

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calcio cloruro Galenica Senese 1g/10 ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 10 ml contiene

Principio attivo: calcio cloruro g 1
(mEq/ml Ca⁺⁺ 1,360)
(mmol/ml Ca₂ 0,680)

(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Calcio cloruro è indicato:

- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell'iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell'intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Calcio cloruro Galenica Senese concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.

Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni d'emergenza.

Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq)/minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere paragrafo 4.4).

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.

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

La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.

Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico. Nei bambini l'efficacia e la sicurezza di calcio cloruro non sono state determinate.

Ipocalcemia acuta

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7-14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1 - 3 giorni.

Tetania ipocalcémica

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5- 16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.

Iperpotassiemia

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq) di calcio. Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio

Adulti: la dose raccomandata è di 3,5 mmol (7mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.

Rianimazione cardiaca

Adulti:

a) somministrazione endovenosa: la dose raccomandata di calcio è di 0,054 - 0,109 mmol (0,109 - 0,218 mEq) per kg di peso corporeo o di 3,5 - 7 mmol (7 - 14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti;

b) somministrazione intraventricolare: la dose raccomandata è di 1,35 - 2,7 mmol (2,7 - 5,4 mEq) di calcio.

Bambini: la dose raccomandata di calcio è di 0,136 mmol (0,272 mEq) per kg di peso corporeo (il calcio cloruro presenta una migliore biodisponibilità di calcio rispetto al calcio gluconato). La somministrazione lenta in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere paragrafo 4.5);
- trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2.

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei 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.

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.

E' fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.

Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.

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

I dati di sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.

Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.

La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol/min, in modo da evitare eventuali danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.

E' preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.

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 perivascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: vedere paragrafo 6.1

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antipertensivo del verapamil;

- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i Sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e prolungamento dell'azione della tubocurarina.

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 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 Calcio cloruro Galenica Senese 1g/10 ml concentrato per soluzione per infusione, 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 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale, sul parto e sullo sviluppo post-natale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.

Allattamento

Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetto elencati.

Alcuni effetti indesiderati riportati di seguito si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari

Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Stravasos

necrosi tissutale, formazione di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali

Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie

Poliuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso

Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

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. ≥ 80 mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 10 grammi e che presentavano altri fattori di rischio (es. restrizione 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.

E' 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un

monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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.

In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro 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 magnesio con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzioni cardiache, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni elettrolitiche, codice ATC: B05XA07.

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 di aminoacidi, (iii) dell'assorbimento della cianocobalamina (vitamina B₁₂) 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.

Pertanto, in tutte le condizioni patologiche (ipocalcemie, iperpotassiemia, intossicazione da magnesio) in cui si verificano riduzioni eccessive e non controllate dei livelli plasmatici di calcio, la somministrazione endovenosa di una soluzione contenente calcio cloruro riporta tali livelli ai valori normali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione

Circa il 99% del calcio totale è contenuto nelle ossa e nei denti, principalmente sottoforma di idrossiapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$; tuttavia, sono presenti anche in 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 1g/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.

Eliminazione

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 tubi distali e prossimali. L'escrezione urinaria di 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.

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.

Il calcio cloruro ha diversi usi negli esperimenti di laboratorio, soprattutto come fonte di ioni calcio. Nei ratti e nei cani, un'iniezione intratesticolare di calcio cloruro viene impiegata come metodo di sterilizzazione. Tuttavia, da tali risultati non è possibile determinare quale sia la tossicità riproduttiva della sostanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

La soluzione di calcio cloruro 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.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:

- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfoteracina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- 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 intorpidimento;
- 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;
- streptomina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

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).

6.3 Periodo di validità

36 mesi dalla data di preparazione.

Periodo di validità dopo diluizione:

Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

Non 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

Fiale in vetro da 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento < e la manipolazione >

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 fiala da AIC
10 ml 029830027
5 fiale da AIC
10 ml 029830041
10 fiale da AIC
10 ml 029830078

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

Dicembre 1993 / Dicembre 2003/Dicembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calcio cloruro Galenica Senese 5 mEq/10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITAVA

Una fiala da 10 ml contiene

Principio attivo: calcio cloruro g 0,37

(mEq/ml Ca⁺⁺ 0,5)

(mmol/ml Ca₂ 1,0)

(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Calcio cloruro è indicato:

- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell'iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell'intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Calcio cloruro Galenica Senese concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.

Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni d'emergenza.

Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq)/minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere paragrafo 4.4).

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.

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

La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.

Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico.

Nei bambini l'efficacia e la sicurezza di calcio cloruro non sono state determinate.

Ipocalcemia acuta

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7-14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1 - 3 giorni.

Tetania ipocalcémica

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5- 16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.

Iperpotassiemia

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq) di calcio. Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio

Adulti: la dose raccomandata è di 3,5 mmol (7mEq) di calcio, somministrati lentamente. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.

Rianimazione cardiaca

Adulti:

a) somministrazione endovenosa: la dose raccomandata di calcio è di 0,054 - 0,109 mmol (0,109 - 0,218 mEq) per kg di peso corporeo o di 3,5 - 7 mmol (7 - 14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti;

b) somministrazione intraventricolare: la dose raccomandata è di 1,35 - 2,7 mmol (2,7 - 5,4 mEq) di calcio.

Bambini: la dose raccomandata di calcio è di 0,136 mmol (0,272 mEq) per kg di peso corporeo (il calcio cloruro presenta una migliore biodisponibilità di calcio rispetto al calcio gluconato). La somministrazione lenta in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere paragrafo 4.5)

- trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2.

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei 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.

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.

E' fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.

Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.

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

I dati di sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.

Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.

La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol/min, in modo da evitare eventuale danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.

E' preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: nulla da segnalare

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antipertensivo del verapamil;
- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e prolungamento dell'azione della tubocurarina.

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 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 Calcio cloruro Galenica Senese 5mEq/10 ml concentrato per soluzione per infusione, 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 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale, sul parto e sullo sviluppo post-natale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.

Allattamento

Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetto elencati.

Alcuni effetti indesiderati riportati di seguito si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari

Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Stravasos

necrosi tissutale, formazione di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali

Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie

Poliuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso

Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

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. ≥ 80 mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 10 grammi e che presentavano altri fattori di rischio (es. restrizione 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.

E' 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

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.

In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio.

In caso di modesto 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 magnesio con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzioni cardiache, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emo dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni elettrolitiche, codice ATC: B05XA07.

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 di aminoacidi, (iii) dell'assorbimento della cianocobalamina (vitamina B₁₂) 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.

Pertanto, in tutte le condizioni patologiche (ipocalcemie, iperpotassiemia, intossicazione da magnesio) in cui si verificano riduzioni eccessive e non controllate dei livelli plasmatici di calcio, la somministrazione endovenosa di una soluzione contenente calcio cloruro riporta tali livelli ai valori normali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione

Circa il 99% del calcio totale è contenuto nelle ossa e nei denti, principalmente sottoforma di idrossiapatite [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]; tuttavia, sono presenti anche in 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 1g/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.

Eliminazione

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 tubi distali e prossimali. L'escrezione urinaria di 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.

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.

Il calcio cloruro ha diversi usi negli esperimenti di laboratorio, soprattutto come fonte di ioni calcio. Nei ratti e nei cani, un'iniezione intratesticolare di calcio cloruro viene impiegata come metodo di sterilizzazione. Tuttavia, da tali risultati non è possibile determinare quale sia la tossicità riproduttiva della sostanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La soluzione di calcio cloruro 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.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:

- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- 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 intorpidimento;
- 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;
- streptomina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

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).

6.3 Periodo di validità

36 mesi dalla data di preparazione.

Periodo di validità dopo diluizione:

Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

Non 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

Fiale in vetro da 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento < e la manipolazione >

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 fiala da 10	AIC
ml	029830015
5 fiale da 10	AIC
ml	029830039
10 fiale da	AIC
10 ml	029830054

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 1993/Dicembre 2003/Dicembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO