

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ringer acetato Fresenius Kabi Italia soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml contengono

<u>Principi attivi:</u>	sodio cloruro	6,0 g	
	potassio cloruro		0,3 g
	calcio cloruro diidrato		0,20 g
	sodio acetato triidrato		4,0 g
mEq/litro:	Na <sup>+</sup>	132	
	K <sup>+</sup>	4	
	Ca <sup>++</sup>	3	
	Cl <sup>-</sup>	110	
	Acetato come HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	29	
osmolarità teorica: (mOsm/litro)		277	
pH:		6,0-7,0	

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione, sterile e apirogena.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva delle perdite di fluidi extracellulari ed elettroliti, quando è necessario correggere stati acidotici lievi e moderati, ma non gravi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La soluzione è isotonica con il sangue e deve essere somministrata con cautela per infusione endovenosa e a velocità controllata di infusione, utilizzando un'attrezzatura sterile ed apirogena.

#### **Agitare bene prima della somministrazione.**

Potrebbe essere necessario monitorare il bilancio elettrolitico, gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido-base prima e durante la somministrazione, con particolare attenzione al sodio sierico nei pazienti con aumento del rilascio non osmotico di vasopressina (sindrome della secrezione inappropriata di ormone antidiuretico, SIADH) e nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con agonisti della vasopressina, per il rischio di iponatremia acquisita in ospedale (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Il monitoraggio del sodio sierico è particolarmente importante per i medicinali con bassa concentrazione di sodio rispetto alla concentrazione del sodio sierico.

La dose è dipendente dall'età, dal peso, dalle condizioni cliniche del paziente, dal trattamento concomitante e dalla risposta clinica e di laboratorio del paziente al trattamento.

Il medicinale deve essere somministrato solo a funzionalità renale integra e ad una velocità non superiore a 10 mEq potassio/ora.

#### Adulti

La dose giornaliera è di circa 20-30 ml di soluzione/kg di peso corporeo, fino ad un massimo di 40 ml di soluzione/kg di peso corporeo.

Nella scelta del volume/velocità di infusione occorre prestare attenzione alle patologie ed alle terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Non iniettare per via intramuscolare o sottocutanea o nei tessuti perivascolari.

La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravasamento del farmaco.

È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini la sicurezza e l'efficacia del medicinale non sono state determinate.

Infusioni troppo rapide possono causare dolore locale e la velocità di infusione deve essere aggiustata in rapporto alla tolleranza.

Non iniettare per via intramuscolare o sottocutanea o nei tessuti perivascolari.

La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravasamento del farmaco.

È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.

La terapia concomitante deve essere determinata da un medico con esperienza nella terapia pediatrica con soluzioni per via endovenosa, soprattutto in relazione al rischio potenziale di iponatremia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tonicità di Ringer Acetato Fresenius Kabi Italia: 277 mOsm/L.

La frequenza di infusione e il volume dipendono dall'età, dal peso, dalle condizioni cliniche (ad es. ustioni, interventi chirurgici, lesioni del capo, infezioni).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- grave insufficienza renale;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
  - ipernatriemia;
  - pletore idrosaline;
  - iperkaliemia o nei casi di ritenzione di potassio;
- fibrillazione ventricolare (il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie);
- insufficienza epatica grave (incapacità a metabolizzare lo ione acetato);
- calcoli renali (possono essere esacerbati con la somministrazione di calcio);
- sarcoidosi (può essere potenziata l'ipercalcemia tipica di questa condizione);
- ipercoagulabilità;
- terapia concomitante con glicosidi cardioattivi (vedere paragrafo 4.5);
  - malattia di Addison non trattata;
  - crampi da calore;
  - trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati ( $\leq 28$  giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2.

In concomitanza di trasfusioni di sangue, la soluzione non deve essere somministrata tramite lo stesso catetere di infusione con sangue intero per il possibile rischio di coagulazione.

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

Per la presenza di sodio, usare con cautela in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale grave e in stati clinici in cui esiste edema con ritenzione salina; in pazienti in trattamento con farmaci ad azione inotropica cardiaca o con farmaci corticosteroidi o corticotropinici.

I sali di sodio devono essere somministrati con cautela in pazienti con ipertensione, insufficienza cardiaca, edema periferico o polmonare, funzionalità renale ridotta, pre-eclampsia o altre condizioni associate alla ritenzione di sodio (vedere paragrafo 4.5).

Il medicinale non dovrebbe essere somministrato a:

- pazienti con condizioni che possono causare ritenzione di sodio, sovraccarico di liquidi ed edema, come pazienti con iperaldosteronismo primario, iperaldosteronismo secondario (associato ad esempio ad ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, stenosi dell'arteria

renale o nefrosclerosi) o preeclampsia; nel caso sia strettamente necessario deve essere somministrato con particolare attenzione;

- pazienti con condizioni che predispongono all'iperkaliemia (come grave danno renale o insufficienza adrenocorticale, grave disidratazione o estesi danni ai tessuti) ed in pazienti con insufficienza cardiaca; nel caso sia strettamente necessario deve essere somministrato con particolare attenzione.

Per la presenza di potassio, la somministrazione deve essere guidata attraverso elettrocardiogrammi seriati; la potassiemia non è indicativa delle concentrazioni cellulari di potassio. Alte concentrazioni plasmatiche di potassio possono causare morte per depressione cardiaca, aritmie o arresto. Per evitare intossicazioni da potassio, l'infusione deve essere eseguita a velocità controllata (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale deve essere somministrato con cautela in pazienti:

- con insufficienza renale (la somministrazione di soluzioni contenenti ioni potassio in pazienti con diminuita funzionalità renale può causare ritenzione di potassio);
- con insufficienza cardiaca, in modo particolare se digitalizzati;
- con insufficienza surrenalica;
- con insufficienza epatica;
- con paralisi periodica familiare;
- con miotonia congenita;
- nelle prime fasi post-operatorie.

Per la presenza di calcio, il medicinale deve essere usato con molta cautela in pazienti:

- con patologie renali;
- con patologie cardiache;
- che hanno ricevuto una trasfusione di sangue in quanto le concentrazioni di ioni calcio possono risultare diverse da quelle previste.

Poiché il calcio cloruro è un acidificante, è necessario usare cautela nel caso venga somministrato in condizioni quali patologie renali, cuore polmonare, acidosi respiratoria o insufficienza respiratoria, in cui l'acidificazione può aggravare il quadro clinico.

Inoltre occorre usare cautela nelle condizioni in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico.

Le soluzioni che contengono sali di calcio devono essere usate con attenzione in pazienti con un pregresso di calcoli renali. Poiché i sali di calcio possono aumentare il rischio di aritmie, si deve prestare attenzione nel prolungare la somministrazione di calcio cloruro in pazienti con patologie cardiache.

La somministrazione di calcio cloruro può causare vasodilatazione con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.

La soluzione di calcio cloruro è irritante e, pertanto, non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea o nel tessuto peri-vascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

Durante l'infusione del medicinale è fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma ed è buona norma monitorare il bilancio dei fluidi, gli elettroliti, l'osmolarità plasmatica e l'equilibrio acido-base.

Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico e le concentrazioni di calcio nelle urine per evitare ipercalciuria, poiché l'ipercalciuria può tramutarsi in ipercalcemia.

Per la presenza di acetato, il medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti con alcalosi metabolica e respiratoria e in quelle condizioni in cui c'è un aumento dei livelli o un'insufficiente utilizzazione di questo ione, come nel caso di insufficienza epatica lieve o moderata.

#### Ipersensibilità

L'infusione deve essere interrotta immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di una sospetta ipersensibilità. Devono essere istituite appropriate contromisure terapeutiche come clinicamente indicato.

Usare subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

L'infusione di volumi elevati deve essere utilizzata in condizioni di monitoraggio specifico nei pazienti con insufficienza cardiaca o polmonare e in pazienti con rilascio non osmotico di vasopressina (inclusa SIADH), per il rischio di iponatremia acquisita in ospedale (vedere sotto).

#### Iponatremia

Pazienti con rilascio non osmotico della vasopressina (ad es. nella fase acuta della malattia, dolori, stress post-operatorio, infezioni, ustioni e malattie del sistema nervoso centrale), pazienti con cardiopatie, epatopatie e nefropatie e pazienti trattati con agonisti della vasopressina (vedere paragrafo 4.5) sono particolarmente a rischio di iponatremia acuta in seguito a infusione di soluzioni ipotoniche.

L'iponatremia acuta può causare encefalopatia iponatremica acuta (edema cerebrale) caratterizzata da cefalea, nausea, crisi convulsive, letargia e vomito. I pazienti con edema cerebrale sono particolarmente a rischio di lesioni cerebrali severe, irreversibili e pericolose per la vita.

Bambini, donne in età fertile e pazienti con ridotta compliance cerebrale (ad es. meningite, sanguinamento intracranico, contusione ed edema cerebrale) sono particolarmente a rischio di edema cerebrale severo e pericoloso per la vita causato da iponatremia acuta.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Medicinali che causano un aumento dell'effetto della vasopressina

Nel seguente elenco sono indicati i medicinali che aumentano l'effetto della vasopressina, causando una riduzione dell'escrezione dell'acqua libera da elettroliti renali e possono aumentare il rischio di iponatremia acquisita in ospedale dopo un trattamento non adeguatamente bilanciato con soluzioni per via endovenosa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

- I medicinali che stimolano il rilascio di vasopressina includono: Clorpropamide, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, 3,4-metilenediossi-N-metamfetamina, ifosfamide, antipsicotici, narcotici
- I medicinali che potenziano l'azione della vasopressina includono: Clorpropamide, FANS, ciclofosfamide
- Gli analoghi alla vasopressina includono: Desmopressina, ossitocina, vasopressina, terlipressina

Altri medicinali che aumentano il rischio di iponatremia includono anche diuretici in generale e antiepilettici come oxcarbazepina.

#### **Associazioni controindicate**

La terapia concomitante con glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina è controindicata, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici (vedere paragrafo 4.3).

#### **Associazioni che richiedono cautela**

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II

Immunosoppressori quali tacrolimus e ciclosporina

A causa del contenuto di potassio e per il rischio di iperkaliemia somministrare con cautela.

#### ACE-inibitori

L'uso di ACE-inibitori, che causano una diminuzione dei livelli di aldosterone, può portare a ritenzione di potassio. Pertanto è necessario monitorare strettamente i livelli sierici di potassio.

#### Diuretici risparmiatori di potassio

L'uso di farmaci quali diuretici risparmiatori di potassio potrebbe aumentare il rischio di iperkaliemia, in particolare in presenza di disfunzione renale. Pertanto, in tali casi, è necessario monitorare strettamente i livelli sierici di potassio.

#### Corticosteroidi

I corticosteroidi sono associati con la ritenzione di sodio e acqua, con conseguente edema e ipertensione: pertanto è necessario usare cautela nella somministrazione contemporanea di sali di sodio e corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

#### Diuretici tiazidici, vitamina D

Si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio.

#### Medicinali contenenti magnesio

Può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali.

#### **Effetti di Ringer acetato su altri medicinali**

La soluzione di calcio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:

- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antiipertensivo del verapamil;
- bloccanti neuromuscolari, in quanto i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati ( $\leq 28$  giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato, vedere paragrafo 4.8).

In pazienti di età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Ringer acetato Fresenius Kabi Italia attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y).

In caso di utilizzo della stessa linea per somministrazioni sequenziali, la linea deve essere lavata con un liquido compatibile tra le infusioni.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono disponibili dati su possibili effetti negativi del medicinale quando somministrato durante la gravidanza o l'allattamento o sulla capacità riproduttiva.

Pertanto il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza e durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità e solo dopo aver valutato il rapporto rischio/beneficio.

Ringer Acetato Fresenius Kabi Italia deve essere somministrato con particolare cautela nelle donne in gravidanza durante il travaglio, in particolare per il sodio sierico, se somministrato in associazione con ossitocina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

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

Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di Ringer acetato, organizzati secondo la classificazione organo-sistemica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

##### *Patologie gastrointestinali*

Disturbi e irritazione gastrointestinali, sete, ridotta salivazione, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Disturbi neuromuscolari, rigidità muscolare, parestesie, paralisi flaccida, debolezza, confusione mentale, cefalea, vertigini, irrequietezza, irritabilità, convulsioni, coma, morte, encefalopatia iponatremica acuta\*\*.

##### *Disturbi psichiatrici*

Sonnolenza, stati confusionali, disturbi mentali.

#### *Patologie cardiache*

Aritmie, tachicardia, bradicardia, disturbi della conduzione, scomparsa dell'onda P, allargamento del QRS nel tracciato elettrocardiografico, sincope, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco.

#### *Patologie vascolari*

Ipotensione, ipertensione, edema periferico, vasodilatazione, vampate.

#### *Disordini dell'equilibrio idrico ed elettrolitico*

Ipernatremia, iponatremia acquisita in ospedale\*\*, ipervolemia, ipercloremia.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Dispnea, arresto respiratorio, edema polmonare, pneumotorace, oppressione toracica, dolore al torace.

#### *Patologie dell'occhio*

Ridotta lacrimazione.

#### *Patologie renali e urinarie*

Insufficienza renale, poliuria.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali), iperidratazione, squilibri elettrolitici.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Debolezza muscolare.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Risposte febbrili, infezione nel sito di infusione, dolore o reazione locale, rossore, rash, irritazione venosa, trombosi o flebite venosa che si estende dal sito di infusione, stravaso, necrosi tissutale, formazioni di ascessi, calcificazione cutanea.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazioni di ipersensibilità all'infusione incluso reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Orticaria localizzata o generalizzata

#### Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

Raramente sono state riferite reazioni avverse gravi, e in alcuni casi fatali, in neonati pretermine e in nati a termine (di età < 28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone e calcio per via endovenosa. La presenza di precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone è stata rilevata post mortem nei polmoni e nei reni. L'elevato rischio di precipitazione nei neonati è una conseguenza del loro basso volume ematico e della maggiore emivita di ceftriaxone rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es.  $\geq 80$  mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 10 grammi e che presentavano altri fattori di rischio (es. restrizioni di fluidi, pazienti costretti a letto). Il rischio di formazione di precipitato aumenta nei pazienti immobilizzati o disidratati. Questo evento può essere sintomatico o asintomatico, può causare insufficienza renale e anuria ed è reversibile con l'interruzione della somministrazione.

È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con la somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti). Questo effetto

è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione.

\*\*L'iponatremia acquisita in ospedale può causare lesioni cerebrali irreversibili e morte, a causa dello sviluppo di encefalopatia iponatremica acuta, con frequenza non nota (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

#### Segnalazioni 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 di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi*

Alte concentrazioni plasmatiche di potassio possono causare morte per depressione cardiaca, aritmie o arresto.

La somministrazione di dosi eccessive di sodio cloruro può portare, a seconda delle condizioni cliniche del paziente, ad ipernatriemia e/o ipervolemia. L'ipernatriemia e la ritenzione eccessiva di sodio laddove sussista una difettosa escrezione di sodio a livello renale determinano disidratazione degli organi interni, in particolar modo del cervello, e l'accumulo di fluidi extracellulari con edemi che possono interessare il circolo cerebrale, polmonare e periferico con comparsa di edema polmonare e periferico.

L'accumulo di ioni cloro determina riduzione della concentrazione di ioni bicarbonato portando acidosi.

In caso di somministrazione di dosi elevate di calcio cloruro, può verificarsi ipercalcemia soprattutto in pazienti con patologie renali. I sintomi tipici dell'ipercalcemia sono: sensazione di sete, nausea, vomito, costipazione, poliuria, dolore addominale, debolezza muscolare, disturbi mentali e, nei casi gravi, anche aritmia cardiaca e coma. Si parla di ipercalcemia quando le concentrazioni plasmatiche di calcio superano 2,6 mmol/l; pertanto occorre monitorare costantemente tali concentrazioni.

#### *Trattamento*

Sospendere immediatamente l'infusione e istituire una terapia correttiva per ridurre i livelli plasmatici degli ioni che risultano in eccesso e ristabilire, se necessario, l'equilibrio acido-base (vedere paragrafo 4.4).

Il paziente dovrà essere tenuto sotto osservazione per valutare la comparsa di eventuali segni e sintomi correlabili al farmaco somministrato, garantendo al paziente le relative misure sintomatiche e di supporto a seconda della necessità.

In caso di elevata natremia si possono impiegare diuretici dell'ansa.

In caso di iperkaliemia si può somministrare per infusione endovenosa glucosio (associato o meno a insulina) oppure sodio bicarbonato.

In caso di modesto sovradosaggio di calcio cloruro, il trattamento prevede un'immediata sospensione dell'infusione e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio. In caso di sovradosaggio grave (concentrazioni plasmatiche > 2,9 mmol/l), occorre intraprendere le seguenti misure:

- reidratazione tramite somministrazione di una soluzione di sodio cloruro 0,9%;
- impiego dei diuretici non-tiazidici per favorire l'eliminazione del calcio;
- monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e calcio con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio della funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

Valori elevati dei livelli plasmatici di elettroliti possono richiedere l'impiego della dialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Elettroliti – codice ATC: B05BB01

Ringer acetato fornisce elettroliti ed acqua necessari per la reidratazione del paziente.

Il sodio è il principale catione extracellulare mentre il cloruro ne è il principale anione. La concentrazione di sodio è generalmente la responsabile del volume dei fluidi extracellulari.

Il sodio risulta importante nel mantenimento dell'osmolarità dei fluidi, del potenziale transmembrana e dell'equilibrio acido-base.

Gli ioni, come il sodio, circolano attraverso la membrana cellulare utilizzando diversi meccanismi di trasporto, tra cui la pompa del sodio (Na-K-ATPasi). Il sodio svolge un ruolo importante nella neurotrasmissione e nell'elettrofisiologia cardiaca e anche nel suo metabolismo renale.

Il potassio è il principale catione nei liquidi intracellulari e gioca un ruolo fondamentale nel bilancio elettrolitico dei liquidi. La concentrazione normale di potassio nel compartimento dei liquidi intracellulari è circa 160 mEq/l. L'intervallo standard di potassio plasmatico è 3,5-5,0 mEq/l. Il rene è l'organo che regola il normale equilibrio del potassio ma non ne determina un riassorbimento così prontamente come per il sodio. Il turnover giornaliero di potassio negli adulti sani è in media 50-150 mEq e rappresenta 1,5-5% del totale contenuto di potassio dell'organismo.

Il calcio è un elemento essenziale per il mantenimento della funzionalità del sistema nervoso, muscolare e scheletrico e della permeabilità delle membrane cellulari e dei capillari. Il calcio è un importante attivatore di diverse reazioni enzimatiche, essenziale in numerosi processi fisiologici, come la trasmissione dell'impulso nervoso, la contrazione cardiaca, la contrazione dei muscoli scheletrici, la funzione renale, la respirazione e la coagulazione sanguigna. Il calcio, inoltre, svolge un ruolo di regolazione (i) del rilascio e del deposito di neurotrasmettitori e ormoni, (ii) del legame con aminoacidi, (iii) dell'assorbimento della cianocobalammina (vitamina B<sub>12</sub>) e (iv) della secrezione della gastrina. Il calcio contenuto nelle ossa è in costante scambio con quello presente nel plasma. Le concentrazioni plasmatiche di calcio sono strettamente mantenute nei loro limiti tramite un controllo endocrino effettuato da paratormone, calcitonina e vitamina D. Sotto l'influenza di questo controllo, quando i livelli plasmatici del calcio si riducono, il calcio viene rilasciato dalle ossa; quando, invece, i livelli plasmatici sono troppo elevati, il calcio viene sequestrato nelle ossa.

Il cloruro è prevalentemente un anione extracellulare. Il cloruro intracellulare è presente in elevate concentrazioni nei globuli rossi e nella mucosa gastrica. Il riassorbimento del cloruro segue quello del sodio.

Lo ione acetato, accettore di ioni idrogeno, è una fonte alternativa di bicarbonato prodotto per conversione mediante metabolismo epatico.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione, il sodio si distribuisce nei liquidi e nei tessuti dell'organismo.

Il rene mantiene la concentrazione del sodio nei liquidi extracellulari entro un intervallo compreso fra lo 0,5% e il 10% della quantità filtrata. L'omeostasi del sodio è regolata dal sistema renina-angiotensina-aldosterone. In condizioni di deplezione di volume, la quantità di sodio che arriva al rene è minore e questo stimola il rilascio di renina dalle cellule del sistema iuxtaglomerulare. La renina converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, a sua volta trasformata in angiotensina II dall'enzima convertente (ACE). L'angiotensina II determina un aumento del riassorbimento di sodio e quindi, per effetto osmotico, di acqua nel tubulo prossimale. L'angiotensina II inoltre stimola il rilascio dell'aldosterone dalla corteccia surrenale; l'aldosterone aumenta il riassorbimento diretto del sodio a livello di ansa di Henle, tubulo distale e dotto collettore.

Il sodio viene eliminato in piccola parte anche con la sudorazione e le feci in quantità di circa il 7% della quantità introdotta.

Normalmente il calcio è presente nel plasma in concentrazioni da 2,15 a 2,60 mmol/l.

Circa il 99% del calcio totale è contenuto nelle ossa e nei denti, principalmente sotto forma di idrossiapatite [Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>]; tuttavia sono presenti anche piccole tracce di calcio carbonato



e calcio fosfato. Il rimanente 1% è contenuto in tessuti diversi dalle ossa e nei liquidi. Circa il 50% del calcio plasmatico è presente nella forma ionizzata (forma attiva fisiologicamente), il 45% è legato alle proteine (principalmente albumina) e il 5% è complessato con fosfato, citrato e altri anioni. In seguito a variazioni dell'albumina sierica di 1 g/dl, le concentrazioni di calcio possono variare di circa 0,02 mmol/l. L'iperproteinemia è associata ad aumenti delle concentrazioni di calcio totale, mentre l'ipoproteinemia a diminuzioni delle stesse. L'acidosi determina un aumento della concentrazione di ioni calcio, mentre l'alcalosi una diminuzione. Circa l'80% del calcio è escreto tramite le feci; si tratta di calcio non assorbito o secreto tramite la bile e i succhi pancreatici nel lume intestinale. Il rimanente 20% del calcio è escreto per via renale con una clearance renale di 50-300 mg/giorno. Più del 95% del calcio filtrato tramite i glomeruli renali viene riassorbito nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e nei tubuli distali e prossimali. L'escrezione urinaria del calcio è diminuita dal paratormone, dai diuretici tiazidici e dalla vitamina D; mentre viene aumentata dalla calcitonina, da altri diuretici e dall'ormone della crescita.

In caso di insufficienza renale cronica, l'escrezione del calcio diminuisce a causa della riduzione della velocità di filtrazione. Tuttavia l'acidosi renale può causare un aumento dell'escrezione renale. L'escrezione renale è più alta con una dieta ricca di proteine rispetto a una dieta povera di proteine.

Lo ione potassio, lo ione cloruro e lo ione acetato seguono le normali vie metaboliche dell'organismo.

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

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili, Acido cloridrico (come regolatore del pH).

### **6.2 Incompatibilità**

Per la presenza di calcio cloruro, il medicinale è incompatibile con:

- magnesio solfato: formazione di un precipitato;
- medicinali contenenti fosfato: formazione di un precipitato di calcio fosfato;
- medicinali contenenti carbonato: formazione di un precipitato di calcio carbonato;
- medicinali contenenti tartrato: formazione di un precipitato di calcio tartrato.

I sali di calcio possono formare complessi con molti farmaci e ciò può determinare la formazione di precipitati. Incompatibilità fisica è stata riportata con ceftriaxone (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

Sono state rilevate incompatibilità di calcio cloruro con:

- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorbidamento;
- cefamandolo: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefamandolo;
- ceftriaxone sodico: per la formazione di precipitato, pertanto la somministrazione di soluzione di calcio non deve avvenire nelle 48 ore successive alla somministrazione di ceftriaxone;
- cefalotina: per incompatibilità fisica;
- cefradina: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefradina;
- clorfenamina: per incompatibilità fisica;
- dobutamina: per lo sviluppo di intorbidamento;
- emulsione grassa: per la presenza di flocculato;
- eparina sodica;
- indometacina: per la formazione di precipitato;
- nitrofurantoina sodica;

- prometazina: per la formazione di precipitato;
- propofol: per la formazione di precipitato;
- streptomycin: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomycin;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

Si rimanda il medico utilizzatore alla letteratura scientifica.

### 6.3 Periodo di validità

Flaconcino vetro:	3 anni
Flaconcino plastica, sacca:	2 anni
Flaconcino PE	3 anni

Utilizzare la soluzione subito dopo l'apertura del contenitore. Il contenitore serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale e nel contenitore ermeticamente chiuso. Non refrigerare o congelare.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. Non usare oltre tale data.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino vetro	50 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml, 20x500 ml, 1000 ml
Flaconcino in PE	250 ml, 20x250 ml, 30x250 ml, 500 ml, 10x500 ml, 20x500 ml
Sacca flessibile	100 ml, 250 ml, 500 ml, 1000 ml
Flaconcino plastica	250 ml, 500 ml, 24x500 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare bene prima della somministrazione. Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

Adottare tutte le usuali precauzioni al fine di mantenere la sterilità prima e durante l'infusione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41  
37063 Isola della Scala (VR)

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

A.I.C. 030772040	flaconcino 500 ml
A.I.C. 030772141	20 flaconcini in PE da 250 ml
A.I.C. 030772178	20 flaconcini in PE da 500 ml
A.I.C. 030772014	flaconcino 50 ml
A.I.C. 030772026	flaconcino 100 ml
A.I.C. 030772038	flaconcino 250 ml
A.I.C. 030772053	flaconcino 1000 ml
A.I.C. 030772065	sacca flessibile 250 ml
A.I.C. 030772077	sacca flessibile 500 ml
A.I.C. 030772103	sacca flessibile 100 ml
A.I.C. 030772115	flaconcino plastica 250 ml
A.I.C. 030772127	20 flaconcini 500 ml

A.I.C. 030772139	24 flaconcini plastica 500 ml
A.I.C. 030772154	30 flaconcini in PE da 250 ml
A.I.C. 030772166	10 flaconcini in PE da 500 ml
A.I.C. 030772091	flaconcino plastica 500 ml
A.I.C. 030772180	1 flaconcino PE da 250 ml
A.I.C. 030772192	1 flaconcino PE da 500 ml
A.I.C. 030772089	sacca flessibile 1000 ml

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE DELL'AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

8 novembre 1993/25 ottobre 2017

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco