



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-2465-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 4 de Abril de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000487-22-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000487-22-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones FRESENIUS MEDICAL CARE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CIFOBAN y nombre/s genérico/s CITRATO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma FRESENIUS MEDICAL CARE ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 22/07/2022 10:45:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/07/2022 10:45:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 22/07/2022 10:45:17 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000487-22-6

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.04.04 17:53:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



MARTINEZ Maria Dolores
CUIL 27217825054

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

CIFOBAN

**CITRATO DE SODIO 40,0 g
SOLUCION PARA INFUSIÓN**

Industria Alemana

Venta bajo receta
Uso hospitalario exclusivo

Contenido: 1500 ml

1000 ml de la solución lista para su uso contiene:

Citrato de sodio	40,0 g
Na ⁺	408 mmol/l
Citrato ³⁺	136 mmol/l
Agua para preparaciones inyectables	c.s.p. 1000 ml
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)	c.s. pH 7.1- 7.5

Osmolaridad 514 mOsm/l

Solución para anticoagulación regional en terapias de remplazo renal continuo.

Estéril y libre de endotoxinas bacterianas. Usar únicamente si la solución es transparente e incolora y el envase no está dañado

No usar en infusión intravenosa directa

Para infusión en la línea de acceso de sangre del dispositivo de procesamiento en pre-dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Retirar la envoltura inmediatamente antes del uso. Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

El contenido debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura.

Conserva a temperatura ambiente hasta +30° C. No refrigerar ni congelar. Conservar las bolsas en el envase exterior para protegerlas de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRODUCTO DE USO DELICADO.

VENTA BAJO RECETA (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO). ADMINISTRESE POR PRESCRIPCIÓN Y BAJO VIGILANCIA MÉDICA.

Elaborado por:

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH.
Frankfurter Straße 6-8, 66606 St. Wendel, Alemania

Importado y comercializado por:

FRESENIUS MEDICAL CARE ARGENTINA S.A.
Arenales 707, 3 er piso- CABA- Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Claudia Magdalena Álvarez Lentino MN N°: 12834

Número de Lote:

Fecha de Vencimiento:



ALVAREZ LENTINO Claudia Magdalena
CUIL 27237680516



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



MARTINEZ Maria Dolores
CUIL 27217825054

Industria Alemana

PROYECTO DE PROSPECTO

CIFOBAN

**CITRATO DE SODIO 40,0 g
SOLUCION PARA INFUSIÓN**

Venta bajo receta
Uso hospitalario exclusivo

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cifoban se presenta en una bolsa con 1500 ml de solución lista para usar.

1000 ml de solución contienen:

Citrato de Sodio 40,0 g

Na⁺ 408 milimoles

Citrato³⁻ 136 milimoles

Osmolaridad teórica a pH: 7.1-7.5: 544 mOsm/L

La solución es transparente e incolora y prácticamente libre de partículas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Hemodialíticos y hemofiltrados.

Código ATC: B05ZB.

INDICACIONES

Cifoban se utiliza para la anticoagulación regional con citrato (ARC) en la hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC), la hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), la diálisis sostenida de baja eficiencia (DSBE) y el recambio plasmático terapéutico (RPT), a través de la separación del plasma con membrana.

Cifoban está indicado en adultos y niños de todos los grupos de edad (excepto en recién nacidos prematuros)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La ARC es un método para anticoagular la sangre regionalmente en el circuito extracorpóreo destinado a la depuración sanguínea, sin necesidad de utilizar un anticoagulante sistémico. La ARC se puede utilizar en circuitos extracorpóreos que funcionan con flujos sanguíneos de bajos a moderados y en los que,

preferentemente, una determinada fracción del citrato se elimina mediante el tratamiento de purificación de la sangre. Los datos de la literatura científica indican que la ARC puede usarse como anticoagulante de primera línea en las terapias indicadas; y puede beneficiar particularmente a los pacientes con sangrado activo o con mayor riesgo de sangrado. Por lo general, se puede apuntar a un mayor grado de anticoagulación en comparación con la anticoagulación sistémica, lo que beneficia la permeabilidad del circuito y la eficacia del tratamiento.

Según la terapia individual de depuración extracorpórea de sangre anticoagulada con citrato, el calcio se extrae de la sangre del paciente en cantidad variable, lo que hace necesaria la sustitución.

Además, una parte del citrato perfundido para la ARC entra inevitablemente en la circulación sistémica del paciente con la sangre retransfundida. Esto conduce a un aumento de la concentración sistémica de citrato, que se estabiliza en un nuevo nivel, según la tasa de perfusión real del citrato y del metabolismo del citrato en el hígado y otros tejidos.

Los quelatos de calcio-citrato presentes en la sangre del paciente se disocian cuando se metaboliza más citrato del perfundido sistémicamente. Como efecto neto, el calcio libre ionizado permanece en la sangre del paciente y luego se redistribuye en el cuerpo del paciente donde es esencial tanto para la remodelación ósea y como electrolito con funciones celulares cruciales en todo el cuerpo (p. ej., células musculares y neuronas)

Propiedades farmacocinéticas

El Citrato es un metabolito normal en el cuerpo humano y una sustancia intermedia en el ciclo de Krebs. Esta vía fisiológica junto con la cadena respiratoria es capaz, en la mayoría de los pacientes, de procesar altas cantidades de citrato. El ciclo de Krebs tiene lugar en las mitocondrias, y todas las células que contienen estos orgánulos celulares pueden metabolizar el citrato. Los tejidos con alta presencia de mitocondrias, como el hígado, el músculo esquelético y los riñones, por lo tanto, tienen una mayor capacidad de generación y eliminación de citrato.

Absorción y Distribución

La absorción y distribución del sodio y citrato está determinada por el estado clínico del paciente, el estado metabólico y la función renal residual.

Biotransformación

En los seres humanos, el citrato es un intermediario en la ruta metabólica central llamada ciclo de Krebs, como se mencionó anteriormente. El citrato se metaboliza rápidamente en diversos órganos/tejidos.

Eliminación

Una parte importante del citrato se elimina con el efluente.

La cantidad de citrato que se infunde sistémicamente se metaboliza en la mayoría de las células somáticas.

Datos preclínicos de seguridad

No existen datos preclínicos de relevancia para el médico que lo receta.

INTERACCIÓN CON OTRAS ESPECIALIDADES MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones específicas del producto

No se prevén interacciones medicamentosas farmacodinámicas entre los componentes de Cifoban.

Solo puede preverse por un uso terapéutico inadecuado o incorrecto de la solución.

No se han realizado estudios de interacción ni de compatibilidad con otras especialidades medicinales. Por tanto, no se debe añadir ninguna otra sustancia ni solución a Cifoban.

Las soluciones que contienen calcio aplicadas a nivel del filtro (por ejemplo, líquido de diálisis) o aguas arriba del filtro pueden reducir el efecto de Cifoban.

Es posible que se produzcan interacciones con productos enriquecidos en sodio, que pueden aumentar el riesgo de hipernatremia. De forma análoga, los productos que tienen carbonato de hidrógeno (o precursores metabolizados que producen carbonato de hidrógeno, por ejemplo, acetato) pueden aumentar el riesgo de una concentración elevada de carbonato de hidrógeno en la sangre (alcalosis metabólica). De forma análoga, los hemoderivados que contienen citrato pueden aumentar el riesgo de una mayor concentración de citrato en sangre (hipocalcemia, acidosis metabólica) y aumentar el riesgo de una alta concentración de carbonato de hidrógeno en sangre (alcalosis metabólica).

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Uso extracorpóreo. Para ser infundido únicamente en el circuito sanguíneo extracorpóreo.

Cifoban debe ser recetado únicamente por un médico competente a la aplicación de la anticoagulación regional con citrato (ARC) en el modo de tratamiento específico HDVVC, HDFVVC, DSBE y RPT. Para la población pediátrica, Cifoban debe ser prescrito y supervisado por médicos competentes en las modalidades de tratamiento antes mencionadas en niños.

Posología

Adultos

La tasa de infusión de Cifoban antes del filtro debe ajustarse proporcionalmente al flujo sanguíneo del circuito extracorpóreo para lograr una supresión suficiente del calcio ionizado en sangre dentro del filtro según el protocolo de ARC aplicado. En general, se debe apuntar a una concentración de calcio ionizado posterior al filtro por debajo de 0,3-0,35 mmol/l, que generalmente se logra con una dosis de citrato de 4-5 mmol por litro de sangre tratada. El flujo de Cifoban requerido (en ml/min) puede calcularse multiplicando esta dosificación de citrato prevista por el flujo sanguíneo (en ml/min) y dividiendo por 136 mmol/l (es decir, la concentración de citrato de Cifoban). La concentración de calcio ionizado sistémico debe mantenerse en el rango fisiológico normal, lo que comúnmente requiere suplementos de calcio.

El volumen de aplicación de Cifoban en pacientes adultos no debe exceder los 10,4 litros/día. El flujo sanguíneo extracorpóreo debe ser suficiente para alcanzar los objetivos de la terapia, pero debe mantenerse lo suficientemente bajo para evitar la infusión innecesaria de citrato y promover la eliminación del citrato dentro del filtro aplicado. Esto mitiga el riesgo de sobrecarga y acumulación de citrato. Los flujos sanguíneos más elevados en combinación con una dosificación más baja de Cifoban pueden reducir innecesariamente la permeabilidad del filtro. En cuanto a la composición de los líquidos de diálisis y sustitución dentro del protocolo de tratamiento indicado, se deben considerar soluciones sin calcio, bajas en sodio y en bicarbonato. Estos deben seleccionarse teniendo en cuenta el suministro de buffer y sodio asociado con Cifoban según el protocolo aplicado.

Una solución de diálisis sin calcio debe considerarse particularmente para terapias aplicadas en forma continua.

Se puede considerar una solución de diálisis que contenga calcio para DSBE cuando no se disponga una solución sin calcio adecuada. En este caso, se puede aceptar una concentración de calcio ionizado posterior al filtrado más alta en vista de la duración relativamente corta del tratamiento o, alternativamente, se puede dosificar Cifoban a una concentración más alta por litro de sangre tratada. Aceptar concentraciones más altas de calcio ionizado posterior al filtrado también puede ser apropiado en RPT, especialmente cuando el líquido de sustitución contiene citrato. En este caso, Cifoban debe dosificarse a una concentración más baja por litro de sangre tratada.

Cuando se usa en combinación con una solución de diálisis sin calcio para HDVVC o HDFVVC con un contenido de sodio de 133 mmol/l y un contenido de bicarbonato de 20 mmol/l, la cantidad de citrato añadida a la sangre antes de ingresar al filtro de diálisis debe ser de 3 a 5 mmol/l de sangre durante HDVVC y de 3 a 5.5 mmol/l de sangre durante los modos de tratamiento HDFVVC, respectivamente. Se pueden aplicar pautas de dosificación similares con otros protocolos de tratamiento.

Poblaciones específicas

Pacientes con alteración en el metabolismo del citrato

Cifoban se puede aplicar en pacientes con riesgo de alteración del metabolismo del citrato (p. ej. shock con acidosis láctica grave, insuficiencia hepática grave).

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de citrato suficientemente baja.

Cuando se administra tratamiento con HDVVC o HDFVVC con un flujo sanguíneo que no exceda los 100-120 ml/min, la carga de citrato generalmente se mantiene lo suficientemente baja. La dosificación de citrato puede iniciarse a 4-5 mmol/l de sangre, según protocolo, y es posible que solo deba reducirse ante signos claros de acumulación de citrato.

Cuando se administra tratamiento con DSBE con un flujo de sangre que no exceda aproximadamente 150-200 ml/min, un flujo de dializado al menos igual y una duración de tratamiento que no se extienda más allá de 12 horas, la carga de citrato del paciente generalmente se mantiene lo suficientemente baja. Cuando se aplica dializado que contiene calcio, la dosificación de citrato puede iniciarse a hasta 6-7 mmol/l de sangre, según protocolo, y es posible que solo deba reducirse ante signos claros de acumulación de citrato.

En RPT, el clearance de citrato del filtro es generalmente limitado y comparativamente menor. Debido a las fracciones de filtración máximas aceptables. La exposición al citrato se puede aumentar aún más mediante

el uso de plasma fresco congelado (PFC) para el intercambio. Se recomienda un flujo de sangre que no supere los 100-120 ml/min al realizar el intercambio con PFC. La dosificación de citrato puede iniciarse a 3-4 mmol/l de sangre, según el protocolo, y es posible que solo deba reducirse ante signos claros de la acumulación de citrato.

En todas estas terapias, se recomienda monitorear intensamente para prevenir el desarrollo de la acumulación de citrato.

Población geriátrica

Los pacientes de edad avanzada podrían sufrir la alteración del metabolismo del citrato. No se requiere la reducción de la dosis. Se recomienda un control frecuente para detectar la acumulación de citrato.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Cifoban en recién nacidos prematuros. No hay suficientes datos disponibles.

Cifoban se puede aplicar en niños de todos los grupos etarios (recién nacidos a término hasta adolescentes), cuando la carga de citrato del paciente permanece lo suficientemente baja. Cabe destacar que, para los pacientes más pequeños, solo se dispone de escasos datos. El equipo utilizado debe ser compatible con la aplicación pediátrica para el peso especificado, incluidos los flujos sanguíneos bajos requeridos.

Flujo sanguíneo y guía de dosis de citrato por categoría de edad

Niños (2 a 11 años): el flujo sanguíneo no debe exceder los 5-6 ml/kg/min; la dosificación de citrato se puede iniciar a aprox. 4 mmol/l de sangre, según protocolo.

Adolescentes (12 a 17 años): el flujo sanguíneo debe ser suficiente para alcanzar los objetivos de la terapia y, en general, no superar los flujos sanguíneos en adultos de peso similar. La dosificación de citrato se puede iniciar a aprox. 4 mmol/l de sangre, según protocolo.

Recién nacidos hasta niños pequeños (0 a 23 meses): Si se requiere un flujo sanguíneo de 7-8 ml/kg/min (o superior) por equipo usado, la dosificación de citrato debe iniciarse aprox. a 3 mmol/l de sangre.

Es posible que deba reducirse la dosificación de citrato ante signos claros de acumulación de citrato y a la acumulación de citrato. Cuando se trata con HDVVC o HDFVVC, se busca preferentemente una concentración de calcio ionizado posterior al filtro inferior a 0.3-0.35 mmol/l, aunque este objetivo depende de la dosis de citrato factible.

Se requiere monitorear intensamente para prevenir el desarrollo de sobrecarga de citrato y la acumulación de citrato en recién nacidos hasta niños pequeños y se recomienda en niños y adolescentes.

Además, consulte las consideraciones de posología que se indican anteriormente para pacientes con alteración en el metabolismo del citrato. Para limitar la carga de citrato del paciente, se requiere una tasa de intercambio modesta cuando está indicado el intercambio con plasma fresco congelado, junto con la sustitución paralela de calcio recomendada para mantener una concentración de calcio ionizado sistémico normal.

En la siguiente tabla, se presentan los volúmenes máximos de infusión típicos para pesos de recién nacidos a término. Cabe destacar que los volúmenes típicos de aplicación diaria permaneces claramente por debajo de estos límites como consecuencia del uso de los flujos sanguíneos moderados como se describió anteriormente.

Peso corporal (kg)	Volumen máximo de aplicación (litro/día)
2.5	1.6
3	1.9
5	2.2
10	3.2
20	4.9
30	6.4
40	8.5
50 y más	10.4

Forma de administración

Uso extracorpóreo. Para infusión en el circuito sanguíneo extracorpóreo exclusivamente.

La infusión solo debe realizarse mediante una bomba integrada dentro del dispositivo de purificación extracorpórea de sangre, que está diseñado por su fabricante para la infusión de una solución concentrada de citrato en el segmento de pre-bomba del sistema de tubos de acceso (línea de acceso de sangre), para mitigar el riesgo de cualquier sobredosis accidental. El dispositivo también debe eliminar el volumen proporcionado por Cifoban en el efluente, para evitar la sobrecarga de líquido.

Deben tenerse en cuenta las advertencias y precauciones especiales, relativas al monitoreo y la necesidad de sustituciones adicionales.

Por otra parte:

- Cifoban solo debe usarse de acuerdo con un protocolo adecuado de Anticoagulación Regional con Citrato (ARC). Solo debe ser utilizado por médicos capacitados para la aplicación de ARC, o bajo su supervisión, y por profesionales de la salud que estén suficientemente capacitados en las terapias indicadas y en la aplicación de los productos involucrados.
- Deben seguirse las instrucciones para la manipulación del dispositivo de purificación extracorpórea de sangre utilizado y el sistema de tubos proporcionado por el fabricante.
- Cifoban puede usarse para ARC en una unidad de cuidados intensivos o en condiciones similares, donde debe usarse bajo estrecha supervisión médica y monitoreo continuo.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo
- Alteración grave conocida del metabolismo del citrato.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES EN EL USO

Advertencias

Monitoreo de frecuencias de valores séricos de pacientes afectados

Las terapias indicadas exigen el monitoreo atento del estado hemodinámico del paciente, equilibrio de líquidos, nivel de glucosa, electrolitos y equilibrio ácido-base, antes y durante el tratamiento. La frecuencia exacta depende del estado del paciente y de la rapidez con que el tratamiento puede provocar cambios en el volumen y a la composición de la sangre del paciente: Por ejemplo, la RPT puede provocar estos cambios más rápidamente que la HDVVC. El tratamiento y protocolo de ARC debe reflejar esto.

Al usar Cifoban, se pueden incluir las siguientes frecuencias y detalles de monitoreo:

- Se deben medir el calcio ionizado del paciente, el pH y el bicarbonato, el sodio y el lactato, según la necesidad clínica, al inicio o al menos dentro de 1 hora después del inicio de la terapia. Otras frecuencias de medición recomendadas son cada 1 hora para RPT, cada 3-4 horas para DSBE, hasta 6-8 horas para HDVVC y HDFVVC.
- Cuando se utilizan soluciones balanceadas, pueden ser suficiente la medición previa y posterior al tratamiento (RPT, DSBE) o la medición diaria (HDVVC, HDFVVC) de magnesio y calcio total.
- Un monitoreo más intenso generalmente requiere una frecuencia de 2 a 4 veces mayor.
- Un analizador de gases en sangre deberá ser directamente accesible.
- Se prefiere un acceso arterial separado como sitio para la toma de muestras. A menudo, hay un puerto de muestreo disponible en la línea de acceso; sin embargo, su uso puede generar resultados de medición falsos en el caso de recirculación en la punta del catéter.

Si el monitoreo de calcio ionizado del circuito es parte del protocolo de ARC aplicado, se requiere el puerto de muestreo correspondiente. El protocolo de ARC puede requerir una primera medición dentro de los 20-30 minutos posteriores al inicio del tratamiento para confirmar la correcta instalación del circuito y mediciones posteriores después de cada adaptación de la dosis de Cifoban (espere más de 5 minutos después del ajuste antes de tomar una muestra para determinar la nueva concentración de calcio ionizado).

Acumulación de citrato debido a la alteración del metabolismo

En niños y pacientes adultos con metabolismo de citrato reducido, como por ejemplo en pacientes con función hepática reducida, hipoxia (hipoxemia) o alteración del metabolismo de oxígeno, la ARC puede producir la acumulación de citrato. Los signos son hipocalcemia ionizada, una mayor necesidad de sustitución de calcio, una proporción de calcio total sobre el ionizado superior a 2.25 y/o acidosis metabólica. Los primeros signos pueden incluir una disminución del clearance de lactato durante la terapia. Entonces puede ser necesario aumentar el flujo de dializado, reducir el flujo de sangre, reducir la dosificación de citrato o dejar de usar Cifoban para la anticoagulación.

Se recomienda el monitoreo intenso.

Sobrecarga de citrato

Cifoban es hipernatrémico y, una vez metabolizado, es una fuente de bicarbonato. Al decidir la composición de otros líquidos dentro del protocolo ARC, son preferibles las concentraciones bajas en

sodio y bajas en bicarbonato. No obstante, pueden desarrollarse alcalosis metabólica iatrogénica e hipernatremia y pueden controlarse mediante la reducción del flujo sanguíneo o, cuando esté cubierto por el protocolo de ARC aplicado, el aumento del flujo del dializado. Estas intervenciones reducen la carga de citrato de sodio del paciente. Además, para la alcalosis metabólica, se puede considerar, por ejemplo, la infusión controlada de cloruro de sodio al 0.9%

De manera similar, para la hipernatremia, se puede considerar, por ejemplo, la infusión controlada de glucosa al 5%. En ambos casos, el médico analizará la carga de volumen adicional.

Alternativamente, la obstrucción del filtro (es decir, la reducción de la permeabilidad del filtro) puede producir una sobrecarga de citrato. La obstrucción del filtro podría reducir la eliminación de calcio, citrato, sodio y otras sustancias, y provocar hipercalcemia, alcalosis metabólica, hipernatremia y otras desviaciones del efecto terapéutico previsto. En tal situación, probablemente ya no sea posible corregir las anomalías a través de las intervenciones mencionadas anteriormente. Se debe cambiar el filtro.

Carga de citrato insuficiente

Si las demás soluciones utilizadas en el protocolo ARC compensan en exceso la provisión de buffer de sodio y bicarbonato de Cifoban, se puede desarrollar acidosis metabólica iatrogénica e hiponatremia. Pueden controlarse estos desequilibrios séricos aumentando el flujo sanguíneo, o cuando se contempla en el protocolo de ARC, disminuyendo el flujo de dializado. Estas intervenciones aumentan la carga de citrato de sodio del paciente. Por otra parte, se puede controlar la acidosis metabólica e hiponatremia persistentes mediante la infusión controlada de una solución de hidrógeno carbonato de sodio.

Inmovilización prolongada del paciente

Con la ARC, el signo temprano de una hipercalcemia ionizada puede estar enmascarado por una disminución en la tasa de infusión de calcio. Especialmente los pacientes en una posición inmovilizada prolongada pueden experimentar una remodelación/desmineralización ósea, lo que produce la liberación de calcio de los huesos. Esto puede finalmente provocar fracturas óseas. En pacientes tratados con ARC por más de dos semanas continuas, o en quienes la tasa de infusión de calcio está disminuyendo progresivamente, se deben monitorear atentamente los marcadores de recambio óseo.

Coagulación temprana a pesar de la ARC

La coagulación temprana puede ocurrir a pesar de una ARC adecuada en pacientes que se encuentran en (presunto) estado de hipercoagulación (p. ej., trombocitopenia tipo II inducida por heparina). En este caso, puede ser necesario un anticoagulante sistémico elegido adecuadamente. Se puede usar también la ARC para mejorar aún más la permeabilidad del filtro.

Precauciones

Intoxicaciones que producen una disfunción mitocondrial

Los pacientes con una disfunción mitocondrial grave conocida (p. ej., intoxicaciones por paracetamol y metformina) pueden tratarse preferentemente con un protocolo anticoagulante alternativo para mitigar

el riesgo de acumulación de citrato. Si se inicia el tratamiento con Cifoban, se debe observar la posología para poblaciones específicas.

Hipocalcemia preexistente

Los pacientes en estado crítico pueden tener hipocalcemia. Con la ARC, puede producirse una disminución de la concentración de calcio ionizado sistémico durante las primeras horas del tratamiento, que se recupera posteriormente.

Por lo tanto, una hipocalcemia preexistente preferentemente se trata antes de iniciar el procedimiento para reducir el riesgo de sufrir hipocalcemia clínicamente relevante después del inicio del tratamiento.

Complejación y clearance del calcio y del magnesio

El citrato quela los iones de calcio y magnesio que, por su posterior eliminación en el filtro, podrían causar hipocalcemia y/o hipomagnesemia. La infusión de calcio para compensar las pérdidas suele ser una práctica estándar y también podría ser necesaria la terapia complementaria con magnesio. La necesidad de compensación debe ser parte del protocolo de ARC.

Sustitución de hemoderivados (RPT)

Productos de plasma sanguíneo que contienen citrato, como el plasma fresco congelado, habitualmente forman parte del protocolo de intercambio para RPT en pacientes en estado crítico. Además de proporcionar una carga de citrato, los productos sanguíneos también pueden ser hipernatrémicos. Por lo tanto, aumenta el riesgo tanto de acumulación de citrato como de sobrecarga de citrato (ver arriba). El manejo debe ser parte del protocolo ARC.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia:

No existen datos sobre el uso de Cifoban en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. -- Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

Cifoban no debe utilizarse durante el embarazo ni la lactancia, a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con RCA.

Fertilidad:

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto del sodio y citrato en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No relevantes

EFFECTOS ADVERSOS

Pueden producirse efectos no deseados de la solución de Cifoban o del tratamiento de diálisis.

Clase de sistema-órgano	Frecuencia	Efectos no deseados (Término preferido)
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	<i>Se desconoce</i>	Hipersensibilidad
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	<i>Muy comunes (≥1/10)</i>	Hipocalcemia (<1.1 mmol/l)
		Hipernatremia (>145 mmol/l)
		Alcalosis metabólica (pH>7.45)
	<i>Común (≥1/100 a<1/10)</i>	Hipocalcemia grave (<0.9 mmol/l)
		Hipomagnesemia (<0.7 mmol/l)
		Hipernatremia grave (> 155 mmol/l)
		Alcalosis metabólica grave (pH>7.55)
<i>Se desconoce</i>	Acidosis metabólica grave (pH<7.2)	
<i>Se desconoce</i>	Sobrecarga de líquidos	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Se desconoce</i>	Cefalea*
		Convulsiones
		Coma*#
<i>Trastornos cardíacos</i>	<i>Se desconoce</i>	Arritmia*
		Paro cardíaco*#
		Edema pulmonar (debido a la acidosis metabólica grave)
<i>Trastornos vasculares</i>	<i>Se desconoce</i>	Hipotensión*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	<i>Se desconoce</i>	Broncoespasmo*
		Paro respiratorio*#
		Taquipnea (respiración de Kussmaul, debido a acidosis metabólica grave)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Se desconoce</i>	Vómitos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>Se desconoce</i>	Espasmos/calambres*

*Debido a un desequilibrio electrolítico (grave) (p. ej., hipocalcemia, hipernatremia, hipomagnesemia) o alcalosis metabólica.

#Posiblemente mortal

Los eventos no deseados también pueden resultar del equipo y otras soluciones utilizadas en la terapia. Consulte el prospecto/las instrucciones de uso del producto correspondiente.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas a la especialidad medicinal tras su autorización. Esto permite una supervisión permanente de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

La administración accidental de volúmenes demasiado altos de Cifoban puede provocar una sobredosis lo que puede causar una situación posiblemente mortal para el paciente.

La infusión inadecuada de cantidades demasiado grandes de citrato provoca hipocalcemia aguda y alcalosis metabólica, hipernatremia) y puede exponer al paciente a complicaciones neurológicas y cardíacas. Se debe corregir esta alteración mediante la suspensión/disminución inmediata de la cantidad de Cifoban y la administración de calcio por vía intravenosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

-Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777, u Opativamente otros centros de intoxicaciones

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Agua para inyección.

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Incompatibilidades

Dado que no se han realizado estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida útil

2 años.

Vida útil una vez abierto: Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIONES

Uso hospitalario

Bolsa conteniendo 1500 ml de solución lista para usar.

La especialidad medicinal se proporciona por pares, en dos bolsas de solución idénticas que pueden separarse mediante una costura de separación.

La bolsa de solución está formada por mezclas de polipropileno-elastómero. Cada bolsa está equipada con tubos conectores de mezclas de polipropileno-elastómero, un conector de policarbonato y está recubierta por una bolsa protectora de poliolefina de varias capas.

Sistema conector SecuNect: 8 bolsas de 1500 ml

Sistema conector Safe●Lock: 8 bolsas de 1500 ml

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta +30° C. No refrigerar ni congelar. Conservar las bolsas en el envase exterior para protegerlas de la luz.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

Eliminación

La solución es para un solo uso. Debe desecharse cualquier resto de la solución sin utilizar o si el envase está dañado.

Manipulación

Las bolsas de solución cuentan con un **conector SecuNect** o un **conector Safe•Lock**.

Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos antes del uso de la bolsa de la solución:

Se debe usar una técnica aséptica durante toda la administración al paciente. La solución debe usarse inmediatamente después de abrirla para evitar la contaminación microbiológica.

Uso extracorpóreo. Para infusión en el circuito sanguíneo extracorpóreo exclusivamente.

Para las bolsas de solución que cuentan con un **conector SecuNect (transparente con anillo verde)**:



1. Separe las dos bolsas por la costura de desgarro sin dañar el envoltorio
2. Retire la envoltura solo justo antes de usar la solución. Revise la bolsa de la solución (la etiqueta, la fecha de caducidad, la transparencia de la solución, que no presenten daños la bolsa ni la envoltura). Los envases de plástico se pueden dañar ocasionalmente durante el transporte desde el fabricante hasta la clínica de diálisis u hospital o dentro de la misma clínica. Esto puede producir contaminación y crecimiento de bacterias u hongos en la solución. Por lo tanto, es esencial una inspección cuidadosa de la bolsa y de la solución antes del uso. Se debe prestar especial atención al más mínimo daño en el cierre, las costuras de separación y las esquinas de la bolsa. La solución solo debe usarse si es incolora y transparente, y si la bolsa y el conector están intactos y no presentan daños.
3. Coloque la bolsa por su orificio para colgar en el accesorio destinado para tal fin.
4. Retire la tapa de protección del **conector SecuNect con su anillo verde** y sujete el conector solo a su contraparte correspondiente del mismo color para evitar una conexión incorrecta. No toque ninguna pieza interna, especialmente la parte superior del conector. La parte interna del conector se proporciona estéril y no pueden tratarse con otros desinfectantes químicos. Conecte el conector de la bolsa con un movimiento giratorio al conector de la línea de tubería con la mano, superando una fuerza de protección hasta que se escuche un "clic" y se establezca la conexión.

5. Antes de iniciar el tratamiento y en caso de cambios de bolsa, rompa el pasador frangible del conector de la bolsa y asegúrese de que el pasador esté completamente roto.
6. Continúe con los demás pasos tal como se indica en el protocolo de RCA aplicado al tratamiento.

Para bolsas de solución que cuentan con un **conector Safe•Lock (transparente)**;



1. Separe las dos bolsas por la costura de desgarro sin dañar el envoltorio.
2. Retire la envoltura solo justo antes de usar la solución. Revise la bolsa de la solución (la etiqueta, fecha de caducidad, la transparencia de la solución, que la bolsa y envoltura no estén dañadas).
Los envases de plástico se pueden dañar ocasionalmente durante el transporte desde el fabricante hasta la clínica de diálisis u hospital o dentro de la misma clínica. Esto puede producir contaminación y crecimiento de bacterias u hongos en la solución. Por lo tanto, es esencial una inspección cuidadosa de la bolsa y de la solución antes del uso. Se debe prestar especial atención al más mínimo daño en el cierre, las costuras de separación y las esquinas de la bolsa. La solución solo debe usarse si es incolora y transparente, y si la bolsa y el conector están intactos y no presentan daños.
3. Coloque la bolsa por su orificio para colgar en el accesorio destinado para tal fin.
4. Retire la tapa de protección del **conector Safe•Lock transparente** y sujete el conector únicamente a su contraparte correspondiente para evitar una conexión incorrecta. No toque ninguna pieza interna, especialmente la parte superior del conector. La parte interna del conector se proporciona estéril y no pueden tratarse con otros desinfectantes químicos. Conecte el conector de la bolsa con la contraparte adecuada y gírelos juntos.
5. Antes de iniciar el tratamiento y en caso de cambios de bolsa, rompa el pasador frangible del conector de la bolsa y asegúrese de que el pasador esté completamente roto.
6. Continúe con los demás pasos tal como se indica en el protocolo de RCA aplicado al tratamiento.

La solución no debe usarse para la adición de ningún medicamento.

CONDICIÓN DE VENTA

VENTA BAJO RECETA (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRODUCTO DE USO DELICADO.

ADMINISTRESE POR PRESCRIPCIÓN Y BAJO VIGILANCIA MÉDICA.

Elaborado por:

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH.
Frankfurter Straße 6-8, 66606 St. Wendel, Alemania



ALVAREZ LENTINO Claudia Magdalena
CUIL 27237680516

Importado y comercializado por:

FRESENIUS MEDICAL CARE ARGENTINA S.A.
Arenales 707, 3 er piso- CABA- Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Claudia Magdalena Álvarez Lentino MN N°: 12834

Ultima Revisión ANMAT:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

14

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO



MARTINEZ Maria Dora
CUIL 27217825054

Industria Alemana

CIFOBAN
CITRATO DE SODIO 40,0 g

SOLUCION PARA INFUSIÓN

Venta bajo receta
Uso hospitalario exclusivo

Contenido: 1500 ml

1000 ml de la solución lista para su uso contiene:

Citrato de sodio	40,0 g
Na ⁺	408 mmol/l
Citrato ³⁺	136 mmol/l
Agua para inyectables	c.s.p. 1000 ml
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)	c.s. pH 7.1- 7.5

Osmolaridad 514 mOsm/l

Solución para anticoagulación regional en terapias de remplazo renal continuo.

Estéril y libre de endotoxinas bacterianas. Usar únicamente si la solución es transparente e incolora y el envase no está dañado

No usar en infusión intravenosa directa

Para infusión en la línea de acceso de sangre del dispositivo de procesamiento en pre-dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Retirar la envoltura inmediatamente antes del uso. Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

El contenido debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura.

Conserva a temperatura ambiente hasta +30° C. No refrigerar ni congelar. Conservar las bolsas en el envase exterior para protegerlas de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRODUCTO DE USO DELICADO.

VENTA BAJO RECETA (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO). ADMINISTRESE POR PRESCRIPCIÓN Y BAJO VIGILANCIA MÉDICA.

Elaborado por:

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH.
Frankfurter Straße 6-8, 66606 St. Wendel, Alemania

Importado y comercializado por:

FRESENIUS MEDICAL CARE ARGENTINA S.A.
Arenales 707, 3 er piso- CABA- Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Claudia Magdalena Álvarez Lentino MN N°: 12834

Número de Lote:

Fecha de Vencimiento:

Buenos Aires, 12 DE ABRIL DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 2465

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59870

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: FRESENIUS MEDICAL CARE ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 8474

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CIFOBAN

Nombre Genérico (IFA/s): CITRATO

Concentración: 136 mmol/l

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA PERFUSION

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CITRATO 136 mmol/l COMO CITRATO DE SODIO 40 g

Excipiente (s)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1000 ml ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BOLSA PP-ELASTOMERO CON TUBOS CONECTORES PP-ELASTOMERO Y UN CONECTOR PC RECUBIERTA CON BOLSA PROTECTORA DE POLIOLEFINA MULTICAPA - NO CORRESPONDE

Contenido por envase primario: 1500 ML

Contenido por envase secundario: SISTEMA CONECTOR SECUNECT: 8 BOLSAS DE 1500 ML

SISTEMA CONECTOR SAFE?LOCK: 8 BOLSAS DE 1500 ML

Presentaciones: 8 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO REFRIGERAR NI CONGELAR. CONSERVAR LAS BOLSAS EN EL ENVASE EXTERIOR PARA PROTEGERLAS DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: B05ZB

Acción terapéutica: Hemodialíticos y hemofiltrados

Vía/s de administración: INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: Cifoban se utiliza para la anticoagulación regional con citrato (ARC) en la hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC), la hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), la diálisis sostenida de baja eficiencia (DSBE) y el recambio plasmático terapéutico (RPT), a través de la separación del plasma con membrana. Cifoban está indicado en adultos y niños de todos los grupos de edad (excepto en recién nacidos prematuros)

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH.	FRANKFURTER STRA?E 6-8, 66606 ST. WENDEL		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH.	FRANKFURTER STRA?E 6-8, 66606 ST. WENDEL		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH.	FRANKFURTER STRA?E 6-8, 66606 ST. WENDEL		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
FRESENIUS MEDICAL CARE ARGENTINA S.A	1651/2012	CALLE 10 N° 169 ENTRE 9 Y 11, B1629MXA, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES,	PILAR - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000487-22-6



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932