

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l solución anticoagulante y conservante para la sangre

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l se suministra en una bolsa de 250 ml de solución lista para su uso.

1000 ml de solución contienen:

Citrato de sodio	40,0 g
Na <sup>+</sup>	408 mmol
Citrato <sup>3-</sup>	136 mmol

250 ml de solución (una bolsa) contienen:

Citrato de sodio	10,0 g
Na <sup>+</sup>	102 mmol
Citrato <sup>3-</sup>	34 mmol

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución anticoagulante y conservante para la sangre.

Uso extracorporal. Solo para perfusión en el circuito extracorporal sanguíneo.

La solución es transparente e incolora y libre de partículas.

Osmolaridad teórica: 544 mOsm/l

pH: 6,4 – 7,5

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l se utiliza como anticoagulante de la sangre total en procedimientos automatizados de aféresis de donación y aféresis terapéutica. La aféresis terapéutica incluye hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC), hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), diálisis sostenida de baja eficiencia (diaria) (DSBE) y recambio plasmático terapéutico (RPT) mediante separación del plasma por filtración por membrana.

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l está indicado en los procedimientos de aféresis de donación solo en adultos. Para aféresis terapéutica está destinado a ser utilizado en adultos y niños de todas las edades, excepto bebés prematuros, siempre que el equipo utilizado esté adaptado al peso del niño.

## 4.2 Posología y forma de administración

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l debe utilizarse y manipularse bajo la supervisión de personal cualificado de acuerdo con un protocolo predefinido como parte del procedimiento de aféresis automatizada. Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l es solo para uso hospitalario.

### Posología

#### *Adultos*

En general, en aféresis por centrifugación y aféresis por filtración por membrana, la velocidad de infusión de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l en la línea de entrada del circuito de aféresis debe titularse proporcionalmente al flujo sanguíneo del circuito extracorpóreo para lograr una supresión suficiente del calcio ionizado de la sangre dentro del circuito según el protocolo de la ARC aplicada. En general, se debe alcanzar una concentración de calcio ionizado del orden de 0,25 a 0,35 mmol/l en el circuito extracorpóreo, lo que suele conseguirse con una dosis de 3-4 mmol de citrato por litro de sangre tratada. El flujo de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l necesario (en ml/min) puede calcularse multiplicando esta dosis de citrato prevista por el flujo sanguíneo (en ml/min) y dividiendo por 136 mmol/l (es decir, la concentración de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l).

#### *- Aféresis de donación*

La dosis de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l a administrar dependerá del volumen sanguíneo total del donante y de los parámetros del procedimiento configurados en el circuito de aféresis. Se han descrito tasas de infusión de hasta 1,1 mg/kg/min de citrato administradas al donante que resultan seguras en procedimientos de aféresis de hasta 90 minutos de duración.

Después de la fase de iniciación, se debe monitorizar a los donantes para detectar signos tempranos de toxicidad por citrato, incluyendo hormigueo en los dedos o en la zona perioral, escalofríos, sofocos, calambres abdominales, dolores de cabeza, nerviosismo, irritabilidad, aturdimiento, molestias en el pecho, náuseas y vómitos. Reducir la velocidad de procesamiento de la sangre total, la velocidad de la bomba de entrada, la velocidad de infusión de citrato o la velocidad de reinfusión durante la sesión de aféresis tiene efectos inmediatos y, a menudo, es suficiente para mitigar los síntomas leves. Se ha demostrado que los suplementos de calcio orales son eficaces para el tratamiento de la hipocalcemia sintomática leve. Si se desarrollan síntomas más graves, se debe suspender el procedimiento.

#### *- Aféresis terapéutica*

Tras la fase de iniciación, debe realizarse un control regular de los niveles de calcio sistémico y total de la sangre en la línea de retorno (con cálculo de la relación total/ionizado). La concentración sistémica de calcio del paciente debe mantenerse en el rango fisiológico normal, lo que suele requerir la administración de suplementos de calcio. Ajustar o suspender la suplementación de calcio según prescripción médica cuando se interrumpa la anticoagulación.

El volumen de aplicación de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l 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 mantenerse lo suficientemente bajo para evitar una infusión innecesaria de citrato y promover la eliminación del citrato dentro del filtro aplicado. Esto mitiga el riesgo de sobrecarga y acumulación de citrato (ver sección 4.4). Los flujos sanguíneos más altos en combinación con una dosis más baja de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l pueden reducir innecesariamente la permeabilidad del filtro. Idealmente, en la composición de los fluidos de diálisis y de sustitución dentro del protocolo de tratamiento indicado, se deben considerar soluciones libres de calcio, bajas en sodio y bajas en bicarbonato. Esto se recomienda en vista del suministro de sodio y tampón asociado a Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l según el protocolo aplicado.

Se debe considerar especialmente una solución de diálisis sin calcio para las terapias de aplicación continua. Se puede considerar una solución de diálisis que contenga calcio para DSBE cuando no se dispone de una solución adecuada sin calcio. En este caso, se puede aceptar una concentración de calcio ionizado postfiltrado más alta en vista de la duración relativamente corta del tratamiento o, alternativamente, se puede dosificar Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l a una concentración más alta por litro de sangre tratada. La aceptación de concentraciones de calcio ionizado posfiltrado más altas también puede ser apropiado en RPT, especialmente cuando el líquido de sustitución contiene citrato (ver sección 4.4). A continuación, Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l 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 añadido a la sangre antes de entrar en el filtro de diálisis debe ser de entre 3 a 5 mmol/l de sangre durante el tratamiento de HDVVC y de 3 a 5,5 mmol/l de sangre durante el tratamiento de HDFVVC, respectivamente. Se pueden aplicar pautas de dosificación similares con otros protocolos de tratamiento.

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Pacientes con metabolismo alterado del citrato***

El Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l está contraindicado en donantes con riesgo de padecer alteración del metabolismo del citrato. En aféresis terapéutica, aunque el Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l puede administrarse en pacientes con riesgo de padecer alteración del metabolismo del citrato (p. ej., insuficiencia hepática), es necesario un estrecho control si se utiliza en estos pacientes, con mediciones repetidas del calcio ionizado para evitar el desarrollo de hipocalcemia potencialmente peligrosa.

Cuando se trata con HDVVC o HDFVVC a un flujo sanguíneo que no excede de 100-120 ml/min, la carga de citrato generalmente se mantiene lo suficientemente baja. La dosis de citrato puede iniciarse a 4 mmol/l de sangre, según el protocolo, y es posible que solo deba reducirse ante signos claros de acumulación de citrato (consulte la sección 4.4).

Cuando se trata con DSBE con un flujo sanguíneo que no excede 200 ml/min, un flujo de dializado al menos igual y una duración del tratamiento que no se extiende más allá de las 12 horas, la carga de citrato del paciente generalmente se mantiene suficientemente baja. La dosis de citrato puede iniciarse a 4 mmol/l de sangre. Cuando se aplica un dializado que contiene calcio, la dosis de citrato puede iniciarse con hasta 6-7 mmol/l de sangre, según el protocolo, y es posible que solo deba reducirse ante signos claros de acumulación de citrato (consulte la sección 4.4).

En RPT, el aclaramiento de citrato del filtro es generalmente limitado, y comparativamente más bajo, debido a las fracciones de filtración máximas aceptables. La exposición al citrato se puede incrementar aún más mediante el uso de plasma fresco congelado (PFC) para el intercambio. Se recomienda un flujo sanguíneo que no exceda de 100-120 ml/min cuando se intercambia con PFC. La dosis 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 acumulación de citrato (consulte la sección 4.4).

#### ***Pacientes con disfunción renal***

No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

#### ***Población geriátrica***

Los pacientes de edad avanzada no requieren ninguna modificación específica de la dosis en comparación con los adultos.

## ***Población pediátrica***

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l está indicado en niños únicamente para procedimientos de aféresis terapéutica. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del citrato de sodio en recién nacidos prematuros. No hay datos suficientes disponibles.

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l puede ser administrado en niños de todos los grupos de edad (recién nacidos a término hasta adolescentes), cuando la carga de citrato del paciente sigue siendo suficientemente baja. Es de destacar que para los pacientes más pequeños, solo se dispone de datos escasos. El equipo utilizado debe ser compatible con la aplicación pediátrica para el peso dado, incluidos los bajos flujos sanguíneos requeridos.

### ***Flujo sanguíneo y dosis de citrato en población pediátrica***

Al igual que en adultos, la velocidad de infusión de la solución de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l (basado en su concentración) está indexada a la velocidad del flujo sanguíneo para alcanzar una concentración de citrato en sangre de 3 a 4 mmol/l. El flujo sanguíneo para la anticoagulación del circuito extracorpóreo debe ajustarse para conseguir una concentración de calcio ionizado postfiltro en el rango de 0,25 a 0,35 mmol/l. La concentración de calcio ionizado sistémico del paciente debe mantenerse en el rango fisiológico normal mediante el ajuste de la suplementación con calcio.

El flujo sanguíneo debe adaptarse a la edad y los volúmenes máximos de infusión al peso corporal según el protocolo de aféresis.

- Neonatos hasta niños pequeños (0 a 23 meses): si se requiere un flujo sanguíneo de 7-8 ml/kg/min (o superior) según el equipo utilizado, la dosificación de citrato debe iniciarse a aprox. 3 mmol/l de sangre.
- Niños (de 2 a 11 años): el flujo sanguíneo no debe superar los 5-6 ml/kg/min; la dosificación de citrato puede iniciarse a aprox. 4 mmol/l de sangre, según protocolo.
- Adolescentes (12 a 17 años): el flujo sanguíneo debe ser suficiente para alcanzar los objetivos terapéuticos y, en general, no debe superar los flujos sanguíneos de adultos de peso similar. La dosificación de citrato puede iniciarse a aproximadamente 4 mmol/l de sangre, según el protocolo.

Es posible que deba reducirse la dosis de citrato ante signos claros de acumulación de citrato (consulte la sección 4.4). Cuando se trata con HDVVC o HDFVVC, se busca preferentemente una concentración de calcio ionizado posfiltrado por debajo de 0,3-0,35 mmol/l, pero este objetivo depende de la dosis de citrato factible.

La solución Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l debe ser prescrita y su administración (dosis, velocidad de infusión y volumen acumulado) establecida únicamente por médicos expertos.

Se requiere un control intensivo para prevenir el desarrollo de sobrecarga de citrato y acumulación de citrato (ver sección 4.4) en neonatos y en niños pequeños, y se recomienda en niños y adolescentes.

Para más información, consulte las consideraciones posológicas indicadas anteriormente para pacientes con alteración del metabolismo del citrato. Para limitar la carga de citrato del paciente, se requiere una tasa de cambio moderada 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.

Los volúmenes máximos de perfusión para pesos ejemplares de neonatos a término hasta adolescentes se dan en la tabla a continuación. Es de destacar que los volúmenes de aplicación diarios típicos permanecen claramente por debajo de estos límites como consecuencia del uso de flujos sanguíneos moderados como se describe anteriormente.

Peso corporal (kg)	Volumen de aplicación máximo (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	10.4

### Forma de administración

Uso extracorporal. Solo para perfusión en el circuito extracorporal sanguíneo.

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l solo debe utilizarse como anticoagulante de sangre total como parte de procedimientos automatizados de aféresis.

Citrato de sodio Grifols 136 mmol/l solo debe usarse de acuerdo a un protocolo apropiado para aféresis. Solo debe ser utilizado por, o bajo la dirección de, un médico con experiencia en la aplicación de ARC y por profesionales de la salud que estén suficientemente capacitados.

Para perfusión solo mediante una bomba integrada dentro del dispositivo de aféresis, que está diseñado por su fabricante para la perfusión de una solución de citrato concentrado en la línea de entrada, para mitigar el riesgo de cualquier sobredosis inadvertida (ver sección 4.9). El dispositivo también debe eliminar el volumen proporcionado por Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l en el efluente, para evitar la sobrecarga de líquidos (ver sección 4.8).

Se deben seguir las instrucciones de manipulación del dispositivo de purificación de sangre extracorpóreo usado y del sistema de tubos proporcionado por el fabricante.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Donantes con riesgo de padecer alteración del metabolismo del citrato (por ejemplo, insuficiencia hepática).
- Metabolismo gravemente alterado del citrato (p. ej., insuficiencia hepática grave y shock con hipoperfusión muscular; ver sección 4.4 Acumulación de citrato debido a alteraciones del metabolismo).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Advertencias

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l no es para una infusión intravenosa directa. La solución solo debe administrarse si es transparente y el precinto está intacto.

#### ***Sobrecarga de citrato***

En la aféresis de donación, un exceso de citrato puede producir una hipocalcemia leve, con síntomas leves de toxicidad por citrato. El tratamiento consiste en ralentizar el flujo sanguíneo, la velocidad de infusión de citrato o la velocidad de reinfusión durante la sesión de aféresis. Se pueden considerar la administración de suplementos orales de calcio. La sesión debe suspenderse si se desarrollan síntomas más graves (ver

también sección 4.2). No se espera que la reposición de líquidos con solución salina afecte la carga de citrato.

En la aféresis terapéutica, la infusión inadecuada de una cantidad demasiado grande de citrato (ver también sección 4.9) causa hipocalcemia aguda y alcalosis metabólica, y puede exponer al paciente a complicaciones neurológicas y cardíacas. El tratamiento consiste en la interrupción de la infusión de citrato y proceder a la infusión de calcio.

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l es hipernatrémico y, una vez metabolizado, es una fuente de bicarbonato. Al decidir la composición de otros fluidos dentro del protocolo ARC, son preferibles las concentraciones bajas en sodio y bicarbonato (consulte la sección 4.2 Posología y forma de administración). No obstante, pueden desarrollarse alcalosis metabólica e hipernatremia iatrogénica, y pueden tratarse reduciendo el flujo sanguíneo o, cuando se cubre con el protocolo de ARC aplicado, aumentando el flujo de dializado. Estas intervenciones reducen la carga de citrato de sodio del paciente. Además, para la alcalosis metabólica la perfusión controlada de cloruro de sodio al 0,9% puede ser considerada. Del mismo modo, para hipernatremia la perfusión controlada de una solución de glucosa al 5% puede ser considerada. En ambos casos, la carga de volumen adicional deberá ser considerada por el médico tratante.

Alternativamente, la obstrucción del filtro (es decir, la reducción de la permeabilidad del filtro) puede resultar en 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 esperado. En tal situación, es probable que ya no sea posible corregir las anomalías mediante las intervenciones mencionadas anteriormente. Es necesario cambiar el filtro.

En caso de sobredosis accidental del medicamento, consulte la sección 4.9.

#### ***Estado hemodinámico y equilibrio de líquidos***

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l contiene citrato, que puede influir en el equilibrio electrolítico y ácido-base del paciente. El estado hemodinámico del paciente, el equilibrio de líquidos, el nivel de glucosa, el equilibrio electrolítico y ácido-base deben ser monitorizados estrechamente antes y durante el tratamiento.

La frecuencia exacta depende del estado del paciente y de la rapidez con la que el tratamiento puede provocar cambios en el volumen y la composición de la sangre del paciente: p. ej., RPT puede provocar estos cambios más rápidamente que HDVVC. El tratamiento y el protocolo de ARC debe reflejar esto.

Al usar Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l, estos pueden incluir las siguientes frecuencias de monitorización y detalles:

- El calcio ionizado, pH y bicarbonato, sodio y lactato del paciente de acuerdo con la necesidad clínica deben medirse en la línea de base o al menos 1 hora después del inicio de la terapia. Otras frecuencias de medición ejemplares son cada hora para RPT, 3-4 horas para DSBE, hasta 6-8 horas para HDVVC y HDFVVC.
- Cuando se utilizan soluciones balanceadas, la medición previa y posterior al tratamiento (RPT, DSBE) o la medición diaria (HDVVC, HDFVVC) de magnesio y calcio total pueden ser suficientes.
- Una monitorización más intensiva generalmente requiere una frecuencia de 2 a 4 veces más alta.
- Se deberá poder acceder directamente a un analizador de gases en sangre.
- Es preferible un acceso arterial separado como lugar de muestreo. A menudo se dispone de un puerto de muestreo en la línea de acceso, sin embargo, su uso puede provocar resultados de medición falsos en el caso de recirculación en la punta del catéter.

Si la monitorización de calcio ionizado por circuito es parte del protocolo ARC aplicado, se requiere un puerto de muestreo respectivo. El protocolo ARC puede requerir una primera medición dentro de los 20-30 minutos posteriores al inicio del tratamiento para confirmar la configuración correcta del circuito y las mediciones posteriores después de cada adaptación de la dosis de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l (espere > 5 minutos después del ajuste antes de tomar la muestra para el establecimiento de la nueva concentración de calcio ionizado).



### ***Acumulación del citrato debido a alteraciones del metabolismo***

En niños y en pacientes adultos con metabolismo reducido del citrato, como por ejemplo en pacientes con función hepática reducida, hipoxia (hipoxemia) o metabolismo alterado del oxígeno, la ARC puede conducir a la acumulación de citrato. Los signos son hipocalcemia ionizada, una mayor necesidad de sustitución de calcio, una proporción de calcio total sobre ionizado superior a 2,25 y/o acidosis metabólica. Los primeros signos pueden incluir una disminución del aclaramiento de lactato durante la terapia.

La acumulación de citrato se puede detectar midiendo la concentración de calcio ionizado, calcio total y bicarbonato en la sangre. Si la proporción entre calcio total e ionizado aumenta por encima de 2,5 y/o se desarrolla o empeora una acidosis metabólica, puede ser necesario aumentar el flujo de dializado, reducir el flujo sanguíneo, reducir la dosis de citrato o dejar de usar Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l para la anticoagulación. Se recomienda un seguimiento intensificado.

### ***Uso en pacientes con insuficiencia hepática.***

El metabolismo del citrato (a bicarbonato) puede estar alterado en pacientes con insuficiencia hepática dando lugar a una acumulación de citrato. Si se administra Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (p. ej., Child-Pugh  $\leq 12$ ), es importante controlar frecuentemente el pH, los electrolitos, la proporción calcio total/calcio ionizado y el calcio ionizado sistémico para evitar desequilibrios electrolíticos y/o ácido-base (ver Sección 4.2). Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

### ***Carga de citrato insuficiente***

Si las otras soluciones utilizadas en el protocolo ARC compensan en exceso la provisión de tampón de sodio y bicarbonato de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l, se puede desarrollar acidosis metabólica iatrogénica e hiponatremia. Estos desequilibrios séricos se pueden controlar aumentando el flujo sanguíneo o, cuando se cubre con el protocolo ARC, disminuyendo el flujo de dializado. Estas intervenciones aumentan la carga de citrato de sodio del paciente. Además, la acidosis metabólica persistente y la hiponatremia pueden tratarse mediante la perfusión controlada de una solución de hidrogenocarbonato de sodio.

### ***Inmovilización prolongada del paciente***

Bajo ARC, los signos tempranos de una hipercalcemia ionizada pueden ser enmascarados por una disminución de la tasa de infusión de calcio. Especialmente los pacientes en una posición de inmovilización prolongada pueden sufrir remodelación/desmineralización ósea, lo que resulta en la liberación de calcio de los huesos. En última instancia, esto puede provocar fracturas óseas. En pacientes sometidos a ARC durante más de 2 semanas de forma continua, o en quienes la velocidad de perfusión de calcio está disminuyendo progresivamente, los marcadores de recambio óseo deben controlarse de cerca.

### ***Coagulación temprana a pesar de la ARC***

La coagulación temprana puede ocurrir a pesar de una ARC adecuada en pacientes que se encuentran en un estado hipercoagulante (sospechado) (p. ej.: pacientes sometidos a aféresis de células madre de sangre periférica). Entonces puede ser necesario un anticoagulante sistémico elegido de forma apropiada además de ARC para mejorar aún más la permeabilidad del filtro.

### **Precauciones**

#### ***Intoxicaciones que provocan disfunción mitocondrial***

Los pacientes con una disfunción mitocondrial grave conocida (por ejemplo, intoxicaciones por paracetamol y metformina) pueden ser tratados preferiblemente con un protocolo anticoagulante alternativo para mitigar el riesgo de acumulación de citrato. Si se inicia el tratamiento con Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l, se debe observar la posología para poblaciones especiales, *Pacientes con metabolismo alterado del citrato*, en la sección 4.2.

#### ***Hipocalcemia preexistente***

Los pacientes críticamente enfermos pueden tener hipocalcemia. Con ARC puede haber una caída en la concentración de calcio ionizado sistémico durante las primeras horas de tratamiento que se recupera posteriormente. Por lo tanto, una hipocalcemia preexistente se trata preferiblemente antes de iniciar el procedimiento, para así reducir el riesgo de sufrir cualquier hipocalcemia clínicamente relevante después del inicio del tratamiento.

#### ***Complejación y aclaramiento de calcio y magnesio.***

El citrato quelata los iones de calcio y magnesio que, por su posterior eliminación dentro del filtro o procedimiento de centrifugación, podrían causar hipocalcemia (ver secciones 4.8 y 4.9) y/o hipomagnesemia (ver sección 4.8). La suplementación de calcio para compensar las pérdidas suele ser una práctica estándar y también podría ser necesaria la suplementación con magnesio. La necesidad de compensación debe ser parte del protocolo ARC.

#### ***Sustitución de productos sanguíneos (RPT)***

Productos de plasma sanguíneo que contienen citrato, como por ejemplo el plasma fresco congelado, normalmente forman parte del protocolo de intercambio de RPT en pacientes críticamente enfermos. Además de proporcionar una carga de citrato, los productos sanguíneos también pueden ser hipernatémicos. Por tanto, aumenta el riesgo de acumulación de citrato y de sobrecarga de citrato (véase más arriba). La gestión debe ser parte del protocolo ARC.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se esperan interacciones farmacodinámicas entre los componentes de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l. Solo se pueden esperar interacciones por un uso terapéutico inadecuado o incorrecto de la solución (ver secciones 4.4 y 4.9).

No se han realizado estudios de interacción o compatibilidad con otros medicamentos. Por tanto, no se debe añadir ninguna otra sustancia o solución a Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l (ver también sección 6.2).

Los medicamentos que contienen calcio (p. ej., cloruro de calcio o gluconato de calcio utilizados para el mantenimiento de la homeostasis del calcio en aféresis utilizando anticoagulación con citrato) pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia y provocar una reducción del efecto anticoagulante.

Se pueden concebir interacciones con productos enriquecidos en sodio, que pueden aumentar el riesgo de hipernatremia (ver sección 4.8).

La infusión de bicarbonato de sodio puede aumentar el riesgo de una alta concentración de carbonato de hidrógeno en la sangre (alcalosis metabólica – ver sección 4.8).

Los hemoderivados que contienen citrato pueden aumentar el riesgo de una mayor concentración de citrato en la sangre (hipocalcemia, acidosis metabólica, ver sección 4.8) y aumentar el riesgo de una alta concentración de carbonato de hidrógeno en la sangre (alcalosis metabólica, ver sección 4.8).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo y lactancia**

No hay datos sobre el uso de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. No hay información suficiente sobre la excreción de citrato de sodio en la leche animal.

Sodium Citrate Grifols 136 mmol/l solo debe administrarse a mujeres embarazadas y en período de lactancia si es claramente necesario.



## Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto del sodio y el citrato en la fertilidad. No se prevén efectos sobre la fertilidad ya que el sodio y el citrato están presentes de manera natural en el cuerpo.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se tiene constancia de que el citrato de sodio afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas durante la aféresis terapéutica y de donación se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La frecuencia de posibles reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos).

### Aféresis terapéutica

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuencia no conocida	Sofoco
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Frecuencia no conocida	Alergia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Hipocalcemia ( $< 1,1$ mmol/l)
	Muy frecuentes	Alcalosis metabólica (pH $> 7,45$ )
	Frecuentes	Acidosis metabólica (pH $< 7,35$ )
	Frecuentes	Hipernatremia ( $> 145$ mmol/L)
	Frecuentes	Hipocalcemia grave ( $< 0,9$ mmol/l)
	Frecuencia no conocida	Alcalosis metabólica grave (pH $> 7,50$ )
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia ( $< 0,7$ mmol/l)
	Frecuencia no conocida	Hipofosfatemia ( $< 1,2$ mmol/l)
	Frecuencia no conocida	Hiperlactatemia ( $> 2$ mmol/l)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Parestesia
	Frecuentes	Hipoestesia oral
	Frecuentes	Anestesia
	Frecuencia no conocida	Dolor de cabeza
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuencia no conocida	Espasmos musculares

Los pacientes que reciben componentes sanguíneos que contienen citrato tienen un mayor riesgo tanto de acumulación de citrato como de sobrecarga de citrato y, por tanto, un mayor riesgo de efectos adversos relacionados (hipocalcemia, acidosis metabólica, alcalosis metabólica).

## Aferésis de donación

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuencia no conocida	Parestesia
	Frecuencia no conocida	Hipoestesia oral
	Frecuencia no conocida	Convulsión
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión
	Muy raras	Trombosis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuencia no conocida	Tetania
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Muy raras	Infección
<i>Trastornos cardíacos</i>	Raras	Arritmia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuencia no conocida	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Vómitos

Las reacciones adversas también pueden resultar del equipo y otras soluciones utilizadas en la terapia. Consulte el producto/las instrucciones de uso del medicamento correspondientes.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

La administración involuntaria de volúmenes demasiado altos de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l puede conducir a una sobredosis, que puede provocar una situación potencialmente mortal para el paciente.

La perfusión inadecuada de cantidades demasiado grandes de citrato provoca hipocalcemia aguda (y alcalosis metabólica, hipernatremia) y puede exponer al paciente a complicaciones neurológicas y cardíacas. Este trastorno debe corregirse interrumpiendo/reduciendo inmediatamente la cantidad de solución de Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l y mediante la administración intravenosa de calcio. El riesgo se puede minimizar con una estrecha vigilancia durante el tratamiento.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Transfusión de sangre, productos auxiliares, código ATC: V07AC.

### Mecanismo de acción

El citrato de sodio actúa como anticoagulante extracorpóreo. Al quelar o unirse al calcio en la sangre, el citrato impide la cascada de coagulación, inhibiendo así la coagulación dentro del circuito. En particular, el citrato quela el calcio ionizado ( $iCa^{2+}$ ), un cofactor necesario para la activación de la cascada de coagulación y la agregación plaquetaria, y por lo tanto inhibe la coagulación de la sangre. Este proceso de quelación conduce a una disminución en la concentración de  $iCa^{2+}$ , sin afectar el calcio total.

En la ARC, la inhibición de la cascada de coagulación así como de la activación plaquetaria mediante la quelación del  $Ca^{2+}$  por el citrato, se limitan al circuito extracorpóreo. Antes de reinfundir la sangre al paciente, el nivel de  $Ca^{2+}$  se restablece mediante una infusión de  $Ca^{2+}$ . Además, la metabolización del citrato conduce a la liberación de  $Ca^{2+}$  y contribuye a la restauración del nivel fisiológico de  $Ca^{2+}$ .

### **5.2 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 en la mayoría de los pacientes capaz de procesar grandes 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 ricos en mitocondrias como el hígado, los músculos esqueléticos y los riñones tienen, por tanto, una mayor capacidad de generación y eliminación de citrato.

#### Absorción y distribución

La absorción y distribución de sodio y citrato está determinada por la condición clínica del paciente, el estado metabólico y la función renal residual. El citrato extracelular puede transportarse desde la sangre a través de la membrana plasmática mediante un grupo de proteínas, los transportadores de citrato de la membrana plasmática (PMCTs), hacia las células y luego metabolizarse en diversos órganos y tejidos.

#### Biotransformación

En los seres humanos, el citrato es un intermediario en la vía metabólica central llamada ciclo de Krebs como se mencionó anteriormente. El citrato se metaboliza rápidamente principalmente en el hígado, pero también puede metabolizarse en otros órganos/tejidos.

#### Eliminación

Cualquier exceso de citrato circulante se excreta normalmente a través de los riñones.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen datos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica más allá de los datos incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido cítrico monohidrato (para el ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

24 meses.

Una vez abierto el envase, la solución debe ser utilizada inmediatamente.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del envase, ver sección 6.3.

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Citrato de Sodio Grifols 136 mmol/l se suministra en bolsas de plástico de polipropileno de 250 ml (en cajas conteniendo 30 bolsas) en dos presentaciones distintas:

- Bolsa flexible de polipropileno con un tubo cerrado mediante puerto twist-off.
- Bolsa flexible de polipropileno con un tubo cerrado mediante puerto correct connect.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución es para un solo uso. Desechar cualquier porción no utilizada.

No utilizar si la solución no es transparente, o si se detectan fugas.

No quitar la sobrebolsa hasta su uso. La bolsa primaria mantiene la esterilidad del producto.

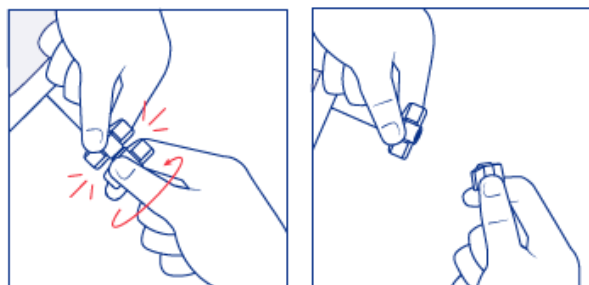
Utilizar metodología aséptica. Una vez abierta la bolsa protectora, la solución debe utilizarse inmediatamente para evitar la contaminación microbiológica.

Uso extracorporal. Solo para perfusión en el circuito extracorporal sanguíneo.

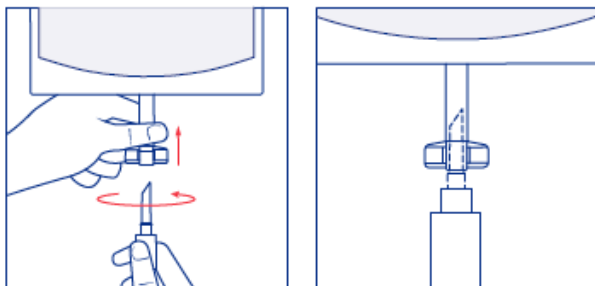
Se deben seguir las siguientes instrucciones de uso:

Para bolsas de solución equipadas con un puerto twist-off:

- 1) Inspeccionar el envase del producto.
- 2) Despegar la esquina de la bolsa protectora para abrirla y extraer el envase.
- 3) Inspeccionar el envase una vez extraída la bolsa protectora para detectar daños o fugas. No utilizar la bolsa de solución si hay fugas o si el puerto de acceso o el colgador están dañados/sueltos.
- 4) Inspeccionar la solución.
- 5) Verificar que no se ha superado la fecha de caducidad del producto.
- 6) Colocar la bolsa en el accesorio específico por su orificio para colgar.
- 7) Abrir por rotura el puerto de acceso de la bolsa.



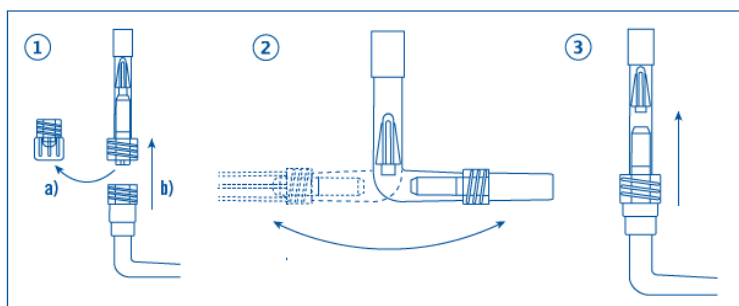
- 8) Conectar de manera aséptica la bolsa a la línea del anticoagulante del set de aféresis. Insertar completamente el punzón del tubo del set de aféresis a través del puerto hasta el tope. Para insertar el punzón, hacer un movimiento giratorio para una mejor ergonomía.



- 9) Una vez insertado, no mover el punzón hacia adelante y atrás.
- 10) Llevar a cabo el procedimiento de aféresis según las instrucciones detalladas del fabricante de la máquina de aféresis.

**Para bolsas de solución equipadas con un puerto correct connect:**

- 1) Inspeccionar el envase del producto.
- 2) Despegar la esquina de la bolsa protectora para abrirla y extraer el envase.
- 3) Inspeccionar el envase una vez extraída la bolsa protectora para detectar daños o fugas. No utilizar la bolsa de solución si hay fugas o si el puerto de acceso o el colgador están dañados/sueltos.
- 4) Inspeccionar la solución.
- 5) Verificar que no se ha superado la fecha de caducidad del producto.
- 6) Colocar la bolsa en el accesorio específico por su orificio para colgar.
- 7) Desenroscar el tapón del puerto (a) y conectar directamente al kit de aféresis utilizado (b) a través del conector (ver figura 1).
- 8) Romper la válvula rompible mediante un movimiento de 90° en ambas direcciones hasta que se oiga un "click". A continuación, doblar el tubo en ambas direcciones (ver figura 2) para deslizar la parte separable de la pieza rompible dentro del tubo flexible, separándola del conector para asegurar un flujo correcto (ver figura 3).



- 9) Llevar a cabo el procedimiento de aféresis según las instrucciones detalladas del fabricante de la máquina de aféresis.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Grifols, S.A.  
Can Guasch, 2  
08150 Parets del Vallès  
Barcelona - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

90.474

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Julio 2025

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2025