

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Cifoban** 136 mmol/l soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cifoban viene fornito in una sacca da 1500 ml di soluzione pronta all'uso.

1000 ml di soluzione contengono:

Sodio citrato 40,0 g

Na<sup>+</sup> 408 mmol

Citrato<sup>3-</sup> 136 mmol

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Uso extracorporeo. Esclusivamente per somministrazione nel circuito ematico extra-corporeo.

La soluzione è trasparente e incolore e praticamente priva di particelle.

Osmolarità teorica: 544 mOsm/l

pH: 7.1 – 7.5

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cifoban è usato per l'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) nell'emodialisi veno-venosa continua (CVVHD), nell'emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF), nella dialisi prolungata a bassa efficienza (giornaliera) (SLEDD) e nello scambio plasmatico terapeutico (TPE) attraverso separazione del plasma su membrana.

Cifoban è indicato negli adulti e nei bambini di tutte le fasce di età (eccetto i neonati pretermine).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cifoban deve essere prescritto solo da medici competenti nell'applicazione della RCA nella modalità di trattamento specifica per la CVVHD, la CVVHDF, la SLEDD e/o il TPE. Per la popolazione pediatrica, Cifoban deve essere prescritto e monitorato da medici competenti nelle suddette modalità di trattamento nei bambini.

#### Posologia

## **Adulti**

La velocità di infusione pre-filtro di Cifoban deve essere titolata proporzionalmente al flusso ematico del circuito extra-corporeo per raggiungere una sufficiente soppressione del calcio ionizzato del sangue all'interno del filtro come da protocollo RCA. Generalmente, si deve puntare a una concentrazione di calcio ionizzato post-filtro al di sotto di 0,3-0,35 mmol/l, che viene solitamente raggiunta con una somministrazione di 4-5 mmol di citrato per litro di sangue trattato. Il flusso di Cifoban richiesto (in ml/min) può essere calcolato moltiplicando questo dosaggio di citrato previsto per il flusso sanguigno (in ml/min) e dividendo per 136 mmol/l (cioè la concentrazione di citrato di Cifoban). La concentrazione sistemica di calcio ionizzato del paziente deve essere mantenuta nell'intervallo fisiologico normale, che comunemente richiede un'integrazione di calcio.

Il volume di applicazione di Cifoban in pazienti adulti non deve superare 10,4 l/die. Il flusso ematico extra-corporeo deve essere sufficiente a raggiungere gli obiettivi della terapia ma deve essere tenuto sufficientemente basso per evitare un'infusione di citrato non necessaria e favorire la clearance di citrato all'interno del filtro applicato. Ciò riduce il rischio di sovraccarico e di accumulo di citrato (vedere paragrafo 4.4). Flussi ematici più elevati in combinazione con un dosaggio più basso di Cifoban possono ridurre inutilmente la pervietà del filtro. Per quanto riguarda la composizione della dialisi e la sostituzione di liquidi nell'ambito del protocollo di trattamento indicato, si devono considerare soluzioni prive di calcio, e a basso contenuto di sodio e bicarbonato. Queste devono essere selezionate in considerazione dell'apporto di calcio e del tampone associati a Cifoban per il protocollo applicato.

Si deve considerare una soluzione per dialisi priva di calcio specialmente per le terapie ad applicazione continua. Una soluzione per dialisi contenente calcio può essere presa in considerazione per la SLEDD quando non siano disponibili soluzioni adatte prive di calcio. In questo caso, può essere accettabile una concentrazione di calcio ionizzato post-filtro più elevata in vista della durata relativamente breve del trattamento o, in alternativa, Cifoban può essere somministrato a una concentrazione più elevata per litro di sangue trattato. L'accettazione di concentrazioni di calcio ionizzato post-filtro più elevate può essere altrettanto appropriata nel TPE, soprattutto quando il fluido di sostituzione contiene citrato (vedere paragrafo 4.4). Cifoban deve allora essere somministrato a una concentrazione più bassa per litro di sangue trattato.

Se usato in combinazione con una soluzione per dialisi priva di calcio per la CVVHD o la CVVHDF con un contenuto di sodio di 133 mmol/l e un contenuto di bicarbonato di 20 mmol/l, la quantità di citrato aggiunta al sangue prima di entrare nel filtro di dialisi deve essere rispettivamente di 3-5 mmol/l di sangue durante la modalità di trattamento CVVHD e di 3-5,5 mmol/l di sangue durante la modalità di trattamento CVVHDF. Un simile orientamento può essere applicabile al dosaggio con altri protocolli di trattamento.

## **Popolazioni particolari**

### *Pazienti con metabolismo del citrato compromesso*

Cifoban può essere applicato in pazienti a rischio di avere il metabolismo del citrato compromesso (ad es. shock con acidosi lattica grave, grave insufficienza epatica).

Il trattamento può essere iniziato con una dose sufficientemente bassa di citrato.

In caso di trattamento con CVVHD o CVVHDF a flussi ematici che non superano 100-120 ml/min, il carico di citrato viene generalmente mantenuto basso. La somministrazione di citrato può essere iniziata a 4-5 mmol/l di sangue, come da protocollo, e può dover essere ridotta solo alla comparsa di chiari segni di accumulo di citrato (fare riferimento al paragrafo 4.4).

In caso di trattamento con SLEDD a flussi ematici che non superano all'incirca 150-200 ml/min, un flusso di dialisato quantomeno simile, e una durata di trattamento che non va oltre le 12 ore, il carico

di citrato del paziente viene generalmente mantenuto sufficientemente basso. Quando si applica un dialisato a base di calcio, la somministrazione di citrato può essere iniziata fino a 6-7 mmol/l di sangue, come da protocollo, e può dover essere ridotta solo alla comparsa di chiari segni di accumulo di citrato (fare riferimento al paragrafo 4.4).

Nel TPE, la clearance di citrato nel filtro è generalmente limitata, relativamente più bassa, per via di frazioni di filtrazioni massime accettabili. L'esposizione al citrato può ulteriormente essere aumentata utilizzando plasma fresco congelato (FPP) per lo scambio. Quando lo scambio avviene con FPP, si raccomandano flussi ematici che non superino i 100-120 ml/min. La somministrazione di citrato può essere iniziata a 3-4 mmol/l di sangue, come da protocollo, e può dover essere ridotta solo alla comparsa di chiari segni di accumulo di citrato (fare riferimento al paragrafo 4.4).

In tutte queste terapie, si raccomanda di intensificare il monitoraggio per prevenire lo sviluppo di accumulo di citrato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione geriatrica*

I pazienti anziani possono essere a rischio di metabolismo del citrato compromesso. Non è richiesta alcuna riduzione della dose. Si raccomanda un frequente monitoraggio per rilevare l'accumulo di citrato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Cifoban nei neonati pretermine non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati sufficienti (vedere paragrafo 4.4).

Cifoban può essere impiegato nei bambini di tutte le fasce di età (dai neonati a termine fino agli adolescenti), quando il carico di citrato del paziente resta sufficientemente basso. Si noti che, per i pazienti più piccoli, i dati disponibili sono scarsi. L'attrezzatura utilizzata deve supportare l'impiego pediatrico, adattata al l peso dato, inclusi i bassi flussi ematici necessari.

#### *Guida per flussi ematici e dosi di citrato in base alla categoria di età*

- Bambini (da 2 a 11 anni): il flusso ematico non deve superare 5-6 ml/kg/min; la somministrazione di citrato può essere iniziata approssimativamente a 4 mmol/l di sangue, come da protocollo.
- Adolescenti (da 12 a 17 anni): il flusso ematico deve essere sufficiente per raggiungere gli obiettivi terapeutici e generalmente non deve superare i flussi ematici negli adulti di peso simile. La somministrazione di citrato può essere iniziata approssimativamente a 4 mmol/l di sangue, come da protocollo.
- Neonati fino ai lattanti (0-23 mesi): se è necessario un flusso ematico di 7-8 ml/kg/min (o più elevato) per via dell'attrezzatura utilizzata, la somministrazione di citrato può essere iniziata approssimativamente a 3 mmol/l di sangue.

La somministrazione di citrato può dover essere ridotta alla comparsa di chiari segni di accumulo di citrato (fare riferimento al paragrafo 4.4). In caso di trattamento con CVVHD o CVVHDF, è preferibile puntare a una concentrazione di calcio ionizzato post-filtro al di sotto di 0,3-0,35 mmol/l, ma tale obiettivo dipende dalla dose di citrato possibile.

Nei neonati fino ai lattanti è necessario un monitoraggio intensivo per prevenire lo sviluppo di sovraccarico e accumulo di citrato (vedere paragrafo 4.4), e nei bambini e negli adolescenti ciò è raccomandato.

Inoltre, si prega di fare riferimento alle considerazioni relative alla posologia fornite sopra per i pazienti con metabolismo del citrato compromesso. Per limitare il carico di citrato per il paziente, è

necessaria una velocità di scambio modesta, quando è indicato lo scambio con plasma fresco congelato, insieme a una sostituzione parallela di calcio raccomandata per mantenere una normale concentrazione sistemica di calcio ionizzato.

Nella tabella sottostante sono forniti i volumi massimi di infusione per il peso ideale di neonati a termine fino agli adolescenti. Si noti che i volumi giornalieri normali di applicazione restano chiaramente al di sotto di questi limiti in seguito all'uso di flussi ematici moderati come descritto sopra.

Peso corporeo (kg)	Volume massimo di applicazione (litro/die)
2,5	1,6
3	1,9
5	2,2
10	3,2
20	4,9
30	6,4
40	8,5
50 e oltre	10,4

#### Modo di somministrazione

Usò extracorporeo. Esclusivamente per infusione nel circuito ematico extra-corporeo.

Esclusivamente per infusione tramite pompa integrata all'interno di un dispositivo di purificazione ematica extra-corporea, destinata dal fabbricante all'infusione di una soluzione concentrata di citrato nel segmento pre-pompa del sistema di cannule di accesso ("linea di accesso ematico") per ridurre il rischio di sovradosaggio accidentale (vedere paragrafo 4.9). Il dispositivo deve inoltre rimuovere il volume fornito da Cifoban nell'effluente, per prevenire sovraccarico di fluidi (vedere paragrafo 4.8).

Si devono considerare le avvertenze speciali e le precauzioni al paragrafo 4.4, in particolare quelle che riguardano il monitoraggio e la necessità di sostituzioni aggiuntive.

Inoltre:

- Cifoban deve essere usato esclusivamente secondo un appropriato protocollo per la RCA. Dovrà essere utilizzato esclusivamente da un medico competente nell'applicazione di RCA, o sotto la sua direzione, o da operatori sanitari sufficientemente addestrati nelle terapie indicate e nell'applicazione dei prodotti coinvolti.
- Bisogna attenersi alle istruzioni fornite dal fabbricante per la manipolazione del dispositivo per la depurazione ematica extra-corporea e del sistema di cannule
- Cifoban può essere usato per RCA nelle unità di terapia intensiva o in simili condizioni, dove deve essere usato sotto stretta supervisione medica e monitoraggio continuo.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo
- Noto metabolismo del citrato gravemente compromesso (vedere paragrafo 4.4 Accumulo di citrato dovuto a metabolismo compromesso)

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Avvertenze

### ***Frequenze di monitoraggio dei valori sierici impattati***

Le terapie indicate richiedono uno stretto monitoraggio dello stato emodinamico, dell'equilibrio dei fluidi, della glicemia, dell'equilibrio elettrolitico e acido-base del paziente prima e durante il trattamento. La frequenza esatta dipende dallo status del paziente e da quanto rapidamente il trattamento riesca a provocare alterazioni nel volume e nella composizione del sangue del paziente: ad es. il TPE può provocare queste alterazioni più rapidamente rispetto alla CVVHD. Il protocollo del trattamento e della RCA devono riflettere questo dato.

Quando si utilizza Cifoban, questi possono includere le seguenti frequenze e dettagli di monitoraggio:

- Il calcio ionizzato, il pH e bicarbonato, il sodio e il lattato del paziente in base alle esigenze cliniche devono essere misurati al basale e almeno entro 1 ora dall'avvio della terapia. Ulteriori frequenze ideali per la misurazione sono 1 volta all'ora per il TPE, 3-4 volte l'ora per la SLEDD, fino a 6-8 volte l'ora per CVVHD e CVVHDF.
- Quando si utilizzano soluzioni bilanciate, una misurazione pre- e post-trattamento (TPE, SLEDD) oppure una misurazione giornaliera (CVVHD, CVVHDF) di magnesio e calcio totale può essere sufficiente.
- Un monitoraggio più intenso in genere richiede una frequenza 2-4 volte più elevata.
- Dovrà essere assicurato l'accesso diretto a un analizzatore di gas ematico.
- Per la sede di campionamento, è preferibile un accesso arterioso separato. Spesso è disponibile una porta di campionatura nella linea di accesso, tuttavia, nel caso di ri-circolazione nella punta del catetere, il suo utilizzo può dar luogo a falsi risultati delle misurazioni.

Se il monitoraggio del calcio ionizzato nel circuito è parte del protocollo RCA applicato, è necessaria una porta rispettiva di campionamento. Il protocollo RCA può richiedere una prima misurazione entro 20-30 minuti dopo l'inizio del trattamento per confermare la corretta attrezzatura del circuito e le seguenti misurazioni dopo ciascun adattamento della dose di Cifoban (attendere >5 minuti dopo l'aggiustamento prima di prendere il campione per stabilire la nuova concentrazione di calcio ionizzato).

### ***Accumulo di citrato dovuto a metabolismo compromesso***

Nei bambini e nei pazienti adulti con metabolismo del citrato ridotto, come ad esempio in pazienti con funzione epatica ridotta, ipossia (ipossiemia) o metabolismo dell'ossigeno disturbato, la RCA può portare ad accumulo di citrato. I segni sono ipocalcemia ionizzata, fabbisogno aumentato di sostituzione del calcio, una proporzione di calcio ionizzato in eccesso totale al di sopra di 2,25 e/o acidosi metabolica. Segni precoci possono includere ridotta clearance del lattato durante la terapia. Può essere allora necessario aumentare il flusso del dialisato, ridurre il flusso ematico, ridurre la somministrazione di citrato o interrompere l'uso di Cifoban per l'anticoagulazione. Si raccomanda di intensificare il monitoraggio.

### ***Sovraccarico di citrato***

Cifoban è ipernatriemico e, una volta metabolizzato, è una fonte di bicarbonato. Nella scelta della composizione di altri fluidi all'interno del protocollo della RCA, sono preferibili basse concentrazioni di sodio e bicarbonato (fare riferimento al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Possono comunque svilupparsi alcalosi metabolica iatrogena e ipernatriemia che possono essere gestite riducendo il flusso ematico o, se previsto dal protocollo RCA applicato, aumentando il flusso del dialisato. Questi interventi riducono il carico di sodio citrato del paziente. Inoltre, per l'alcalosi metabolica, si può considerare un'infusione controllata di cloruro di sodio allo 0,9%. Allo stesso modo, per l'ipernatriemia si può considerare un'infusione controllata, ad esempio, di glucosio al 5%. In entrambi i casi, il carico di volume aggiuntivo deve essere considerato dal medico curante.

In alternativa, l'ostruzione del filtro (ad es. ridotta permeabilità del filtro) può causare sovraccarico di citrato. L'ostruzione del filtro può ridurre la rimozione di calcio, citrato, sodio e altre sostanze, e quindi può dar luogo a ipercalcemia, alcalosi metabolica, ipernatriemia e altre deviazioni rispetto

all'effetto atteso della terapia. In situazioni di questo tipo, è probabile che non sia più possibile correggere le anomalie attraverso gli interventi summenzionati. È allora necessario cambiare il filtro.

Per il sovradosaggio accidentale del medicinale, fare riferimento al paragrafo 4.9.

### ***Carico di citrato insufficiente***

Se le altre soluzioni utilizzate nel protocollo RCA sovracompensano l'apporto di tampone di sodio e bicarbonato di Cifoban, possono svilupparsi acidosi metabolica iatrogena e iponatriemia. Questi squilibri sierici possono essere gestiti con l'aumento di flusso ematico o, se previsto dal protocollo RCA, riducendo il flusso di dialisato. Questi interventi aumentano il carico di sodio citrato del paziente. Inoltre, acidosi metabolica iatrogena e iponatriemia persistenti possono essere gestite tramite infusione controllata di una soluzione di bicarbonato di sodio.

### ***Immobilizzazione prolungata del paziente***

Nell'ambito della RCA, il segno precoce di un'ipercalcemia ionizzata può essere mascherata da una riduzione della velocità di infusione del calcio. Soprattutto i pazienti in posizione immobilizzata prolungata possono subire un rimodellamento osseo/demineralizzazione, che dà luogo a un rilascio di calcio dalle ossa. Ciò può portare, in sostanza, a fratture ossee. I pazienti sottoposti a RCA continuativamente per più di 2 settimane, o nei quali la velocità di infusione del calcio va progressivamente riducendosi, devono essere strettamente monitorati i marker del turnover osseo.

### ***Coagulazione precoce nonostante la RCA***

Nonostante un'adeguata RCA, può verificarsi coagulazione precoce nei pazienti che sono in (sospetto) stato ipercoagulante (ad es. trombocitopenia di tipo II indotta da eparina). Può essere necessario un anticoagulante sistemico scelto in maniera appropriata. La RCA può essere utilizzata in aggiunta per migliorare ulteriormente la pervietà del filtro.

### **Precauzioni**

#### ***Intossicazioni che causano disfunzione mitocondriale***

I pazienti con nota disfunzione mitocondriale grave (ad es. intossicazioni da paracetamolo e metformina) devono essere preferibilmente trattati con un protocollo anticoagulante alternativo per mitigare il rischio di accumulo di citrato (vedere sopra in questo paragrafo 4.4). Se viene iniziato il trattamento con Cifoban, si deve seguire la posologia per le popolazioni particolari al paragrafo 4.2.

#### ***Ipocalcemia preesistente***

I malati gravi possono presentare ipocalcemia. Con la RCA, può esserci un calo della concentrazione di calcio ionizzato sistemico durante le prime ore di trattamento, che si recupera successivamente. Pertanto, l'ipocalcemia preesistente deve essere preferibilmente trattata prima di iniziare la procedura per ridurre il rischio di incorrere in ipocalcemia clinicamente rilevante dopo l'inizio del trattamento.

#### ***Complessazione e clearance di calcio e magnesio***

Il citrato chela gli ioni di calcio e magnesio, cosa che potrebbe causare ipocalcemia (vedere paragrafi 4.8 e 4.9) e/o ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.8) attraverso la successiva eliminazione attraverso il filtro. L'infusione di calcio per compensare le perdite è spesso una pratica standard. Potrebbe inoltre essere necessaria un'integrazione di magnesio. La necessità di compensare le perdite deve fare parte del protocollo RCA.

#### ***Scambio plasmatico terapeutico (TPE)***

I Prodotti derivati dal plasma ematico contenenti citrato, ad es. il plasma fresco congelato, fanno abitualmente parte del protocollo di scambio per il TPE nei malati gravi. Oltre a fornire il carico di citrato, i prodotti ematici possono essere anche ipernatriemici. Pertanto, il rischio sia di accumulo che di sovraccarico di citrato è aumentato (vedere sopra). Il loro trattamento deve fare parte del protocollo RCA.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Interazioni prodotto-specifiche

Non sono attese interazioni farmacodinamiche tra i costituenti di Cifoban. Potrebbero essere attese interazioni solo per via di un uso terapeutico inadeguato o non corretto della soluzione (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Non sono stati eseguiti studi di interazione o incompatibilità con altri medicinali. Pertanto, non devono essere aggiunte altre sostanze o soluzioni a Cifoban (vedere anche paragrafo 6.2).

Le soluzioni contenenti calcio applicate a livello del filtro (ad es. fluido di dialisi) o a monte del filtro possono ridurre l'effetto di Cifoban.

Sono plausibili interazioni con prodotti arricchiti di sodio, che possono aumentare il rischio di ipernatriemia (vedere paragrafo 4.8). Analogamente, i prodotti contenenti bicarbonato (o i precursori metabolizzati che producono bicarbonato, ad es. acetato) possono aumentare il rischio di un'elevata concentrazione di bicarbonato nel sangue (alcalosi metabolica, vedere paragrafo 4.8). Analogamente, i prodotti ematici contenenti citrato possono aumentare il rischio di concentrazioni più elevate di citrato nel sangue (ipocalcemia, acidosi metabolica, vedere paragrafo 4.8) e aumentare il rischio di concentrazioni elevate di bicarbonato nel sangue (alcalosi metabolica, vedere paragrafo 4.8).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza e allattamento

Non ci sono dati sull'uso di Cifoban in donne in gravidanza o che stanno allattando al seno. Gli studi sugli animali sono insufficienti per quel che riguarda la tossicità per la riproduzione. Cifoban non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento al seno a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con RCA.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto del sodio e del citrato sulla fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati possono essere dovuti alla soluzione di Cifoban o al trattamento di dialisi.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Effetti indesiderati (Termine preferito)
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	<i>Non nota</i>	Ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</i>	Ipocalcemia (<1,1 mmol/l) (vedere paragrafo 4.4).
		Ipersnatriemia (>145 mmol/l) (vedere paragrafo 4.4).
		Alcalosi metabolica (pH >7.45) (vedere sovraccarico di citrato al paragrafo 4.4)
	<i>Comune (<math>\geq 1/100</math>,</i>	Ipocalcemia grave (<0,9 mmol/l)

	<1/10)	(vedere paragrafi 4.4 e 4.9). Ipomagnesemia (<0,7 mmol/l) (vedere chelazione di citrato al paragrafo 4.4) Ipernatremia grave (>155 mmol/l) (vedere paragrafi 4.4 e 4.9). Alcalosi metabolica grave (pH >7.55) (vedere sovraccarico di citrato al paragrafo 4.4) Acidosi metabolica grave (pH <7.2) (vedere accumulo di citrato al paragrafo 4.4)
	Non nota	Sovraccarico di fluidi (vedere modo di somministrazione al paragrafo 4.2)
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Cefalea* Crisi convulsiva* Coma *#
Patologie cardiache	Non nota	Aritmia * Arresto cardiaco* Edema polmonare (dovuto ad acidosi metabolica grave)
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Broncospasmo* Arresto respiratorio*# Tachipnea (respiro di Kussmaul, dovuto ad acidosi metabolica grave)
Patologie gastrointestinali	Non nota	Vomito*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Spasmi/crampi muscolari*

\*Dovuti a (grave) squilibrio elettrolitico (ad es. ipocalcemia, ipernatriemia, ipomagnesiemia) o alcalosi metabolica

# potenzialmente pericoloso per la vita

Gli eventi indesiderati possono inoltre essere dovuti all'attrezzatura e ad altre soluzioni utilizzate nella terapia. Fare riferimento al pertinente foglietto illustrativo/istruzioni per l'uso del prodotto.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

La somministrazione accidentale di volumi eccessivi di Cifoban può portare a sovradosaggio, che può causare al paziente una situazione pericolosa per la vita.

L'infusione inappropriata di quantità eccessive di citrato causa ipocalcemia acuta (e alcalosi metabolica, ipernatriemia) e può esporre il paziente a complicanze neurologiche e cardiache. Questo



squilibrio deve essere corretto interrompendo immediatamente/riducendo la quantità di Cifoban soluzione e tramite somministrazione endovenosa di calcio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Emodialitici ed emofiltrati, emofiltrati

Codice ATC: B05ZB

Soluzione per RCA in CVVHD, CVVHDF, SLEDD e TPE.

La RCA è un metodo per l'anticoagulazione del sangue a livello regionale in un circuito extra-corporeo destinato alla purificazione ematica senza dover utilizzare un anticoagulante sistemico. La RCA può essere utilizzata in circuiti extra-corporei che operano con flussi ematici da bassi a moderati e dove una determinata frazione di citrato venga rimossa preferibilmente tramite trattamento di purificazione ematica. I dati provenienti dalla letteratura scientifica indicano che la RCA può essere usata come anticoagulante di prima linea nelle terapie indicate e può giovare particolarmente ai pazienti con sanguinamento attivo o ad aumentato rischio di sanguinamento. Generalmente si può ottenere un livello più elevato di anticoagulazione rispetto all'anticoagulazione sistemica, a vantaggio della pervietà del circuito e dell'efficacia del trattamento.

A seconda della terapia individuale di purificazione ematica extra-corporea anticoagulante con citrato, il calcio viene rimosso dal sangue del paziente in una quantità variabile che rende necessaria la sostituzione di calcio. Inoltre, una parte del citrato infuso per la RCA entra inevitabilmente nella circolazione sistemica del paziente con il sangue ritrasfuso. Questo induce un aumento della concentrazione sistemica del citrato, che generalmente si stabilizza a un nuovo livello a seconda dell'effettiva velocità di infusione del citrato e del metabolismo del citrato nel fegato e negli altri tessuti.

I complessi chelati calcio-citrato presenti nel sangue del paziente si dissociano quando viene metabolizzato più citrato di quello infuso per via sistemica. Come effetto netto, il calcio ionizzato libero resta nel sangue del paziente e successivamente si ridistribuisce nell'organismo del paziente dove è essenziale per il rimodellamento osseo e come elettrolita con funzioni cellulari fondamentali in tutto l'organismo (ad es. nelle cellule muscolari e nei neuroni).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il citrato è un normale metabolita nell'organismo umano e una sostanza intermedia nel ciclo di Krebs. Questa via fisiologica in congiunzione con la catena respiratoria è in grado nella maggior parte dei pazienti di trasformare elevate quantità di citrato. Il ciclo di Krebs ha luogo nei mitocondri, e tutte le cellule che contengono questi organelli cellulari possono metabolizzare il citrato. I tessuti ricchi di mitocondri come il fegato, la muscolatura scheletrica e i reni, pertanto hanno una capacità più elevata di generare ed eliminare il citrato.

#### Assorbimento e distribuzione

L'assorbimento e la distribuzione di sodio e citrato è determinata dalle condizioni cliniche del paziente, dal suo stato metabolico e dalla funzione renale residua.

#### Biotrasformazione

Nell'uomo, il citrato è un intermedio della via metabolica centrale chiamata ciclo di Krebs come menzionato sopra. Il citrato viene rapidamente metabolizzato in numerosi organi/tessuti.

### Eliminazione

Una parte rilevante di citrato viene rimosso con l'effluente.

La quantità di citrato che viene infusa per via sistemica viene metabolizzata nella maggior parte delle cellule somatiche.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono dati preclinici di rilevanza per il prescrittore.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Periodo di validità dopo l'apertura:

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non refrigerare o congelare.

Conservare le sacche nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Questo medicinale è fornito in coppie di due sacche di soluzione identiche che possono essere separate tramite la linea di giunzione nella sacca di protezione.

La sacca della soluzione è fatta di miscele di polipropilene-elastomero. Ogni sacca è dotata di una cannula di connessione in miscele di polipropilene-elastomero, un connettore in policarbonato ed è ricoperta da una sacca multistrato di protezione a base di poliolefine.

### Confezioni

Sistema di connessione SecuNect:

8 sacche da 1500 ml

Sistema di connessione Safe•Lock

8 sacche da 1500 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Smaltimento

La soluzione è esclusivamente monouso. La soluzione non utilizzata e il contenitore danneggiato devono essere gettati.

### Manipolazione

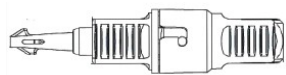
Le sacche di soluzione sono dotate di un **connettore SecuNect** o di un **connettore Safe•Lock**.

Prima di usare la soluzione, si devono considerare i seguenti punti:

Per l'intera durata della somministrazione al paziente deve essere utilizzata una tecnica asettica. La soluzione deve essere usata immediatamente dopo l'apertura per evitare la contaminazione microbiologica.

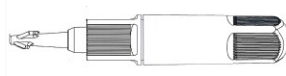
Uso extracorporeo. Esclusivamente per infusione nel circuito ematico extra-corporeo.

### Per le sacche di soluzione dotate di **connettore SecuNect (trasparente con anello verde)**:



1. Separare le due sacche lunga la linea di giunzione senza danneggiare l'integrità dell'involucro.
2. Rimuovere l'involucro solo immediatamente prima di usare la soluzione. Controllare la sacca con la soluzione (etichetta, data di scadenza, limpidezza della soluzione, assenza di danneggiamenti a livello della sacca e dell'involucro).  
Occasionalmente i contenitori in plastica possono essere danneggiati durante il trasporto dal produttore all'ambulatorio di dialisi o all'ambulatorio ospedaliero e all'interno dell'ambulatorio stesso. Ciò può portare a contaminazione e crescita di batteri o funghi nella soluzione. Pertanto, è essenziale ispezionare attentamente la sacca e la soluzione prima dell'uso. Particolare attenzione deve essere posta anche al minimo danno alla chiusura della sacca, alle saldature e agli angoli della sacca. La soluzione deve essere utilizzata solo se è incolore e limpida e se la sacca e il connettore sono integri e intatti.
3. Posizionare la sacca nell'accessorio dedicato nel foro dell'asta reggi-sacca.
4. Rimuovere il cappuccio di protezione dal **connettore SecuNect con il suo anello verde** e attaccarlo al connettore solo alla sua corrispondente controparte dello stesso colore per evitare collegamenti errati. Non toccare nessuna delle parti interne soprattutto non toccare la parte alta del connettore. La parte interna del connettore viene fornita sterile e non è destinata ad essere ulteriormente trattata con disinfettanti chimici. Collegare manualmente il connettore della sacca con un movimento di rotazione nel connettore della cannula, superando la resistenza di protezione del sistema fino a che non sente un "click" e si è stabilito il collegamento.
5. Prima dell'avvio del trattamento e in caso di cambi di sacca, rompere la punta frangibile del connettore della sacca e accertarsi che sia completamente rotto.
6. Procedere con le ulteriori fasi come indicato nel protocollo di RCA applicato al trattamento.

### Per le sacche di soluzione dotate di **connettore Safe•Lock (trasparente)**:



1. Separare le due sacche lunga la linea di giunzione senza danneggiare l'integrità dell'involucro.

2. Rimuovere l'involucro solo immediatamente prima di usare la soluzione. Controllare la sacca con la soluzione (etichetta, data di scadenza, limpidezza della soluzione, assenza di danneggiamenti a livello della sacca e dell'involucro).  
Occasionalmente i contenitori in plastica possono essere danneggiati durante il trasporto dal produttore all'ambulatorio di dialisi o all'ambulatorio ospedaliero e all'interno dell'ambulatorio stesso. Ciò può portare a contaminazione e crescita di batteri o funghi nella soluzione. Pertanto, è essenziale ispezionare attentamente la sacca e la soluzione prima dell'uso. Particolare attenzione deve essere posta anche al minimo danno alla chiusura della sacca, alle saldature e agli angoli della sacca. La soluzione deve essere utilizzata solo se è incolore e limpida e se la sacca e il connettore sono integri e intatti.
3. Posizionare la sacca nell'accessorio dedicato nel foro dell'asta reggi-sacca.
4. Rimuovere il cappuccio di protezione dal **connettore trasparente Safe•Lock** e attaccarlo al connettore solo alla sua corrispondente controparte per evitare collegamenti errati. Non toccare nessuna delle parti interne soprattutto non toccare la parte alta del connettore. La parte interna del connettore viene fornita sterile e non è destinata ad essere ulteriormente trattata con disinfettanti chimici. Collegare il connettore della sacca alla corrispondente controparte e ruotare insieme.
5. Prima dell'avvio del trattamento e in caso di cambi di sacca, rompere la punta frangibile del connettore della sacca e accertarsi che sia completamente rotto.
6. Procedere con le ulteriori fasi come indicato nel protocollo di RCA applicato al trattamento.

La soluzione non è destinata a essere utilizzata per l'aggiunta di farmaci.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

**AIC n. 049757014** - "136 mmol/l Soluzione Per Infusione " 8 Sacche Da 1500 Ml Con Sistema Di Sicurezza Secunect

**AIC n. 049757026** - "136 mmol/l Soluzione Per Infusione " 8 Sacche Da 1500 Ml Con Sistema Di Sicurezza Safelock

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]