

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINGER ACETATO BAXTER Soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml contengono:

#### Principi attivi:

- Sodio cloruro	6,0 g	
- Potassio cloruro	0,3 g	
- Calcio cloruro diidrato		0,2 g
- Sodio acetato	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/l 277

pH: 6,0-7,0

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione sterile ed esente da endotossine batteriche.

### 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

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 le soluzioni ipotoniche.

Tonicità di Ringer Acetato Baxter: mOsm/l 277

La frequenza di infusione e il volume dipendono dall'età, dal peso, dalle condizioni cliniche (ad es. ustioni, interventi chirurgici, lesioni del capo, infezioni) e la terapia concomitante deve essere determinata da un medico con esperienza nella terapia pediatrica con soluzioni per via endovenosa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

### **Agitare bene durante la preparazione e prima dell'uso.**

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

Generalmente 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).

### Bambini

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.

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

Non utilizzare contenitori in plastica connessi in serie in quanto possono causare embolia gassosa, dovuta al residuo di aria proveniente dal contenitore primario prima che la somministrazione del fluido dal contenitore secondario sia completata.

Pressurizzare le soluzioni endovenose contenute in contenitori di plastica flessibili per aumentare le velocità di flusso può causare embolia gassosa se l'aria residua nel contenitore non è completamente eliminata prima della somministrazione.

L'uso di un set per somministrazione endovenosa con lo sfiato nella posizione aperta può causare embolia gassosa. I set per somministrazione endovenosa con lo sfiato nella posizione aperta non devono essere usati con contenitori di plastica flessibili.

## **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
- Ipernatremia
- 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 d'impiego**

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.

Per la presenza di sodio, usare con cautela in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale grave e in stati clinici associati ad edemi con ritenzione idrosalina; in pazienti in trattamento con farmaci ad azione inotropa cardiaca o con farmaci corticosteroidi o corticotropinici.

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

A seconda del volume e della velocità di infusione, la somministrazione endovenosa può causare:

- sovraccarico di liquidi e/o soluti e, per esempio, stati congestizi, incluso congestione polmonare ed edema
- disturbi elettrolitici clinicamente rilevanti e squilibrio acido-base.

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 iperkaliemia o condizioni che predispongono all'iperkaliemia (come grave danno renale o insufficienza adrenocorticale, grave disidratazione o estesi danni o bruciature 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 di potassio cellulari. 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 di ipercalcemia o in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico o con calcoli renali di calcio anche se in passato.

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, la valutazione clinica e periodiche analisi di laboratorio per monitorare il bilancio dei fluidi, gli elettroliti, l'osmolarità plasmatica e l'equilibrio acido-base durante la terapia parenterale prolungata o nei casi in cui le condizioni del paziente o la velocità di somministrazione lo richiedano.

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

Per la presenza di acetato, usare con cautela in pazienti con alcalosi metabolica e respiratoria e in quelle condizioni in cui c'è un aumento del livello 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.

#### Popolazione pediatrica

Le concentrazioni plasmatiche di elettroliti devono essere attentamente monitorate nella popolazione pediatrica dato che questa popolazione può avere un'abilità ridotta di regolare fluidi ed elettroliti.

#### Uso geriatrico

Quando si sceglie il tipo di soluzione per infusione ed il volume/velocità di infusione per un paziente geriatrico, considerare che i pazienti geriatrici è più probabile generalmente che abbiano malattie cardiache, renali, epatiche e che assumano altri farmaci.

L'infusione di fluidi ipotonici insieme alla secrezione non osmotica di ADH può causare iponatremia. L'iponatremia può causare cefalea, nausea, vomito, convulsioni, letargia, crampi muscolari, irrequietezza, disorientamento, riflessi

ritardati, coma, edema cerebrale e morte. Quindi l'encefalopatia iponatremica sintomatica acuta è considerata un'emergenza medica.

#### **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). In pazienti trattati con glicosidi digitalici può essere richiesta una riduzione nel volume e/o nella velocità di somministrazione.

#### **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. La somministrazione di potassio in pazienti trattati con gli agenti sopra menzionati (ma anche con antagonisti del recettore dell'angiotensina II o con immunosoppressori quali ciclosporine e tacrolimus) è associata ad un aumentato rischio di grave e potenzialmente fatale iperkaliemia, in particolare in presenza di altri fattori di rischio di iperkaliemia

##### 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, del suxametonio o del vecuronio..

Prestare attenzione quando si somministra il medicinale a pazienti trattati con farmaci per cui l'escrezione renale dipende dal pH. A seguito dell'azione alcalinizzante dell'acetato (formazione di bicarbonato) il medicinale può interferire con l'eliminazione dei seguenti farmaci:

- La clearance renale dei farmaci acidi, come salicilati, barbiturici e litio può essere aumentata
- La clearance renale dei farmaci alcalini, come i simpaticomimetici (per esempio efedrina, pseudoefedrina), chinidina e destroanfetamina (desanfetamina) solfato può essere diminuita.

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 superiori ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Ringer Acetato 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 ed 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 BAXTER 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 e sull'uso di macchinari**

Il medicinale non influenza la capacità di guidare veicoli e di utilizzare 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, convulsioni che possono essere accelerate dall'alcalosi indotta dall'acetato, 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, 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, , sovraccarico di liquidi, iponatremia acquisita in ospedale\*.

*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, stravasamento, necrosi tissutale, formazione di ascessi, calcificazione cutanea, brividi.

*Disturbi del sistema immunitario*

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

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*  
Orticaria localizzata o generalizzata.

\*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, 4.5).

#### 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. 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.

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.

#### 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:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi*

L'eccessiva somministrazione del medicinale può causare sovraccarico di liquidi con rischio di edema (periferale e/o polmonare particolarmente quando è impattata l'escrezione renale del sodio), iperkaliemia (specialmente in pazienti con grave compromissione renale) e ipercloremia.

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 determina 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.

Quando si valuta un sovradosaggio bisogna considerare anche le integrazioni aggiunte alla soluzione.

#### *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. PROPRIETA' 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 della 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 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.

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 (correttore di 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.

Sono state rilevate incompatibilità di calcio cloruro con:

- Aminofillina: per la formazione di un 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 come il cortisone, l'eritromicina lattobionato, etamivan, alcool etilico, tiopental sodico, disodio edetato. Incompatibilità fisica è stata riportata con ceftriaxone (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

Se utilizzato per diluire farmaci consultare il farmacista se disponibile prima di introdurre i farmaci additivi; considerare comunque le caratteristiche dei prodotti da introdurre; impiegare tecniche asettiche.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Usare 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.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore primario:

Flaconcini di vetro: 50, 100, 250 e 500 ml

Contenitore primario:

Sacche Clear Flex: 100, 250, 500 e 1000 ml.

Sacche Viaflo: 500 e 1000 ml

### **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, precipitati, complessi insolubili o cristalli. Se il contenitore è danneggiato va scartato.

Gli additivi incompatibili non devono essere usati. Prima di aggiungere una sostanza o un farmaco, verificare che sia solubile e stabile nel Ringer Acetato e che il pH sia appropriato. Consultare le istruzioni per l'uso dei farmaci aggiunti.

Non conservare soluzioni contenenti additivi..

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

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

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

BAXTER S.p.A.

Piazzale dell'Industria 20 - 00144 Roma

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

Ringer acetato Flaconcino 50 ml	A.I.C. n° 030938017
Ringer acetato Flaconcino 100 ml	A.I.C. n° 030938029
Ringer acetato Flaconcino 250 ml	A.I.C. n° 030938031
Ringer acetato Flaconcino 500 ml	A.I.C. n° 030938043
Ringer acetato Sacca Clear Flex 100ml	A.I.C. n° 030938056
Ringer acetato Sacca Clear Flex 250 ml	A.I.C. n° 030938068

Ringer acetato Sacca Clear Flex 500 ml	A.I.C. n° 030938070
Ringer acetato Sacca Clear Flex 1000 ml	A.I.C. n° 030938082
Ringer acetato 20 Flaconcini 500 ml	A.I.C. n° 030938094
Ringer acetato 20 Sacche Clear Flex 500 ml	A.I.C. n° 030938106
Ringer acetato 20 Sacche Viaflo 500 ml	A.I.C. n° 030938118
Ringer acetato 24 Sacche Viaflo 500 ml	A.I.C. n° 030938120
Ringer acetato 10 Sacche Viaflo 1000 ml	A.I.C. n° 030938132
Ringer acetato 12 Sacche Viaflo 1000 ml	A.I.C. n° 030938144

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

17 dicembre 1993.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco