

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**REGIOCIT**

Solution de chlorure de sodium et de citrate de sodium  
pour hémofiltration et anticoagulation régionale au citrate (ARC) pendant la thérapie de  
remplacement rénal continue (TRRC)

Chlorure de sodium 5,03 g/L, citrate de sodium 5,29 g/L

Solution pour usage extracorporel seulement; n'est pas destinée à la perfusion intraveineuse  
directe

Solutions pour hémofiltration, code ATC : B05ZB

Corporation Baxter  
Mississauga (Ontario)  
Canada L5N 0C2

Date d'approbation initiale :  
2 mars 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 225953

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable

### TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....2

TABLE DES MATIÈRES .....2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....4

**1 INDICATIONS.....4**

1.1 Enfants .....4

1.2 Personnes âgées .....4

**2 CONTRE-INDICATIONS .....4**

**3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....**

**Non applicable.....4**

**4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....4**

4.1 Considérations posologiques .....5

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....5

4.3 Administration .....6

4.4 Reconstitution..... Non applicable6

4.5 Dose oubliée ..... Non applicable6

**5 SURDOSAGE.....6**

**6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET  
CONDITIONNEMENT .....6**

**7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....7**

7.1 Populations particulières.....10

7.1.1 Femmes enceintes..... 10

7.1.2 Allaitement ..... 10

7.1.3 Enfants ..... 10

7.1.4 Personnes âgées ..... 10

**8 EFFETS INDÉSIRABLES .....11**

8.1 Aperçu des effets indésirables .....11

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....11

8.3 Effets indésirables moins fréquents lors des essais cliniques..... Non applicable11

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Hématologie, chimie clinique et autres  
données quantitatives ..... Non applicable12

8.5 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (enfants) .. Non applicable12

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....12

**9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....12**

9.1 Encadré des interactions médicamenteuses graves..... Non applicable12

9.2	Aperçu.....	12
9.3	Interactions médicament-médicament.....	12
9.4	Interactions médicament-aliments.....	Non applicable13
9.5	Interactions médicament-plantes médicinales.....	Non applicable13
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	Non applicable13
9.7	Interactions médicament-mode de vie.....	13
<b>10</b>	<b>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>13</b>
10.1	Mécanisme d’action.....	13
10.2	Pharmacodynamique.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	14
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>14</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>15</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>17</b>
14.1	Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude.....	17
14.2	Résultats de l’étude.....	Non applicable18
14.3	Études comparatives sur la biodisponibilité.....	Non applicable18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>Non applicable18</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L’APPUI.....</b>	<b>Non applicable18</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>19</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

La solution REGIOCIT (chlorure de sodium et citrate de sodium) est indiquée pour utilisation comme solution de remplacement pour l'anticoagulation régionale au citrate (ARC) du circuit extracorporel chez les patients sous thérapie de remplacement rénal continue (TRRC), en particulier lorsque l'anticoagulation systémique à l'héparine est contre-indiquée, par exemple chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie.

REGIOCIT ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de la TRRC.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne possède aucune donnée sur l'utilisation du produit chez les enfants, c'est pourquoi elle n'a pas autorisé son indication chez ceux-ci.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

La solution REGIOCIT est contre-indiquée chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.
- les patients atteints d'insuffisance hépatique grave
- les patients présentant un choc avec hypoperfusion musculaire

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Pour une utilisation extracorporelle seulement. Ne pas administrer par perfusion intraveineuse directe.**

La solution REGIOCIT est utilisée comme solution de remplacement rénal. Le produit a une osmolarité de 244 mOsm/L et un pH d'environ 7,4.

## 4.1 Considérations posologiques

Considérations posologiques en lien avec le médicament :

- La solution REGIOCIT ne doit pas être utilisée en perfusion intraveineuse directe. Le produit ne doit être utilisé qu'en mode pré-dilution avec l'équipement extracorporel de remplacement rénal destiné à la TRRC appropriée, en utilisant une pré-pompe sang intégrée pour l'ARC.
- En plus de fournir une anticoagulation pour le circuit extracorporel et les hémofiltres, le citrate agit aussi comme source de solution tampon en raison de sa conversion métabolique en bicarbonate partout dans l'organisme. Le débit de perfusion de la solution REGIOCIT à administrer doit donc prendre en compte le débit d'administration de solution tampon provenant d'autres sources, p. ex. dialysat et/ou solution de remplacement. Le produit doit être utilisé en association avec une solution pour dialyse/de remplacement ayant une teneur en bicarbonate appropriée.
- Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez ces patients, une surveillance plus fréquente de l'accumulation du citrate est conseillée. La solution REGIOCIT ne doit pas être administrée aux patients présentant une hypoperfusion du foie et des muscles en présence, par exemple, d'une affection tel un choc septique ou une acidose lactique ou une insuffisance hépatique grave, en raison du métabolisme limité du citrate (voir CONTRE-INDICATIONS).
- **Une perfusion systémique distincte de calcium est toujours requise pour prévenir ou traiter l'hypocalcémie. La perfusion de calcium doit être ajustée en fonction du rapport calcium total/calcium ionisé dans le sérum et des taux de calcium ionisé, pour maintenir les valeurs dans l'intervalle physiologique. La perfusion de calcium doit être ajustée ou cessée selon les consignes du médecin traitant lorsque la solution REGIOCIT est cessée.**
- **Du magnésium pourrait devoir être administré sous forme de solution intraveineuse, selon les taux systémiques du magnésium dans le sérum.**

## 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

La vitesse d'administration de la solution REGIOCIT dépend de la dose cible du citrate et du débit sanguin prescrit. La prescription du produit doit tenir compte des débits de l'effluent et des autres solutés thérapeutiques, des besoins d'élimination de liquide du patient, des entrées et des sorties liquides supplémentaires et de l'équilibre acido-basique et électrolytique désiré.

**Seul un spécialiste en soins intensifs ou en néphrologie ayant de l'expérience dans le domaine de la TRRC doit prescrire la solution REGIOCIT et déterminer les paramètres de son administration (dose, débit de perfusion et volume cumulatif).**

Le débit de perfusion pré-filtre de la solution REGIOCIT (selon sa concentration) est indexé par rapport au débit sanguin afin d'atteindre une concentration sanguine de citrate cible de 3 à 4 mmol/L dans le sang. Le débit pour l'anticoagulation du circuit extracorporel devrait être ajusté afin d'atteindre une concentration post-filtre de calcium ionisé variant entre 0,25 et 0,35 mmol/L. La concentration systémique en calcium ionisé chez le patient doit être maintenue dans les valeurs physiologiques normales en ajustant la supplémentation en calcium.

### 4.3 Administration

La surveillance de la concentration sanguine post-filtre en calcium ionisé (Cai), de la concentration sanguine systémique en Cai et de la concentration sanguine en calcium total, ainsi que d'autres paramètres cliniques et de laboratoire, est essentielle pour guider la posologie de la solution REGIOCIT afin qu'elle soit appropriée en fonction du niveau d'anticoagulation souhaité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les concentrations plasmatiques de sodium, de magnésium, de potassium et de phosphate doivent également être surveillées à intervalles réguliers, et ces électrolytes doivent être supplémentés au besoin.

La solution REGIOCIT peut être chauffée à 37 °C pour le confort du patient. Pour le réchauffement du produit avant son utilisation, il faut seulement utiliser une chaleur sèche. La solution ne doit pas être réchauffée dans l'eau ni au four à micro-ondes en raison du risque de lésions ou d'inconfort pour le patient.

Avant d'administrer la solution REGIOCIT, il faut vérifier visuellement si la solution contient des particules ou si elle a une coloration anormale (dans la mesure permise par le contenant et la solution). Ne pas administrer si la solution n'est pas limpide ou si le sceau n'est pas intact.

## 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, un déséquilibre électrolytique ainsi que des anomalies de l'équilibre acido-basique, p. ex. hypocalcémie, alcalose métabolique, etc., peuvent survenir. Interrompre rapidement l'administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez les patients présentant une perturbation du métabolisme du citrate, p. ex. insuffisance hépatique, choc circulatoire, etc., un surdosage de solution REGIOCIT peut se manifester sous la forme d'une accumulation de citrate, d'une acidose métabolique, d'une hypercalcémie systémique totale ou d'une hypocalcémie ionisée accompagnée d'une augmentation du rapport calcium total/calcium ionisé (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'administration prudente d'une supplémentation en calcium peut inverser les effets d'un surdosage. Une surveillance étroite pendant le traitement peut réduire le risque.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 — Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Extracorporelle	Solution de chlorure de sodium 5,03 g/L et de citrate de sodium 5,29 g/L pour hémofiltration et anticoagulation régionale au citrate (ARC)	Acide chlorhydrique, eau
-----------------	--	--------------------------

**Tableau 2 — Concentration en électrolytes des ingrédients médicinaux**

Composant	mmol/L
Citrate, $C_6H_5O_7^{3-}$	18
Sodium, $Na^+$	140
Chlorure, $Cl^-$	86

La solution REGIOCIT (chlorure de sodium et citrate de sodium) est offerte en poche de 5 000 mL avec une valve à connecteur Luer et un connecteur-perforateur. La poche est fabriquée avec une pellicule multicouche contenant des polyoléfinés et des élastomères.

Ce produit n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Certains cas de défaillance d'organe/système organique causés par une erreur apparente de l'opérateur lors de l'administration de la TRRC avec la solution REGIOCIT, entraînant des effets indésirables graves, y compris une hypocalcémie potentiellement mortelle, ont été signalés. Les paramètres électrolytiques et acido-basiques plasmatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant la TRRC, et des mesures appropriées doivent être prises en cas de détection de déséquilibres électrolytiques ou acido-basiques. Les consignes relatives à la solution REGIOCIT et à la TRRC doivent être suivies rigoureusement.**

Des énoncés de mise en garde sont inclus dans MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Sang, Fonction hépatique / biliaire / pancréatique et Surveillance et épreuves de laboratoire ainsi que dans INTERACTIONS

MÉDICAMENTEUSES pour éviter les problèmes ci-dessous lors de la procédure de TRRC :

- Hypercalcémie
- Hyponatrémie
- Rétention hydrique, déshydratation
- Nausées, vomissements
- Spasmes musculaires

### Accumulation de citrate

Une attention particulière est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, y compris de cirrhose hépatique ou d'insuffisance hépatique aiguë, ou en état de choc, car le métabolisme du citrate pourrait être considérablement réduit et les patients pourraient ainsi être exposés à une accumulation de citrate. Dans ces circonstances, une surveillance plus fréquente de l'accumulation du citrate doit être instituée. Une accumulation systémique de citrate peut entraîner une acidose métabolique et une hypocalcémie ionisée, et faire augmenter le rapport calcium total/calcium ionisé dans le sang. Lorsque le rapport calcium

total/calcium ionisé dépasse 2,3, la perfusion de REGIOCIT doit être réduite ou cessée. La TRRC peut ensuite être poursuivie sans anticoagulation ou avec d'autres méthodes d'anticoagulation.

**REGIOCIT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou en état de choc circulatoire avec hypoperfusion musculaire (voir CONTRE-INDICATIONS).**

Une perfusion excessive de citrate peut entraîner une hypocalcémie aiguë et une alcalose métabolique, causant des complications neurologiques et cardiaques. Le traitement consiste à arrêter la perfusion de citrate et la perfusion de calcium.

## **Système endocrinien/métabolisme**

### Hypocalcémie

La solution REGIOCIT ne contient pas de calcium et son administration pourrait entraîner une hypocalcémie ionisée systémique en raison de la perte du calcium lié au citrate dans l'effluent et/ou en cas d'accumulation systémique de citrate (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

### Équilibre électrolytique et acido-basique

La solution REGIOCIT contient du citrate pouvant influencer l'équilibre électrolytique et acido-basique du patient. Les paramètres électrolytiques et acido-basiques plasmatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours de la TRRC. Surveiller de près les concentrations de sodium, de magnésium, de potassium, de phosphate et de calcium. La perfusion d'électrolytes peut être nécessaire afin de suppléer toute perte éventuelle.

### Hypercalcémie

Les produits médicaux contenant du calcium utilisés pour le maintien de l'homéostasie du calcium chez les patients recevant une TRRC augmente le risque d'hypercalcémie et peut mener à une diminution de l'effet anticoagulant. Des précautions doivent être prises pour éviter une augmentation excessive de la dose lors de l'administration du calcium, car cela peut entraîner une hypercalcémie. Il est important de vérifier fréquemment le pH, les électrolytes, le rapport calcium total/calcium ionisé ainsi que le calcium ionisé systémique afin d'éviter un déséquilibre électrolytique et/ou acido-basique.

### Hypomagnésémie

La solution REGIOCIT ne contient pas de magnésium. L'administration de la solution REGIOCIT peut entraîner une hypomagnésémie en raison des pertes dans l'effluent lors de la TRRC (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

### Hypoglycémie

La solution REGIOCIT ne contient pas de dextrose. L'administration de la solution REGIOCIT peut entraîner une hypoglycémie. La glycémie doit être mesurée régulièrement.

### Hypokaliémie

La solution REGIOCIT ne contient pas de potassium. La concentration sérique en potassium doit être mesurée avant ainsi que pendant la TRRC.

### Alcalose métabolique

La solution REGIOCIT contient du citrate, ce qui contribue à la charge de tampon totale. Le



bicarbonate de sodium (ou une autre solution tampon) supplémentaire contenu dans les liquides de la TRRC ou dans les autres liquides administrés pendant le traitement peut augmenter le risque d'alcalose métabolique. Il peut y avoir survenue d'une alcalose métabolique si le débit d'administration net du citrate dépasse celui nécessaire au maintien de l'équilibre acido-basique.

En cas d'alcalose métabolique, diminuer la dose de citrate et/ou augmenter le débit du dialysat, ou changer la composition de la solution de TRRC.

Les concentrations sanguines de calcium et de bicarbonate ainsi que le pH sanguin des patients atteints d'alcalose métabolique doivent être mesurés régulièrement puisque cette affection peut intensifier l'hypocalcémie.

#### Acidose métabolique

Il peut y avoir survenue d'une acidose métabolique si la clairance métabolique du citrate par le foie ou les muscles squelettiques est perturbée (voir CONTRE-INDICATIONS).

En cas de survenue d'une accumulation de citrate et/ou de survenue ou d'aggravation d'une acidose métabolique lors du traitement par REGIOCIT, le débit de perfusion doit être diminué ou l'administration de la solution doit être interrompue.

#### Hypo-osmolarité/hypotonicité

La solution REGIOCIT est hypo-osmolaire/hypotonique par rapport aux liquides de réinjection de TRRC standards et devrait être utilisée avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien, un œdème cérébral ou une pression intracrânienne élevée.

Les consignes relatives à la solution REGIOCIT doivent être suivies rigoureusement. Une utilisation incorrecte des raccords ou d'autres limitations du débit liquide peut entraîner une perte de poids incorrecte du patient et le déclenchement d'alarmes. Poursuivre le traitement sans résoudre la cause de départ risque de compromettre la santé du patient ou de mettre sa vie en danger.

Une évaluation minutieuse et continue est requise pour toutes les solutions perfusées pendant l'administration de REGIOCIT, qu'elles soient liées aux liquides de dialyse de la TRRC ou à d'autres solutions perfusées par voie générale.

REGIOCIT contient un taux physiologique de sodium de 140 mmol/L. Cependant, les pertes de sodium survenant pendant la TRRC doivent être équilibrées dans la prise en charge globale des liquides et des électrolytes pour éviter une baisse du taux de sodium dans le sang entraînant une hyponatrémie systémique.

### **Sang**

#### État hémodynamique et bilan hydrique

L'hématocrite, l'état hémodynamique et le bilan hydrique du patient doivent faire l'objet d'une surveillance tout au long de la procédure.

- En cas d'hypervolémie, le taux d'ultrafiltration net prescrit pour le dispositif de TRRC peut être augmenté et/ou le débit d'administration des solutions autres que le liquide de remplacement et/ou le dialysat peut être réduit.
- En cas d'hypovolémie, le taux d'ultrafiltration net prescrit pour le dispositif de TRRC

peut être réduit et/ou le débit d'administration des solutions autres que le liquide de remplacement et/ou le dialysat peut être augmenté.

### **Fonction hépatique / biliaire / pancréatique**

#### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée

Le métabolisme systémique du citrate en bicarbonate peut être perturbé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ce qui entraîne une accumulation du citrate. Si la solution REGIOCIT est administrée à un patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée, il est important de vérifier fréquemment le pH, les électrolytes, le rapport calcium total/calcium ionisé ainsi que le calcium ionisé systémique afin d'éviter un déséquilibre électrolytique et/ou acido-basique (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Les paramètres électrolytiques et acido-basiques plasmatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours de la TRRC. Surveiller de près les concentrations de sodium, de magnésium, de potassium, de phosphate, de calcium, la glycémie, l'hématocrite, l'état hémodynamique et l'équilibre hydrique, le pH, le bicarbonate, le rapport calcium total/calcium ionisé et le calcium ionisé systémique. La perfusion d'électrolytes peut être nécessaire afin de suppléer toute perte éventuelle.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de la solution REGIOCIT chez les femmes enceintes.

Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente en particulier avant d'administrer la solution REGIOCIT.

### **7.1.2 Allaitement**

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de la solution REGIOCIT chez les femmes qui allaitent.

Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente en particulier avant d'administrer la solution REGIOCIT.

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments le sont, la prudence est de mise.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne possède aucune donnée sur l'utilisation du produit chez les enfants, c'est pourquoi elle n'a pas autorisé son indication chez ceux-ci.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas

de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants sont ceux que l'on pense être liés à l'utilisation de la solution REGIOCIT ou qui peuvent survenir lors de la réalisation de la procédure de TRRC.

Les effets indésirables rapportés avec d'autres produits de TRRC comprennent les suivants :

- Hypotension
- Hypocalcémie (due à un effet excessif et non corrigé du citrate dans le corps)
- Autres déséquilibres électrolytiques (y compris une hypomagnésémie, une hypokaliémie et une hypophosphatémie)
- Troubles de l'équilibre acido-basique (y compris une alcalose métabolique et une acidose métabolique)
- Hypoglycémie
- Déséquilibre hydrique

### **8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans une étude ouverte à répartition aléatoire, 54 patients ont reçu une ARC avec une solution équimolaire de citrate, de sodium et de chlorure, contenue dans une solution REGIOCIT, et 49 patients ont reçu une anticoagulation systémique avec de l'héparine non fractionnée (HNF) tout en subissant une TRRC au moyen d'une hémodiafiltration vénoveineuse continue. Des effets indésirables liés à des troubles métaboliques sont survenus chez 26 % des patients dans le groupe traité par l'ARC, comparativement à 28 % des patients dans le groupe traité par l'HNF. Ces effets indésirables étaient généralement transitoires et réversibles. Une alcalose métabolique a été observée chez 6 % des patients traités par l'ARC, comparativement à aucun cas chez les patients traités par l'HNF, tandis qu'une acidose métabolique a été signalée chez 6 % et 2 % des patients des groupes ARC et HNF, respectivement. Six patients traités par ARC ont présenté une hypocalcémie grave, par rapport à un patient traité par l'HNF.

Dans un deuxième essai portant sur l'hémodiafiltration, qui a évalué 19 patients répartis aléatoirement pour recevoir une solution équimolaire de citrate, de sodium et de chlorure, contenue dans une solution REGIOCIT, et 11 patients répartis aléatoirement pour recevoir une anticoagulation par HNF, une hypocalcémie nécessitant une intervention a été signalée chez 3 patients traités par ARC, dont 2 qui ont nécessité une interruption de l'ARC.

### **8.3**

## 8.4

## 8.5

## 8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

À ce jour, aucun effet indésirable rapporté après la mise en marché de REGIOCIT ne semble correspondre à ceux énumérés ci-dessus, dans Aperçu des effets indésirables.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1

### 9.2 Aperçu

La concentration sanguine des médicaments dialysables/filtrables peut être réduite pendant le traitement en raison de leur extraction par le filtre extracorporel. Un traitement correctif correspondant doit être instauré, au besoin, afin d'obtenir les concentrations sanguines souhaitées des médicaments éliminés pendant le traitement. Un suivi à une fréquence appropriée des patients est requis.

Le médecin, lorsqu'il prescrit REGIOCIT, doit envisager l'utilisation d'autres anticoagulants ainsi que d'autres solutions tampons et électrolytiques (y compris d'un liquide de remplacement de TRRC et/ou d'un dialysat).

### 9.3 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des études de cas ou des essais cliniques sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre / Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Calcium (p. ex., chlorure de calcium ou gluconate de calcium)	É, EC	Augmente le risque d'hypercalcémie et peut mener à une diminution de l'effet anticoagulant.	De tels médicaments sont utilisés pour maintenir l'homéostasie du calcium chez les patients sous TRRC utilisant une anticoagulation au citrate.
Vitamine D et analogues de la vitamine D	É, EC	Augmente le risque d'hypercalcémie et peut mener à une diminution de l'effet anticoagulant.	-
Bicarbonate de		Peut augmenter le	Les concentrations sanguines

Nom propre / Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
sodium		risque de présenter une concentration sanguine élevée de bicarbonate entraînant une alcalose métabolique.	de calcium des patients atteints d'alcalose métabolique doivent être mesurées régulièrement puisque cette affection peut intensifier l'hypocalcémie.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

Le citrate assure l'anticoagulation régionale du sang dans le circuit extracorporel pendant la thérapie de remplacement rénal continue (TRRC) en se liant au calcium et en le rendant indisponible pour participer à la cascade de coagulation. Plusieurs étapes de la cascade de coagulation dépendent du calcium, son absence empêche donc la coagulation dans le circuit.

Pendant la TRRC, la perfusion en mode pré-dilution de citrate dans la ligne d'entrée du circuit extracorporel n'assure qu'une anticoagulation extracorporelle régionale (évitant ainsi l'anticoagulation systémique du patient) pour deux raisons. Tout d'abord, une fois le sang du circuit extracorporel réinjecté au patient, il se mélange au sang veineux central du patient qui contient du calcium. Deuxièmement, l'effet anticoagulant systémique est évité grâce à une perfusion de calcium dans la ligne post-filtre (de retour) du circuit extracorporel.

Cette procédure aide non seulement à neutraliser l'effet anticoagulant du citrate dans le sang du patient, elle prévient aussi l'épuisement des réserves de calcium du patient qui peut résulter de la perte de calcium (lié au citrate) dans l'effluent du TRRC.

### 10.2 Pharmacodynamique

Le citrate produit un effet anticoagulant grâce à sa capacité à former des complexes avec le calcium ionisé, le rendant indisponible pour participer à la cascade de coagulation. La concentration en sodium de REGIOCIT a été fixée à 140 mmol/L puisque les patients en état critique peuvent développer une hyponatrémie grave. Sa concentration en chlorure correspond à celle requise pour équilibrer les cations puisque la solution ne contient pas d'hydrogencarbonate. Le sodium et le chlorure sont des éléments se retrouvant naturellement dans le corps humain et sont considérés comme pharmacologiquement inactifs. Le citrate est un métabolite produit naturellement par le corps et qui agit comme une première substance intermédiaire dans le cycle de Krebs. REGIOCIT ne contient pas de potassium ou de glucose.

Deux études ont permis d'obtenir de l'information sur le lien dose/réponse entre la concentration de citrate et l'anticoagulation. Au cours d'une étude, l'anticoagulation *ex vivo* par la préparation anticoagulante au citrate-dextrose A (ACD-A) a été étudiée sur du sang prélevé de six volontaires sains. Les auteurs de l'étude ont conclu que les effets cliniquement significatifs de l'anticoagulation au citrate dépendent entièrement de la perturbation de la formation des complexes de facteurs de coagulation dépendants du calcium. Au cours de cette

étude, les effets anticoagulants du citrate ont été surveillés par des méthodes permettant de quantifier la coagulation (c.-à-d., le temps de coagulation activée) ou par la mesure directe des concentrations de calcium ionisé.

La corrélation entre les concentrations de calcium ionisé et le temps de coagulation n'a révélé presque aucun effet anticoagulant quand les concentrations de calcium ionisé allaient jusqu'à ou dépassaient 0,50 mmol/L, alors que les temps de coagulation ont augmenté abruptement lorsque les concentrations de calcium diminuaient sous 0,50 mmol/L. Pour ce qui est de l'effet maximal, une concentration de citrate de 5,65 mmol/L a provoqué un temps de coagulation tendant vers l'infini pour tous les échantillons.

### 10.3 Pharmacocinétique

Le citrate est un métabolite produit naturellement par le corps et une substance intermédiaire dans le cycle de Krebs. Cette voie physiologique est capable de traiter une grande quantité d'acide citrique pourvu que la concentration soit faible. Le cycle de Krebs a lieu dans les mitochondries et toutes les cellules qui sont dotées de cet organite peuvent métaboliser le citrate. Les tissus riches en mitochondries, comme ceux du foie, des muscles squelettiques et des reins, ont donc une plus grande capacité de production et d'élimination du citrate.

**Absorption** : L'absorption du sodium et du chlorure est déterminée par l'état clinique et métabolique du patient ainsi que par sa fonction rénale résiduelle.

**Distribution** : Le citrate extracellulaire peut être transporté, depuis le sang, à travers la membrane plasmique par un groupe de protéines, les transporteurs membranaires du citrate (PMCT; plasma membrane citrate transporters), avant d'être métabolisé dans divers organes et tissus.

**Métabolisme** : Comme mentionné plus haut, le citrate est une substance intermédiaire de la voie métabolique centrale appelée cycle de Krebs. Le citrate est métabolisé rapidement, principalement par le foie, mais il peut aussi être métabolisé par d'autres tissus/organes.

**Élimination** : Tout excès de citrate en circulation est normalement excrété par les reins.

#### Populations particulières et états pathologiques

##### **Insuffisance hépatique** :

Lors du traitement de patients souffrant d'une cirrhose décompensée, les éléments suivants doivent aussi être pris en compte :

- la perturbation du métabolisme du citrate due à une insuffisance de la microcirculation et du métabolisme oxydatif (acidose lactique et/ou choc);
- l'utilisation altérée du citrate par les muscles (cachexie, fortes doses de vasopresseurs);
- la charge de citrate liée à des produits sanguins.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température comprise entre 4 °C et 30 °C. Ne pas congeler ni exposer à une chaleur excessive.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Manipuler et administrer au patient dans des conditions aseptiques.

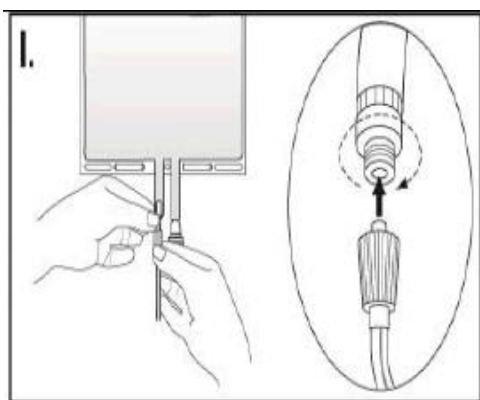
Retirer la poche du suremballage juste avant utilisation.

Utiliser seulement si le suremballage et tous les joints sont intacts et que la solution est limpide. Presser fermement sur la poche pour vérifier qu'il n'y a pas de fuite. Si une fuite est découverte, la solution doit être immédiatement jetée puisque sa stérilité n'est plus garantie.

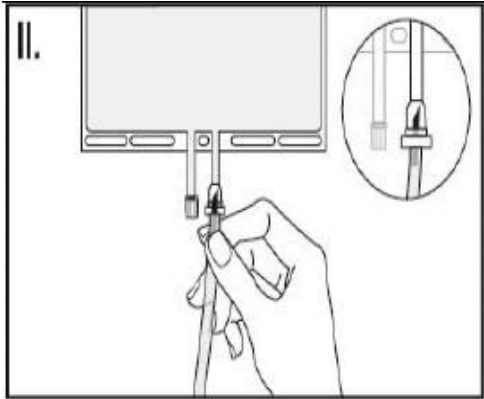
Suivre les instructions ci-dessous lors du raccord des poches de solution pour une utilisation adéquate des orifices d'accès.

- Si un connecteur Luer est utilisé, retirer le capuchon en tournant et en tirant simultanément. Raccorder l'adaptateur Luer verrouillant mâle de la ligne pré-pompe sang à l'adaptateur Luer femelle de la poche en poussant tout en tournant. Vérifier que le raccord est complètement étanche, puis serrer (voir la figure I). Le connecteur est à présent ouvert. S'assurer que la solution s'écoule librement

Lorsque la ligne pré-pompe sang est déconnectée du connecteur Luer, ce dernier se ferme et l'écoulement de la solution s'arrête. Le connecteur Luer est un port sans aiguille.



- Si le connecteur d'injection (ou connecteur-perforateur) est utilisé, retirer la capsule amovible. Introduire ensuite le perforateur dans le septum en caoutchouc (voir la figure II). S'assurer que la solution s'écoule librement



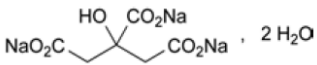
- Avant d'ajouter une substance ou un médicament, vérifier sa solubilité et sa stabilité dans la solution REGIOCIT et que la plage du pH de REGIOCIT est appropriée.
- Les additifs connus ou déterminés comme étant incompatibles ne doivent pas être ajoutés.
- Le mode d'emploi des médicaments à ajouter et toute autre publication pertinente doivent être consultés.
- Après l'ajout, ne pas utiliser la solution si la couleur a changé et/ou s'il y a des précipités, des complexes insolubles ou des cristaux.
- Bien mélanger la solution après l'injection des additifs. Il faut toujours injecter et mélanger les additifs avant de connecter la poche de solution au circuit extracorporel.
- La solution est destinée à un usage unique seulement.
- Jeter toute solution inutilisée.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre / nom chimique	Formule moléculaire et masse moléculaire	Formule de structure	Propriétés physico-chimiques
Chlorure de sodium	NaCl 58,44 g/mol	$\text{Cl}^- - \text{Na}^+$	Poudre cristalline blanche ou presque blanche, ou cristaux incolores. Complètement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.
Citrate de sodium (dihydraté)  Sel trisodique de l'acide hydroxy-2 propanetricarboxylique-1,2,3 dihydrate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 294,10 g/mol		Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou grains cristallins blancs ou presque blancs, légèrement déliquescents dans l'air humide. Complètement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Dans une étude ouverte à répartition aléatoire, 54 patients ont reçu une ARC avec une solution équimolaire de citrate, de sodium et de chlorure, contenue dans la solution REGIOCIT, et 49 patients ont reçu une anticoagulation systémique avec de l'HNF tout en subissant une TRRC au moyen d'une hémodiafiltration vénoveineuse continue. L'étude a démontré des améliorations significatives des critères d'évaluation co-primaires, à savoir la durée de vie moyenne de l'hémofiltre (49 heures dans le groupe ARC comparativement à 28 heures dans le groupe HNF;  $p = 0,004$ ), et la durée moyenne quotidienne de la thérapie de remplacement rénal efficace ayant été prodiguée au cours des 3 premiers jours de la TRRC (29 mL/kg /h dans le groupe traité par ARC, comparativement à 27 mL/kg/h dans le groupe HNF;  $p = 0,005$ ). Une coagulation de l'hémofiltre a été observée chez 6 % des patients traités par ARC, contre 37 % des patients traités par HNF.

Un second essai sur l'hémodiafiltration a évalué 19 patients répartis aléatoirement pour recevoir une ARC avec une solution équimolaire de citrate, de sodium et de chlorure, contenue dans la solution REGIOCIT, et 11 patients répartis aléatoirement pour recevoir une anticoagulation par HNF. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la durée de vie de l'hémofiltre. La durée de vie médiane de l'hémofiltre, analysée selon l'intention de traiter (IT), n'a pas montré une différence significative dans le groupe ARC (34 heures, comparativement à 31 heures dans le groupe HNF;  $p = 0,58$ ); cependant, l'analyse selon le protocole a révélé une durée de vie médiane des hémofiltres de 42 heures dans le groupe ARC, comparativement à 24 heures dans le groupe HNF ( $p = 0,004$ ).

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

La dose sans effet nocif observé (DSENO) de l'acide citrique pour la toxicité à doses répétées a été calculée à 1200 mg/kg/jour, à vie, chez les rats. L'acide citrique n'est pas soupçonné d'être carcinogène, tératogène ou toxique pour la reproduction. L'acide citrique ne provoque pas de mutation *in vitro* ni *in vivo* et son potentiel de sensibilisation est faible. Comme le sodium et le chlorure sont des composants physiologiques du plasma des animaux et des humains et comme leur concentration dans la solution REGIOCIT est physiologiquement compatible, aucun effet toxique n'est attendu aux doses thérapeutiques.

# LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### REGIOCIT

Solution de chlorure de sodium et de citrate de sodium

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre la solution **REGIOCIT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de la solution **REGIOCIT**.

#### **Pourquoi la solution REGIOCIT est-elle utilisée?**

- La solution REGIOCIT est une solution pour hémofiltration et empêche la coagulation du sang pendant la thérapie de remplacement rénal continue (TRRC), une forme de traitement de dialyse. Ce médicament est utilisé chez les patients en état critique et plus particulièrement lorsque les autres médicaments utilisés pour prévenir la coagulation du sang ne sont pas un choix approprié.

#### **Comment la solution REGIOCIT agit-elle?**

Ce médicament est destiné à être administré dans le circuit du sang à l'extérieur de votre corps lorsque vous recevez une TRRC. Ce médicament ne doit être utilisé qu'à l'hôpital et doit être administré par des professionnels de la santé uniquement.

#### **Quels sont les ingrédients de la solution REGIOCIT?**

Ingrédients médicinaux : chlorure de sodium et citrate de sodium

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, eau

#### **La solution REGIOCIT est offerte sous les formes posologiques qui suivent :**

Solution contenant 5,03 g/L de chlorure de sodium et 5,29 g/L de citrate de sodium

#### **N'utilisez pas la solution REGIOCIT si :**

- Vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients de la solution REGIOCIT**).
- Vous avez une insuffisance hépatique grave.
- La circulation sanguine dans vos muscles est réduite de façon importante.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre la solution REGIOCIT, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes atteints de diabète;
- si vous avez déjà été traité pour une maladie rénale chronique;
- si vous avez des antécédents de maladie du foie.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec la solution REGIOCIT :**

- produits médicinaux contenant du calcium, du bicarbonate de sodium ou toute forme de vitamine D.

**Comment prendre la solution REGIOCIT :**

Votre professionnel de la santé vous prescrira et vous administrera le produit.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de solution REGIOCIT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la solution REGIOCIT?**

En prenant la solution REGIOCIT, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous éprouvez des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été associés à d'autres produits de TRRC :

- Faible tension artérielle (**hypotension**)
- Faible taux de calcium dans le sang, dû à un effet excessif et non corrigé du citrate dans le corps (**hypocalcémie**)
- Déséquilibre dans votre corps faisant en sorte que vous n'avez pas assez de magnésium, de potassium ou de phosphate (**déséquilibres électrolytiques, y compris hypomagnésémie, hypokaliémie, hypophosphatémie**)
- Trouble caractérisé par le pH dans votre corps qui n'est pas équilibré (**troubles acido-basiques, y compris acidose métabolique et alcalose métabolique**)
- Faible taux de sucre dans le sang (**hypoglycémie**)
- Déséquilibre dans les liquides de votre corps (**déséquilibre hydrique**)

Les effets secondaires possibles peuvent provenir de votre procédure de TRRC :

- Déséquilibre dans votre corps faisant en sorte que vous avez trop de calcium (**hypercalcémie**) ou pas assez de sodium (**hyponatrémie**)
- Trop grande quantité de liquides (**rétenion hydrique**) ou quantité insuffisante de liquides dans votre corps (**déshydratation**)
- Nausées et vomissements
- Spasmes musculaires

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver à une température comprise entre 4 °C et 30 °C. Ne pas congeler ni exposer à une chaleur excessive.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de la solution REGIOCIT, vous pouvez :**

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<https://baxter.ca>), ou en téléphonant au 1 888 719-9955.

Le présent dépliant a été rédigé par la Corporation Baxter, Mississauga (Ontario) L5N 0C2, Canada.

Baxter, Prismocitrate et Regiocit sont des marques de commerce de Baxter International Inc. ou de ses filiales.

Dernière révision : 2 mars 2020