

Cifoban

FRESENIUS MEDICAL CARE LTDA.

Bula para Profissional de Saúde
Bolsa com 136 mmol/L

Cifobancitrato de sódio

APRESENTAÇÕES

O medicamento é fornecido aos pares com duas bolsas idênticas contendo 1500mL de solução cada, que podem ser separadas por uma costura de abertura na bolsa de proteção. Cada caixa contém 4 pares de bolsas.

A bolsa da solução é feita de compostos de polipropileno elastômero e coberta por uma película multicamada protetora. Cada bolsa contém uma linha de conexão feita de compostos de polipropileno elastômero, um conector feito de policarbonato do tipo Safe Lock.

SOLUÇÃO PARA INFUSÃO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (EXCETO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS)****USO VIA MÁQUINA DE HEMODIÁLISE****COMPOSIÇÃO**

1000 mL da solução pronta para uso contém:

citrato de sódio di-hidratado 40,0 g

Na⁺ 408 mmol

Citrato³⁻ 136 mmol

Excipiente: água para injetáveis e ácido clorídrico

Osmolaridade teórica: 544 mOsm/L

pH ≈ 7,1 – 7,5

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Cifoban é utilizado para a anticoagulação regional de citrato (RCA) em hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD), hemodiafiltração contínua venovenosa (CVVHDF), de diálise sustentada de baixa eficiência (diária) (SLEDD) e de troca de plasma para terapêutica (TPE) através da separação do plasma por membrana.

Cifoban está indicado para adultos e crianças (EXCETO PARA RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

CRRT: A CRRT, como a CVVHD e a CVVHDF, tem sido amplamente utilizada em pacientes críticos com insuficiência renal aguda (IRA). Para evitar a coagulação no circuito extracorporeal é necessária anticoagulação, principalmente através da utilização de heparina sistêmica não fracionada (HNF) ou citrato regional. A anticoagulação regional com citrato (RCA) tem sido recomendada como a anticoagulação mais adequada para a CRRT em pacientes que não têm contra-indicações para o citrato (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012). Tal como demonstrado em vários estudos e meta-análises, a utilização de RCA tem sido segura mesmo em pacientes com insuficiência hepática grave (Zhang et al., 2019; Slowinski et al., 2015).

No entanto, a infusão de citrato em pacientes em estado crítico tem impacto numa variedade de sistemas metabólicos, o que pode levar a hipocalcemia, alcalose metabólica e toxicidade por citrato. Estes potenciais distúrbios podem ser resolvidos através de uma monitorização cuidadosa, da adesão aos protocolos de tratamento e da supervisão por pessoal qualificado na prática clínica (Liu et al., 2016; Morabito et al 2014). Numa meta-análise de 6 ensaios clínicos aleatorizados que incluíram 488 pacientes com IRA na UCI, comparou-se a anticoagulação com RCA versus heparina, demonstrando uma diminuição significativa da hemorragia com RCA, sem aumento significativo da alcalose metabólica (Wu et al., 2012).

Numa outra meta-análise de 14 estudos controlados e aleatorizados que incluíram 1134 pacientes, comparando a anticoagulação com RCA versus heparina, foi encontrado um prolongamento do circuito no grupo RCA, mas sem diferença na mortalidade entre os grupos. (Liu et al., 2016).

SLEDD: Num estudo prospectivo multicêntrico, também foi demonstrada a utilização segura de RCA em 116 pacientes com IRA na UCI com SLEDD. A acumulação de citrato, uma potencial complicação grave, nunca ocorreu, nem mesmo em pacientes com insuficiência hepática (Fiaccadori et. al., 2013).

CRRT pediátrica: A CRRT em crianças que utilizam fluxos sanguíneos mais baixos e cateteres menores do que em adultos conduz mais frequentemente à coagulação do circuito. Foi efetuado um estudo prospectivo cruzado de CVVHD entre HNF e RCA (4% TCA) em 63 pacientes pediátricos graves (0-18 anos, peso 2,8-82 kg), para investigar as diferenças na permeabilidade do circuito, bem como os eventos adversos. As transfusões de concentrado de glóbulos vermelhos após a coagulação do circuito foram significativamente diferentes, 14 no grupo da HNF vs. 4 no grupo da RCA ($p < 0,05$). Os desequilíbrios metabólicos e eletrolíticos puderam ser facilmente resolvidos. Registraram-se quatro episódios de hipocalcemia ($< 0,9$ mmol/l), mas sem consequências clínicas (Zaoral et al., 2016). Em um estudo prospectivo CVVHDF comparando heparina vs RCA em crianças pequenas criticamente doentes (< 15 kg) com tempo de sobrevivência do circuito como parâmetro de resultado primário, o tempo médio de sobrevivência para heparina foi de 21 h em comparação a 45.2h para citrato (Raymakers-Janssen et al., 2017).

TPE: Num estudo retrospectivo de TPE de membrana, foi analisada a eficácia e a segurança da anticoagulação com heparina, RCA (TCA a 4%) ou sem anticoagulação, incluindo 85 pacientes a tratar um volume plasmático de 1-1,5 vezes. Em comparação com os valores pré-tratamento, a contagem de plaquetas diminuiu 53,7% e o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) aumentaram ($p < 0,05$) no grupo da heparina após o tratamento, não tendo sido encontradas diferenças na contagem de plaquetas e no TP após o tratamento no grupo do RCA. Foi detectada coagulação relevante em 14 das 42 sessões de TPE no grupo sem anticoagulação, em 9 das 120 sessões no grupo da heparina e nenhuma coagulação no grupo RCA (Yuan et al., 2020).

Referências bibliográficas

- Fiaccadori et. al., Efficacy and safety of a citrate-based protocol for sustained low efficiency dialysis in AKI using standard dialysis equipment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct; 8(10): 1670-8.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Internet] 2012.
- Liu et al., Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016 May 13; 20(1):144.
- Morabito et al., Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Dec 5;9(12):2173 – 88.
- Raymakers-Janssen et al., Citrate versus heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy in small children, *Pediatr Nephrol.* 2017 Oct; 32(10):1971-1978.
- Slowinski et al., Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care.* 2015 Sep 9; 19: 349.
- Wu et al., Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jun; 59 (6): 810-8.
- Yuan et al., Application of regional citrate anticoagulation in membrane therapeutic plasma exchange. *Int Urol Nephrol.* 2020, Dez;52 (12): 2379-2384.
- Zaoral et al., Circuit Lifetime with Citrate Versus Heparin in Pediatric Continuous Venovenous Hemodialysis. *Pediatric Crit Care Med.* 2016 Sep; 17(9): e399-405.
- Zhang et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019 Jan 24;23(1):22.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 12.5 – Soluções para hemofiltração. Hemodialíticos e hemofiltrados, hemofiltrados, Código ATC: B05ZB

Solução para o RCA em CVVHD, CVVHDF, SLEDD e TPE.

O RCA é um método de anticoagulação regional do sangue num circuito extracorporeal destinado à purificação do sangue, sem a necessidade de uso de anticoagulante sistêmico. O RCA pode ser utilizado em circuitos extracorporais que operam com fluxos sanguíneos reduzidos a moderados e onde, de preferência, uma determinada fração do citrato é removida pelo tratamento de purificação do sangue. Dados da literatura científica indicam que o RCA pode ser utilizado como anticoagulante de primeira escolha nas terapias indicadas; e pode beneficiar particularmente pacientes com sangramento ativo ou com risco aumentado de sangramento. Um grau mais elevado de anticoagulação geralmente pode ser direcionado em comparação com a anticoagulação sistêmica, que beneficia a permeabilidade do circuito e a eficácia do tratamento.

Dependendo da terapia de purificação extracorporeal do sangue com anticoagulação com citrato, o cálcio é extraído do sangue do paciente em quantidade variável, o que torna necessária a administração de cálcio. Além disso, uma parte do citrato em perfusão para o RCA inevitavelmente entra na circulação sistêmica do paciente com o sangue novamente retransfundido. Isto leva a um aumento da concentração de citrato sistêmico, que geralmente estabiliza num novo nível dependendo da taxa real de perfusão de citrato e do metabolismo do citrato no fígado e outros tecidos.

Complexos de quelato cálcio-citrato presentes no sangue do paciente dissociam-se quando mais citrato é metabolizado do que infundido por via sistêmica. Como resultado final, o cálcio ionizado livre permanece no sangue e depois redistribui-se no organismo do paciente, onde é essencial tanto para a remodelação óssea como o eletrólito com funções celulares cruciais em todo o organismo (por exemplo, em células musculares e neurônios).

Propriedades farmacocinéticas

O citrato é um metabólito normal no corpo humano e uma substância intermediária no ciclo de Krebs. Esta via fisiológica em conjunto com a cadeia respiratória é, na maioria dos pacientes, capaz de processar grandes quantidades de citrato. O ciclo de Krebs ocorre na mitocôndria e todas as células que contêm essas organelas celulares podem metabolizar o citrato. Os tecidos ricos em mitocôndrias, como o fígado, os músculos esqueléticos e os rins, portanto, têm maior capacidade de gerar e eliminar o citrato.

Absorção e Distribuição

A absorção e a distribuição de sódio e citrato são determinadas pela condição clínica do paciente, pelo estado metabólico e pela função renal residual.

Biotransformação

Em humanos, o citrato é um intermediário na via metabólica central chamada ciclo de Krebs, conforme acima referido. O citrato é rapidamente metabolizado em vários órgãos/tecidos.

Eliminação

Uma parte substancial do citrato é removida com o efluente. A quantidade de citrato em perfusão sistemicamente é metabolizada na maioria das células somáticas.

Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos relevantes ao prescritor.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa.

Metabolismo do citrato gravemente comprometido por situação clínica conhecida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Monitorização de frequências de valores séricos de pacientes afetados.

As terapias indicadas requerem uma monitorização próxima do estado hemodinâmico do paciente, do equilíbrio de fluidos, do nível de glicose, do equilíbrio eletrolítico e ácido-base antes e durante o tratamento. A frequência exata depende do estado do paciente e da rapidez com que o tratamento pode provocar alterações no volume sanguíneo e na composição do paciente: por exemplo, a TPE pode invocar estas alterações mais rapidamente do que a CVVHD. O protocolo de tratamento e o RCA deve refletir isso mesmo.

- O cálcio ionizado do paciente, o pH e o bicarbonato, o sódio e o lactato de acordo com a necessidade clínica, deve ser medido no início ou pelo menos 1 hora após o início da terapia. As outras frequências de medição são de 1 hora para a TPE, 3-4 horas para a SLEDD, até 6-8 horas para a CVVHD e a CVVHDF.
- Quando as soluções equilibradas são utilizadas, a medição pré e pós-tratamento (TPE, SLEDD) ou a medição diária (CVVHD, CVVHDF) de magnésio e cálcio total pode ser suficiente.
- Uma monitorização mais intensiva geralmente exige uma frequência 2 a 4 vezes maior.
- Um analisador de gases do sangue deve estar diretamente acessível.
- É preferível um acesso arterial separado como local de amostra. Muitas vezes encontra-se disponível uma porta de amostra na linha de acesso, no entanto, a sua utilização pode originar resultados de medição falsos no caso da recirculação na extremidade do cateter.

Se a monitorização do cálcio ionizado do circuito fizer parte do protocolo RCA aplicado; a respectiva coleta da amostra é requerida. O protocolo RCA pode solicitar uma primeira medição dentro de 20 a 30 minutos após o início do tratamento para confirmar a configuração correta do circuito e as medições posteriores após cada adaptação da dose de Cifoban (aguardar > 5 minutos após o ajuste antes de recolher a amostra para o estabelecimento da nova concentração de cálcio ionizado).

Acúmulo de citrato devido ao metabolismo comprometido

Em crianças e em pacientes adultos com metabolismo de citrato reduzido, como por exemplo em pacientes com função hepática reduzida, hipóxia (hipoxemia) ou metabolismo de oxigénio alterado, o RCA pode levar à acúmulo de citrato. Os sinais são a hipocalcemia ionizada, um aumento da necessidade de substituição de cálcio, uma proporção do cálcio total em relação ao cálcio ionizado acima de 2,25 e/ou a acidose metabólica. Os primeiros sinais podem incluir a diminuição da depuração de lactato durante a terapia. Pode então ser necessário aumentar o fluxo do dialisado, reduzir o fluxo sanguíneo, reduzir a dosagem de citrato ou interromper a utilização de Cifoban para a anticoagulação. É recomendada a monitorização intensiva.

Excesso de Citrato

Cifoban é hipernatrémico e, uma vez metabolizado, uma fonte de bicarbonato. Ao decidir sobre a composição de outros fluidos dentro do protocolo RCA, as reduzidas concentrações de sódio e de bicarbonato são preferíveis (vide Posologia e Modo de Uso). A alcalose metabólica iatrogénica e a hipernatremia podem, entretanto, desenvolver-se e podem ser tratadas reduzindo o fluxo sanguíneo ou, quando abrangido pelo protocolo do RCA aplicado, aumentando o fluxo do dialisado. Estas intervenções reduzem a carga de citrato de sódio do paciente. Além disso, para a alcalose metabólica pode ser considerada a infusão controlada de cloreto de sódio a 0,9%. Da mesma forma, pode ser considerada para a hipernatremia, a infusão controlada de, por exemplo, uma solução de glicose a 5%. Em ambos os casos, a carga do volume adicional deve ser considerada pelo médico assistente.

Em alternativa, o entupimento do filtro (ou seja, a redução da permeabilidade do filtro) pode resultar em uma sobrecarga de citrato. O entupimento do filtro pode reduzir a remoção de cálcio, de citrato, de sódio e de outras substâncias e resultar em hipercalcemia, alcalose metabólica, hipernatremia e outros desvios do efeito esperado da terapia. Nesta situação, provavelmente não é possível corrigir as anomalias através das intervenções mencionadas acima. O filtro precisa assim ser trocado.

Carga de citrato insuficiente

Se as outras soluções utilizadas no protocolo do RCA compensarem o fornecimento de tampão de sódio e de bicarbonato do Cifoban, pode ocorrer a acidose metabólica iatrogênica e a hiponatremia. Estes desequilíbrios séricos podem ser controlados ao aumentar o fluxo sanguíneo ou, quando abrangido pelo protocolo do RCA, diminuindo o fluxo de dialisado. Estas intervenções aumentam a carga de citrato de sódio do paciente. Além disso, a acidose metabólica persistente e a hiponatremia podem ser tratadas pela perfusão controlada de uma solução de bicarbonato de sódio.

Imobilização prolongada do paciente

Com o RCA, os primeiros sinais do desenvolvimento de hipercalcemia ionizada podem ser mascarados pela redução na taxa de perfusão de cálcio. Especialmente os pacientes numa posição imobilizada prolongada podem sofrer de remodelação/desmineralização óssea, que resulta na libertação de cálcio dos ossos. O que pode levar a fraturas ósseas. Em pacientes com o RCA continuamente mais de 2 semanas, ou nos quais a taxa de infusão de cálcio está a diminuir progressivamente, os marcadores de remodelação óssea devem ser monitorizados rigorosamente.

Coagulação precoce apesar do RCA

A coagulação precoce pode ocorrer apesar do RCA adequado em pacientes que estão num estado (suspeito) de hipercoagulação (por exemplo, trombocitopenia induzida por heparina tipo II). Um anticoagulante sistêmico apropriadamente escolhido pode então ser necessário. O RCA pode ser utilizado além de melhorar ainda mais a permeabilidade do filtro.

Precauções

Intoxicações que resultam em disfunção mitocondrial

Os pacientes com disfunção mitocondrial grave conhecida (p.ex. intoxicações por paracetamol e metformina) podem ser preferencialmente tratados com um protocolo anticoagulante alternativo para mitigar o risco de acúmulo de citrato. Se o tratamento com Cifoban for iniciado, deve ser observada a posologia para populações especiais.

Hipocalcemia pré-existente

Pacientes em estado crítico podem ter hipocalcemia. Com o RCA, pode ocorrer a queda da concentração sistêmica de cálcio ionizado nas primeiras horas do tratamento, que se recupera posteriormente. Portanto, uma hipocalcemia pré-existente é preferencialmente tratada antes de iniciar o procedimento para reduzir o risco de sofrer de qualquer hipocalcemia clinicamente relevante após o início do tratamento.

Complexação e depuração de cálcio e magnésio

O citrato é quelante dos íons de cálcio e de magnésio que, através da eliminação consequente no filtro, podem causar hipocalcemia e/ou hipomagnesemia. A perfusão de cálcio para compensação de perdas costuma ser a prática padrão e a suplementação com magnésio também pode ser necessária. A necessidade de compensação deve fazer parte do protocolo RCA.

Substituição de produtos sanguíneos (TPE)

Produtos de plasma sanguíneo com citrato, por exemplo, o plasma fresco congelado, fazem regularmente parte do protocolo de troca para TPE em pacientes em estado crítico. Além de fornecer uma carga de citrato,

os hemoderivados também podem ser hipernatrêmicos. Conseqüentemente, o risco de acúmulo de citrato e a sobrecarga de citrato é aumentada (ver acima). A gestão deve fazer parte do protocolo RCA.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez e lactação

Não existem dados sobre a utilização de Cifoban em mulheres grávidas ou lactantes. Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. Cifoban não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com o RCA.

Fertilidade

Não existem dados humanos disponíveis sobre o efeito do sódio e do citrato na fertilidade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas:

Não relevante

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações específicas do produto

Não são esperadas interações medicamentosas farmacodinâmicas entre os constituintes de Cifoban. As interações só podem ser esperadas pelo uso terapêutico inadequado ou incorreto da solução.

Não foram realizados estudos de interação ou de compatibilidade com outros medicamentos. Assim, nenhuma outra substância ou solução deve ser adicionada ao Cifoban.

As soluções com cálcio aplicadas ao nível do filtro (ou seja, fluido de diálise) ou acima do filtro podem reduzir o efeito de Cifoban.

As interações são concebíveis com produtos enriquecidos com sódio, o que pode aumentar o risco de hipernatremia. Igualmente, produtos com bicarbonato (ou precursores metabolizados produzindo bicarbonato, por exemplo, o acetato) podem aumentar o risco de uma concentração elevada de bicarbonato no sangue (alcalose metabólica). Da mesma forma, os produtos derivados do sangue com citrato podem aumentar o risco de uma concentração mais elevada de citrato no sangue (hipocalcemia, acidose metabólica) e aumentar o risco de uma concentração elevada de bicarbonato no sangue (alcalose metabólica).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

O conteúdo deve ser usado imediatamente após a abertura.

Manter a bolsa na embalagem exterior para proteger da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Cifoban é uma solução límpida e incolor e praticamente isenta de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração de Cifoban deve ocorrer apenas com base na prescrição de um médico familiarizado com a aplicação do RCA nas modalidades específicas de CVVHD, CVVHDF, SLEDD e TPE. Para a população pediátrica, Cifoban deve ser prescrito e monitorizado por médicos competentes nas modalidades de tratamento acima mencionados em crianças.

Posologia

• Adultos

A taxa de infusão pré-filtro de Cifoban deve ser titulada proporcionalmente ao fluxo sanguíneo do circuito extracorporeal para atingir uma supressão suficiente do cálcio ionizado do sangue dentro do filtro de acordo com o protocolo RCA aplicado. Normalmente, deve ter-se como objetivo uma concentração de cálcio ionizado pós-filtro abaixo de 0,3-0,35 mmol/L, o que geralmente é obtido com a dosagem de 4-5 mmol de citrato por litro de sangue tratado. O fluxo de Cifoban necessário (em ml/min) pode ser calculado ao multiplicar a dosagem pretendida de citrato pelo fluxo sanguíneo (em ml/min) e dividindo por 136 mmol/L (ou seja, a concentração de citrato de Cifoban). A concentração de cálcio ionizado sistêmico do paciente deve ser mantida no intervalo fisiológico normal, o que habitualmente requer suplementação de cálcio.

O volume de aplicação de Cifoban em pacientes adultos não deve ultrapassar 10,4 litros/dia. O fluxo sanguíneo extracorporeal deve ser suficiente para atingir os objetivos da terapia, mas deve ser mantido baixo o suficiente para evitar a infusão desnecessária de citrato e promover a depuração do citrato dentro do filtro aplicado. Isto atenua o risco de sobrecarga de citrato e acúmulo de citrato (ver secção 4.4). Os fluxos sanguíneos mais elevados em combinação com uma dosagem mais baixa de Cifoban podem reduzir desnecessariamente a permeabilidade do filtro. Em relação à composição dos fluidos de diálise e substituição dentro do protocolo de tratamento indicado, devem ser consideradas as soluções isentas de cálcio, de baixo teor de sódio e de baixo bicarbonato. Devem ser selecionados de acordo com o sódio associado ao Cifoban e o fornecimento de tampão de acordo com o protocolo aplicado.

Deve ser considerada uma solução de diálise sem cálcio particularmente para terapias aplicadas continuamente. Uma solução de diálise com cálcio pode ser considerada para SLEDD quando uma solução livre de cálcio adequada não estiver disponível. Neste caso, uma concentração de cálcio ionizado pós-filtro mais elevada pode ser aceita de acordo com a duração relativamente curta do tratamento ou, em alternativa, Cifoban pode ser doseado para uma concentração mais elevada por litro de sangue tratado. Aceitar concentrações mais elevadas de cálcio ionizado pós-filtro pode também ser apropriado em TPE, especialmente quando o fluido de substituição contém citrato (ver secção 4.4). Cifoban deve então ser administrado numa concentração mais reduzida por litro de sangue tratado.

Quando utilizado em combinação com uma solução de diálise sem cálcio para CVVHD ou CVVHDF com um teor de sódio de 133 mmol/L e um teor de bicarbonato de 20 mmol/L, a quantidade de citrato adicionada no sangue antes de entrar no filtro de diálise deve ser direcionada para 3 a 5 mmol/L de sangue durante a CVVHD e de 3 a 5,5 mmol/L de sangue durante os modos de tratamento CVVHDF, respetivamente. Uma orientação de dosagem semelhante pode ser aplicável a outros protocolos de tratamento.

• Grupos especiais

Pacientes com metabolismo de citrato comprometido

Cifoban pode ser aplicado em pacientes com risco de deficiência do metabolismo de citrato (por exemplo, choque com acidose láctica grave, insuficiência hepática grave).

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de citrato suficientemente reduzida.

Quando tratado com a CVVHD ou a CVVHDF com um fluxo sanguíneo não superior a 100-120 mL/min, a carga de citrato é normalmente mantida suficientemente reduzida. A dosagem de citrato pode ser iniciada com 4-5 mmol/L de sangue, de acordo com o protocolo, e pode apenas ter de ser reduzida após sinais claros de acúmulo de citrato.

Quando tratado com a SLEDD com um fluxo sanguíneo não superior a aproximadamente 150-200 mL/min, e pelo menos um fluxo de dialisante igual e uma duração de tratamento que não vai além de 12 horas, a carga de citrato dos pacientes é geralmente mantida suficientemente reduzida. Quando é aplicado o dialisado com cálcio, a dosagem de citrato pode ser iniciada com até 6-7 mmol/L de sangue, de acordo com o protocolo, e pode apenas ter de ser reduzida em caso de sinais claros de acúmulo de citrato.

Na terapia TPE, a depuração do citrato do filtro é geralmente limitada e comparativamente mais reduzida, devido às frações de filtração máximas aceitáveis. A exposição ao citrato pode ser aumentada usando plasma fresco congelado (FFP) para a troca. É recomendado um fluxo sanguíneo não superior a 100-120 mL/min ao trocar com FFP. A dosagem de citrato pode ser iniciada com 3-4 mmol/L de sangue, de acordo com o protocolo, e pode apenas ter de ser reduzida após sinais claros de acúmulo de citrato.

Em todas estas terapias, é recomendada uma monitorização intensiva para prevenir o desenvolvimento do acúmulo de citrato.

- População geriátrica

Os pacientes idosos podem apresentar um risco de deficiência do metabolismo de citrato. Não é necessária a redução da dose. Recomenda-se a monitorização frequente para detectar a acúmulo de citrato.

- População pediátrica

A segurança e eficácia de Cifoban em recém-nascidos prematuros ainda não foram estabelecidas. Os dados disponíveis são insuficientes.

Cifoban pode ser administrado em crianças de todas as faixas etárias (de recém-nascidos a termo até adolescentes), quando a carga de citrato do paciente permanece suficientemente reduzida. Para os pacientes mais novos, os dados disponíveis são escassos. O equipamento utilizado deve suportar a administração pediátrica para o peso fornecido, incluindo os reduzidos fluxos sanguíneos necessários.

Fluxo sanguíneo e orientação da dose de citrato por categoria de idade

Crianças (0 a 23 meses): se o fluxo sanguíneo de 7-8 mL/kg/ min (ou superior) for necessário por equipamento utilizado, a dosagem de citrato deve ser iniciada com aprox. 3 mmol/L de sangue.

Crianças (2 a 11 anos): o fluxo sanguíneo não deve ultrapassar 5-6 mL/kg/min; a dosagem de citrato pode ser iniciada com aprox. 4 mmol/L de sangue, de acordo com o protocolo.

Adolescentes (12 a 17 anos): o fluxo sanguíneo deve ser suficiente para atingir os objetivos da terapia e geralmente não deve exceder o fluxo sanguíneo de adultos com peso semelhante. A dosagem de citrato pode ser iniciada com aprox. 4 mmol/L de sangue, de acordo com o protocolo.

A dosagem de citrato pode ter que ser reduzida em caso de sinais claros de acúmulo de citrato. Quando tratado com a CVVHD ou a CVVHDF, é preferencialmente o objetivo a concentração de cálcio ionizado pós-filtro abaixo de 0,3-0,35 mmol/L, mas este objetivo depende da dose viável de citrato.

É necessário monitoramento intensificado para prevenir o desenvolvimento de excesso de citrato e a acúmulo de citrato em recém nascidos e crianças pequenas, sendo recomendado em crianças e adolescentes. Consultar também as considerações de posologia fornecidas acima para pacientes com metabolismo de citrato comprometido. Para limitar o excesso de citrato do paciente, é necessária uma taxa de troca modesta quando a troca com plasma fresco congelado é indicada, juntamente com a substituição paralela de cálcio recomendada para manter uma concentração normal de cálcio ionizado sistêmico.

Os volumes máximos de infusão exemplar para recém-nascidos a termo até pesos de adolescentes são indicados na tabela abaixo. É importante salientar que os volumes de aplicação diários típicos permanecem claramente abaixo destes limites, em consequência da utilização de fluxos sanguíneos moderados, conforme descrito acima.

Peso corporal (kg)	Volume máximo de aplicação (litro/dia)
2,5	1,6
3	1,9
5	2,2
10	3,2
20	4,9
30	6,4
40	8,5
50 e superior	10,4

Modo de administração

Uso extracorporal. Apenas para infusão no circuito sanguíneo extracorporal.

Infusão apenas por uma bomba integrada dentro do dispositivo de purificação de sangue extracorporal, que é destinado pelo seu fabricante para a infusão de uma solução concentrada de citrato no segmento de pré-bomba do sistema do acesso da linha de sangue, para mitigar o risco de qualquer sobredosagem inadvertida. O dispositivo também deve remover o volume fornecido pelo Cifoban para o efluente, para evitar a sobrecarga de fluidos.

As advertências e precauções especiais de utilização devem ser consultadas, em especial as referentes à monitorização e à necessidade de substituições adicionais.

Cifoban só deve ser utilizado de acordo com um protocolo apropriado para anticoagulação regional com citrato (RCA). Só deve ser utilizado por, ou sob a direção de, um médico competente na aplicação do RCA e por profissionais de saúde que sejam suficientemente formados nas terapias indicadas e na aplicação dos produtos envolvidos.

Devem ser seguidas as instruções de manuseamento do dispositivo de purificação de sangue extracorporal utilizado e o sistema de linhas fornecido pelo fabricante.

Cifoban pode ser utilizado para RCA numa unidade de cuidados intensivos ou sob condições semelhantes, onde deve ser utilizado sob rigorosa supervisão médica e monitorização contínua.

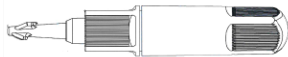
Instruções de uso do medicamento antes da administração:

As bolsas de solução são equipadas com um **conector Safe Lock**.

Devem ser considerados os seguintes pontos antes da utilização da bolsa de solução:

Uma técnica asséptica deve ser utilizada durante a administração ao paciente. A solução deve ser usada imediatamente após a abertura para evitar contaminação microbiológica.

Para bolsas de solução equipados com um conector Safe•Lock (transparente):



1. Separe as duas bolsas na costura de abertura sem danificar a integridade do invólucro.
2. Remova o invólucro apenas imediatamente antes de utilizar a solução. Verifique a bolsa da solução (rótulo, prazo de validade, transparência da solução, bolsa e invólucro não danificados).
Os recipientes de plástico podem ocasionalmente ser danificados durante o transporte do fabricante para a clínica de diálise ou hospital ou dentro da própria clínica. Isto pode levar à contaminação e ao crescimento de bactérias ou fungos na solução. Portanto, a inspeção cuidadosa da bolsa e da solução antes da utilização é essencial. Deve ser dada particular atenção até mesmo ao menor dano na selagem da bolsa, nas costuras e nos cantos da bolsa. A solução só deve ser utilizada se estiver incolor e transparente e se a bolsa e o conector não estiverem danificados e intactos.
3. Coloque a bolsa no acessório dedicado usando o orifício para ganchos.
4. Remova a tampa de proteção do conector **Safe•Lock transparente** e prenda o conector apenas na parte correspondente para evitar conexões incorretas. Não toque em nenhuma parte interna, especialmente não toque na parte superior do conector. A parte interna do conector é fornecida estéril e não se destina a ser tratada com desinfetantes químicos. Ligue o conector da bolsa com a parte apropriada e exerça o movimento de torção em conjunto.
5. Antes de iniciar o tratamento e em caso de trocas de bolsa, parta o pin frágil do conector da bolsa e certifique-se de que o pin está completamente partido.
6. prossiga com as etapas adicionais conforme indicado no protocolo RCA de tratamento aplicado.

A solução não se destina a ser utilizada para a adição de quaisquer medicamentos.

Apenas para uma única utilização. Qualquer resíduo de solução e recipiente danificado não utilizada deverá ser rejeitado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos colaterais potenciais podem ser previstos para o uso da solução ou modo de tratamento:

Classe de Órgãos do sistema

Termo preferido

Frequência

Distúrbios do Sistema Imunológico

Frequência desconhecida:

- Hipersensibilidade

Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição

Muito frequentes ($\geq 1/10$):

- Hipocalcemia ($< 1,1$ mmol/L)
- Hipernatremia (> 145 mmol/L)
- Alcalose metabólica (pH $> 7,45$)

Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

- Hipocalcemia grave ($< 0,9$ mmol/L)
- Hipomagnesemia ($< 0,7$ mmol/L)
- Hipernatremia grave (> 155 mmol/L)
- Alcalose metabólica grave (pH $> 7,55$)

- Acidose metabólica grave (pH <7,2)

Frequência desconhecida:

- Excesso de líquidos

Distúrbios do Sistema Nervoso

Frequência desconhecida:

- Dor de cabeça *
- Convulsão *
- Coma * **

Distúrbios Cardíacos

Frequência desconhecida:

- Arritmia *
- Parada cardíaca * **
- Edema pulmonar (na sequência da acidose metabólica grave)

Distúrbios Vasculares

Frequência desconhecida:

- Hipotensão *

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

Frequência desconhecida:

- Broncoespasmo *
- Paragem respiratória * **
- Taquipneia (Respiração de Kussmaul, devido à acidose metabólica grave)

Distúrbios Gastrointestinais

Frequência desconhecida:

- Vômitos *

Distúrbios Musculo esqueléticos e dos Tecidos Conjuntivos

Frequência desconhecida:

- Espasmos musculares/cãibras *

*Devido a (grave) desequilíbrio eletrolítico (por exemplo, hipocalcemia, hipernatremia, hipomagnessemia) ou alcalose metabólica.

** Potencialmente fatal.

Acontecimentos indesejáveis também podem resultar do equipamento e de outras soluções utilizadas na terapia. Consultar o folheto informativo aplicável / instruções de uso.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A administração inadvertida de volumes muito elevados de Cifoban pode levar a uma sobredosagem, o que pode causar uma situação de risco de vida para o paciente.

A infusão inadequada de grandes quantidades de citrato causa hipocalcemia aguda (e alcalose metabólica, hipernatremia) podendo expor o paciente a complicações neurológicas e cardíacas. Este distúrbio precisa ser corrigido interrompendo/diminuindo imediatamente a quantidade de solução de Cifoban e pela administração intravenosa de cálcio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS: 1. 3223.0114

Responsável Técnico: Wagner Hirata – CRF/SP nº 23.795

Fabricado por:

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Frankfurter Straße 6-8, 66606 St. Wendel

Alemanha

Importado por:

Fresenius Medical Care Ltda.

Rua Amoreira, 891 – Jardim Roseira, Jaguariúna/SP. CEP: 13.917-472

CNPJ: 01.440.590/0001-36

Indústria Brasileira

SAC: 0800-0123434

USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
XX/10/2024		10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão inicial	NA	Todas