 poches de 1500 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Élimination

La solution est destinée exclusivement à un usage unique. Toute solution inutilisée et tout emballage endommagé doivent être jetés conformément à la réglementation en vigueur.

Manipulation

Les poches de solution sont munies d'un **connecteur SecuNect** ou d'un **connecteur Safe●Lock**.

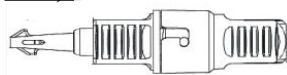
Avant d'utiliser la poche de solution, les points suivants doivent être pris en compte :

Une technique aseptique doit être utilisée tout au long de l'administration au patient. La solution doit être utilisée immédiatement après ouverture afin d'éviter toute contamination microbiologique.

Utilisation extracorporelle. Pour perfusion dans le circuit sanguin extracorporel uniquement.

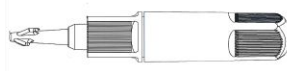
La solution n'est pas destinée à être utilisée pour ajouter tout autre médicament.

Pour les poches de solution munies d'un connecteur SecuNect (transparent avec un connecteur vert) :



1. Séparer les deux poches à l'endroit où se trouve la soudure détachable sans altérer l'intégrité du suremballage.
2. Retirer le suremballage juste avant d'utiliser la solution. Vérifier la poche de solution (étiquette, date de péremption, limpidité de la solution, intégrité de la poche et du suremballage).
Les emballages en plastique peuvent parfois être endommagés durant le transport du fabricant à la clinique ou à l'hôpital où sera réalisée la dialyse ou au sein même de l'établissement. Cette situation peut entraîner une contamination et une prolifération bactérienne ou fongique dans la solution. Par conséquent, il est essentiel de procéder à une inspection minutieuse de la poche et de la solution avant utilisation. Il convient d'accorder une attention particulière aux moindres dégâts présents au niveau de la fermeture, des joints de soudure et des coins de la poche. La solution doit uniquement être utilisée si elle est incolore et limpide et si la poche et le connecteur sont intacts et non endommagés.
3. Accrocher la poche sur l'accessoire prévu à cet effet à l'aide de l'œillet de suspension.
4. Pour réaliser la connexion, retirer le capuchon de protection du **connecteur SecuNect avec son connecteur vert**. Le connecteur s'adapte uniquement avec la partie correspondante de la même couleur afin d'éviter toute erreur de connexion. Ne pas toucher les parties internes, en particulier sur la partie supérieure du connecteur. La partie interne du connecteur est stérile et aucune désinfection chimique supplémentaire n'est prévue. Brancher le connecteur de la poche avec le connecteur de la tubulure et les visser ensemble jusqu'à la butée, jusqu'à entendre un « clic » qui garantit la bonne connexion.
5. Avant le début du traitement et en cas de changement de poche, rompre la soudure détachable du connecteur de la poche et veiller à ce que la soudure soit entièrement rompue.
6. Poursuivre avec les étapes suivantes comme indiqué dans le protocole d'ARC appliqué au traitement.

Pour les poches de solution munies d'un connecteur Safe•Lock (transparent) :



1. Séparer les deux poches à l'endroit où se trouve la soudure détachable sans altérer l'intégrité du suremballage.
2. Retirer le suremballage juste avant d'utiliser la solution. Vérifier la poche de solution (étiquette, date de péremption, limpidité de la solution, intégrité de la poche et du suremballage).
Les emballages en plastique peuvent parfois être endommagés durant le transport du fabricant à la clinique ou à l'hôpital où sera réalisée la dialyse ou au sein même de l'établissement. Cette situation peut entraîner une contamination et une prolifération bactérienne ou fongique dans la solution. Par conséquent, il est essentiel de procéder à une inspection minutieuse de la poche et de la solution avant utilisation. Il convient d'accorder une attention particulière aux moindres dégâts présents au niveau de la fermeture, des joints de soudure et des coins de la poche. La solution doit uniquement être utilisée si elle est incolore et limpide et si la poche et le connecteur sont intacts et non endommagés.
3. Accrocher la poche sur l'accessoire prévu à cet effet à l'aide de l'œillet de suspension.
4. Pour réaliser la connexion, retirer le capuchon de protection du **connecteur Safe•Lock transparent**. Le connecteur s'adapte uniquement avec la partie correspondante afin d'éviter toute erreur de connexion. Ne pas toucher les parties internes, en particulier sur la partie supérieure du connecteur. La partie interne du connecteur est stérile et aucune désinfection chimique supplémentaire n'est prévue. Brancher le connecteur de la poche avec la partie correspondante et les visser ensemble.
5. Avant le début du traitement et en cas de changement de poche, rompre la soudure détachable du connecteur de la poche et veiller à ce que la soudure soit entièrement rompue.

6. Poursuivre avec les étapes suivantes comme indiqué dans le protocole d'ARC appliqué au traitement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE593493

LU: 2022030061

- 0927874 : 1*8 poches (SecuNect) 1500 ml
- 0927888 : 1*8 poches (Safe lock) 1500 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/12/2021

Date de dernier renouvellement : 30/01/2026

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation du texte: 01/2026