

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calcio e magnesio cloruro Galenica Senese 4 mEq/Ca⁺⁺ 10 ml/6 mEq/Mg⁺⁺ 10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 ml contengono:

Principi attivi: Calcio cloruro biidrato 290 mg

Magnesio cloruro esaidrato 610 mg

mEq/10 ml: Ca⁺⁺ 4

Mg⁺⁺ 6

Cl⁻ 10

pH: 5,5 - 6,5

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione, sterile e apirogeno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di stati patologici in cui è richiesta la somministrazione congiunta di ioni calcio e ioni magnesio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il medicinale deve essere somministrato per infusione endovenosa dopo opportuna diluizione con soluzione di glucosio 5% o di sodio cloruro 0,9% o di altre soluzioni compatibili (vedere paragrafo 6.2).

Non iniettare per via intramuscolare, o sottocutanea o nei tessuti perivascolari. La dose dipende dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente; è buona norma non superare una velocità di infusione di 3 ml/min, iniziando con 250 ml di una soluzione di concentrazione di circa l'1,5% di magnesio cloruro e 0,8% di calcio cloruro (ottenuta diluendo il contenuto di 7 fiale in 250 ml di soluzione diluente).

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

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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- fibrillazione ventricolare;
- segni di intossicazione digitalica;
- ipercalcemia, ipercalciuria;
- insufficienza renale oligurica grave;
- patologia miocardica grave;
- aritmie cardiache o danno del miocardio;

- frequenza respiratoria inferiore a 16 atti/minuto;
- calcoli renali (il medicinale può esacerbare tale condizione);
- sarcoidosi (il medicinale può potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione);
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere paragrafo 4.5);
- pazienti comatosi;
- 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale deve essere somministrato con cautela in pazienti:

- con insufficienza renale;
- con insufficienza cardiaca, in modo particolare se digitalizzati;
- con miastenia grave;
- in trattamento con farmaci depressivi del sistema nervoso centrale e bloccanti neuromuscolari.

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, disidratazione o sbilancio elettrolitico.

Nei pazienti che hanno ricevuto trasfusioni di sangue citrato, la concentrazione di ioni calcio può risultare diversa da quella prevista.

Durante l'infusione è buona norma monitorare il bilancio dei fluidi, gli elettroliti, la pressione arteriosa, il tracciato elettrocardiografico e i riflessi osteotendinei, questi ultimi al fine di monitorare un'eventuale paralisi respiratoria.

Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio e magnesio 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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il 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 antiipertensivo 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 un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

Il magnesio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:

- farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale: quando i barbiturici, narcotici o altri ipnotici (o anestetici sistemici) o altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale sono somministrati contemporaneamente al magnesio, il loro dosaggio deve essere modificato con attenzione a causa dell'effetto deprimente del sistema nervoso centrale additivo del magnesio. La depressione del sistema nervoso centrale e della trasmissione periferica causate da magnesio possono essere antagonizzate dal calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina: il magnesio cloruro deve essere somministrato con estrema attenzione in caso di pazienti che assumono digitalici a causa delle modificazioni della conduzione cardiaca che possono evolvere in aritmia cardiaca nel caso in cui si dovesse rendere necessaria la somministrazione di calcio per trattare l'intossicazione da magnesio;
- bloccanti neuromuscolari competitivi e depolarizzanti: la somministrazione parenterale di magnesio cloruro potenzia l'effetto dei bloccanti della placca neuromuscolare competitivi e depolarizzanti;
- antibiotici aminoglicosidici: l'effetto sul blocco neuromuscolare del magnesio somministrato per via parenterale e degli antibiotici aminoglicosidici può essere additivo;
- eltrombopag. La somministrazione di prodotti contenenti alluminio, calcio o magnesio possono diminuire le concentrazioni plasmatiche dell'eltrombopag;
- rocuronio. La contemporanea somministrazione del rocuronio e del magnesio può aumentare il rischio di tossicità da rocuronio (prolungamento del blocco neuromuscolare, depressione respiratoria e apnea);
- labetalolo. La contemporanea somministrazione del labetalolo e del magnesio può causare bradicardia e diminuzione della gittata cardiaca (respiro affannoso, vertigini o svenimenti);
- calcio antagonisti (isradipina, felodipina, nicardipina e nifedipina). La somministrazione concomitante di magnesio con un farmaco calcio antagonista può determinare ipotensione.

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 e magnesio cloruro Galenica Senese 4 mEq/Ca⁺⁺ 10 ml/6 mEq/Mg⁺⁺ 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

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.

Evitare l'uso di magnesio 2 ore prima del parto. Se il magnesio cloruro viene somministrato (soprattutto per più di 24 ore prima del parto) per controllare le convulsioni in madri affette da tossiemia gravidica, i neonati possono mostrare segni di tossicità da magnesio, incluso depressione neuromuscolare e respiratoria.

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

Il medicinale non influenza la capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Alcuni degli 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 del sistema nervoso

Disturbi mentali, coma.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Depressione respiratoria, pneumotorace.

Patologie cardiache

Aritmia, fibrillazione ventricolare, bradicardia, sincope, arresto cardiaco.

Patologie vascolari

Vasodilatazione, sudorazione, ipotensione, ipertensione, shock, vampate.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali), acidosi metabolica

Patologie gastrointestinali

Irritazione gastrointestinale, stipsi, transito intestinale ritardato, ileo paralitico, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito, dolore addominale.

Patologie renali e urinarie

Poliuria.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

Disordini dell'equilibrio idrico ed elettrolitico

Ipervoolemia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni febbrili, rossore, rush, dolore e infezione nella sede di infusione, calcificazione cutanea, formazioni di ascessi, trombosi venosa, flebite venosa che si estende dal sito di infusione, stravasato con conseguente possibile necrosi tissutale.

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 funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

In caso di somministrazione di dosi elevate di magnesio cloruro si possono verificare i seguenti sintomi di intossicazione: vampate, sudorazione, ipotensione, paralisi flaccida, ipotermia, collasso circolatorio, depressione cardiaca e del sistema nervoso centrale che può evolvere in paralisi respiratoria.

L'intossicazione da magnesio si manifesta con un picco di pressione arteriosa e paralisi respiratoria.

La scomparsa del riflesso patellare è un utile segno clinico per identificare l'inizio dell'intossicazione.

È necessario fare ricorso alla respirazione artificiale. Per contrastare gli effetti della ipermagnesemia è necessario somministrare calcio per via endovenosa (10-20 ml di una soluzione al 5%).

La somministrazione di 0,5-1 mg di fisostigmina per via sub-cutanea può essere di aiuto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni elettrolitiche - associazioni di elettroliti; codice ATC: B05XA30

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 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.

Il magnesio è un importante co-fattore per le reazioni enzimatiche e gioca un ruolo importante nella trasmissione neurochimica e nella eccitabilità muscolare.

Il magnesio previene o controlla le convulsioni bloccando la trasmissione neuromuscolare e diminuendo la quantità di acetilcolina liberata nella placca dall'impulso del motoneurone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Normalmente il calcio è presente nel plasma in concentrazioni 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 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 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.

Il magnesio è escreto unicamente dai reni con una velocità proporzionale alla concentrazione plasmatica e alla filtrazione glomerulare.

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.

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;
- 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.

Per la presenza di magnesio, il medicinale è incompatibile con soluzioni contenenti alcool (ad alte concentrazioni), metalli pesanti, carbonati e bicarbonati, sodio idrocortisone, succinati, fosfati, polimixina B solfato, procaina cloridrato, salicilato di calcio, clindamicina fosfato, tartrati, in quanto si possono formare precipitati.

La potenziale incompatibilità è spesso influenzata dalla modificazione della concentrazione dei reagenti e del pH delle soluzioni.

Soluzioni da utilizzare per la diluizione di Calcio e magnesio cloruro Galenica Senese

Vedi paragrafo 4.2.

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.

Diluire la soluzione subito dopo l'apertura del contenitore; la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Questa deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

Agitare bene durante la preparazione della diluizione e 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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro da 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare bene durante la preparazione della diluizione e 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 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 ml A.I.C. 029831017

5 fiale da 10 ml A.I.C. 029831029

10 fiale da 10 ml A.I.C. 029831031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 1993/Dicembre 2008.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO