

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calrecia, 100 mmol/l infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Calrecia-pussissa on 1 500 ml käyttövalmista liuosta.

1 000 ml liuosta sisältää:

kalsiumklorididihydraattia 14,7 g

Ca²⁺ 100 mmol

Cl⁻ 200 mmol

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Teoreettinen osmolariteetti: 300 mOsm/l

pH: 5,0–7,0

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Calrecia-valmisteen käyttöaihe on kalsiumin korvaaminen jatkuvassa munuaisten korvaushoidossa (CRRT), pidennetyssä matala-annoksisessa (päivittäisessä) dialyysissä (SLEDD) ja terapeuttisessa plasmanvaihdossa (TPE) silloin, kun antikoagulaatiohoidossa käytetään sitraattia.

Calrecia on tarkoitettu aikuisille ja lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Calrecia-valmistetta saa antaa vain sellaisen lääkärin määräyksestä, joka on perehtynyt sitraattiantikoagulaatioon CRRT-, SLEDD- ja TPE-erityistilanteissa.

Annostus

Aikuiset

Calrecia-valmistetta annetaan sellainen määrä, joka pitää systeemisen ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden halutulla tasolla. Jos lääkäri ei toisin määrää, systeemisen ionisoituneen kalsiumin pitoisuudella on oltava tavoitetaso, joka ei saa olla alle 0,9 mmol/l.

Calrecia-valmisteen annos, joka tarvitaan pitämään ionisoituneen kalsiumin pitoisuus tavoitetasolla, riippuu seuraavista tekijöistä:

- CRRT-, SLEDD- ja TPE-hoidossa häviävä kalsiumin määrä

- kalsiumin määrä, joka tarvitaan korvaamaan systeemiseen verenkiertoon pääsevän sitraatin vaikutus, kun sitraattiliuosta on käytetty paikallisessa antikoagulaatiossa tai plasmavalmisteita on käytetty korvausliuksina TPE-hoidossa
- kalsiumin siirtyminen plasman ja muiden potilaan elimistön nesteaitioiden välillä
- suunnitellut muutokset systeemisen kalsiumpitoisuuden perustasoon
- muiden lääkkeiden vaikutus potilaan ionisoituneen kalsiumin pitoisuuteen.

Kun lääkkeen määräävä lääkäri arvioi CRRT-, SLEDD- ja TPE-hoidon aikana häviävän kalsiumin määrää, hänen on otettava huomioon seuraavat asiat:

- miten suodatinkalvo läpäisee kalsiumia ja kalsiumsitraattikomplekseja
- CRRT-, SLEDD- ja TPE-hoidossa käytettyjen nesteiden kuten hemodialyysi- ja hemofiltrationesteiden sekä TPE-hoidossa käytettyjen korvausliuosten kalsiumpitoisuus
- lääkärin määräämä veren ja muiden nesteiden virtaus hoidon aikana; tämä koskee erityisesti ulosvalutusnesteen virtausta eli nestettä, joka poistetaan kehonulkoisessa kierrossa, missä kalsium eliminoituu; CRRT-hoidossa tavallinen kalsiumannos on 1,7–1,8 mmol/l ulosvalutusnestettä.

Calrecia-annostus on tarkistettava säännöllisesti mittaamalla systeemisen ionisoituneen kalsiumin määrä. Tarkistusten perusteella Calrecia-virtausta on muutettava niin, että päästään systeemisen ionisoituneen kalsiumin tavoitetasolle.

Suosittelut annos on enintään 3 l/päivä. Valmiste ei ole tarkoitettu krooniseen käyttöön.

Pediatriset potilaat

Calrecia-valmisteen annostus lapsille on sama kuin aikuisille. Koska lasten ulosvalutusmäärät ovat yleensä pienempiä, Calrecia-valmisteen absoluuttiset virtausmäärät ovat vastaavasti pienempiä.

Antotapa

- Infuusio vain sellaisen kehonulkoiseen verenpuhdistukseen tarkoitetun laitteen pumpulla, joka valmistajan mukaan on tarkoitettu 100 mmol/l -kalsiumkloridiliuosinfuusion antoa varten, ja joka tasapainottaa nestemääriä tarkoituksenmukaisesti.
- Infuusio vain kehonulkoiseen verenkiertoon tai erillisen keskuslaskimokatetrin kautta, jos kehonulkoisen verenpuhdistuslaitteen käyttöohjeissa kehoitetaan käyttämään katetria. Calrecia-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen eikä ihon alle.
- Kehonulkoiseen verenpuhdistukseen tarkoitetun laitteen sekä letkuston valmistajien antamia käyttöohjeita on noudatettava.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Hyperkalsemia (ks. kohta 4.4)
- Hyperkloremia (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsiumkloridi-infuusio on annettava varoen potilaille, joita hoidetaan digitalisglykosideilla. Jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöiden riski, sydänsähkökäyrän jatkuvaa seuranta on harkittava sitraattiantikoagulaatio- ja kalsiuminfuusion aikana (ks. kohta 4.5).

Kalsiumin metaboliaan ja erittymiseen vaikuttavat liitännäissairaudet kuten esim. nefrokalsinoosi, hyperkalsiuria ja D-vitamiinin yliannostus on otettava huomioon Calrecia-valmistetta määrättäessä. Annosmuutokset voivat olla tarpeen ja veren kalsiumpitoisuutta on seurattava tarkkaan. Olemassa oleva hyperkalsemia on huomioitava, kalsiuminfuusion aloitusnopeutta vähennettävä ja veren kalsiumpitoisuutta seurattava tarkasti. Olemassa oleva hypokalsemia on hoidettava ennen

sitraattiantikoagulaation aloittamista. Olemassa oleva hyperkloremia voidaan korjata sopivilla dialyysiolosuhteilla; vaihtoehtoisesti voidaan harkita vähäkloridisten infuusionesteiden soveltuvaa käyttöä.

Kehonulkoisen verenpuhdistushoidon aikana on noudatettava varotoimia. Elektrolyytti- ja happo-emästasapaino on tarkistettava säännöllisesti, kun sitraattiantikoagulaatiota käytetään kehonulkoisissa verenpuhdistushoidoissa. Kun Calrecia-valmistetta annetaan infuusiona kehonulkoiseen kiertoon, on säännöllisesti tarkistettava, ettei infuusiokohdassa näy merkkejä paikallisesta hyytymästä, ja jos sellainen havaitaan, on syytä harkita muutoksia kehonulkoiseen kiertoon.

Calrecia-annon aikana on säännöllisesti tarkistettava seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus. Potilaan kalsiumtaso ja sen kehityssuunta veren puhdistushoidon aikana on otettava huomioon. Jos potilaalla on tai hänelle näyttää kehittyvän hypokalsemia, voi olla tarpeen aloittaa kalsiumin anto tai lisätä kalsiumin määrää. Jos potilaalla on tai hänelle näyttää kehittyvän hyperkalsemia (kalsiumin kertyminen, jonka syynä voi olla yliannostus tai tukkeutuneesta kalvosta johtuva tehoton verenpuhdistus), voi olla tarpeen vähentää kalsiumin antoa. Sitraatin kertyminen voi aiheuttaa hypokalsemiaa ja äkillisen suuren Calrecia-infuusion tarpeen systeemisen ionisoituneen kalsiumin määrän stabiloimiseksi tavoitetasolle: sitraattiantikoagulaatio nostaa kohtalaisesti pääasiassa systeemistä sitraattipitoisuutta ja systeemisten kalsiumsitraatti-kelaattikompleksien pitoisuutta. Jos sitraattimetabolia on heikentynyt, seurauksena voi olla sitraatin kertyminen. Jos systeemisen kokonaiskalsiumin suhde systeemiseen ionisoituneeseen kalsiumiin on yli 2,25, se voi olla merkki kliinisesti merkityksellisestä sitraatin kertymisestä, ja siinä tapauksessa on harkittava systeemisen sitraattialitistuksen vähentämistä tai sitraattiantikoagulaation avulla tehtävän kehonulkoisen verenpuhdistuksen lopettamista. Systeemisen ionisoituneen kalsiumin tasoja on seurattava, minkä lisäksi on harkittava lisäkilpirauhashormonin tasojen ja muiden luuston metaboliaparametrien seurantaa etenkin, jos hoito pitkittyy (yli kahteen viikkoon) tai sitraattiantikoagulaatiohoitoa annetaan toistuvasti.

Kun sitraattiantikoagulaation avulla tehtävä kehonulkoisen verenpuhdistus on lopetettu, sitraatin metabolia jatkuu ja kalsiumia vapautuu kalsiumsitraatti-kelaattikomplekseista, mikä voi aiheuttaa ionisoituneen hyperkalsemian.

Kalsiumkloridi-injektio ärsyttää suonia, eikä sitä saa antaa kudoksiin, koska se voi aiheuttaa vakavan nekroosin tai kudovaurion. Suurta varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään ekstravasaatio tai tahaton infuusio perivaskulaarisiin kudoksiin. Jos potilaalla on perivaskulaarinen infiltraatio, laskimoanto on heti lopetettava ko. antopaikassa. Kontrolloimatonta infuusiota on vältettävä (ts. on käytettävä kalsiuminfuusion tarkoitettua pumppua), jotta annostelun epätarkkuuteen liittyvät riskit minimoituvat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Annostusta varten on otettava huomioon muut kalsiumin lähteet, joita voivat olla muut infuusionesteet tai lääkevalmisteet.

Calrecia-valmisteeseen ei saa lisätä muita aineita tai liuoksia. Jos Calrecia-valmistetta ei anneta kehonulkoisen kierron kautta vaan erillisellä keskuslaskimokatetrilla, katetrin lumenia ei saa käyttää muihin samanaikaisiin infuusioihin. Kalsiumkloridiliuoksen on osoitettu olevan yhteensopimaton useiden sellaisten liuosten kanssa, jotka sisältävät esim. epäorgaanista fosfaattia, karbonaatteja, tetrasykliinantibiootteja, keftriaksonia ja muita aineita.

Digitalisglykosideilla hoidettaville potilaille voi tulla digitaalisen yliannostusoireita, kun heille on annettu kalsiumia sisältäviä liuoksia (ks. kohta 4.4).

Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan. Varovaisuutta on sen vuoksi noudatettava, jos näitä lääkkeitä annetaan kalsiumkloridin ja muiden kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja kalsiumkloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3). Calrecia-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä CRRT-, SLEDD- tai TPE-hoitoa.

Imetys

Kalsium erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta kalsiumkloridin normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin. Calrecia-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana, jos äidin kliininen tila ei estä sen käyttöä.

Hedelmällisyys

Tietoja kalsiumkloridin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia hoitotapaan liittyviä haittavaikutuksia voi esiintyä:

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- hypotermia.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- hyper- tai hypohydraatio
- hyperkalsemia, vaikka Calrecia-annosta pidetään sopivana. Tässä tapauksessa kertymisen syynä voi olla tukkeutuneesta kalvosta johtuva tehoton verenpuhdistus (ks. kohta 4.4)
- hypokalsemia, joka johtuu liian pienestä Calrecia-annoksesta. Tällaisessa tapauksessa on otettava huomioon sitraatin kertyminen, joka liittyy CRRT-, SLEDD- ja TPE-hoidon sitraattiantikoagulaatioon (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi tai alkaloosi
- muita elektrolyyttihäiriöitä (esim. hypokalemia, hypofosfatemia).

Verisuonisto

- hypotensio.

Seuraavat haittavaikutukset liittyvät erityisesti Calrecia-valmisteen antoon:

Vammat ja myrkytykset

- Calrecia-valmisteen väärä antotapa (ts. jokin muu antotapa kuin infuusio kehonulkoiseen kiertoon tai keskuslaskimoon). Tällöin infuusio-kohta voi ärtyä. Ekstravasaatio voi aiheuttaa kudoksen kuumotusta, nekroosia tai vaurioita, selluliittia ja pehmytkudosten kalkkeutumista.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- hyperkalsemia, joka johtuu Calrecia-valmisteen yliannostuksesta (ks. kohta 4.9).

Tällaisten haittavaikutusten tarkka esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kalsiumsuolojen nopea tai liiallinen anto voi aiheuttaa hyperkalsemian (kokonaispitoisuus plasmassa > 3 mmol/l, ionisoitunut kalsium > 1,2 mmol/l). Liian nopea kalsiumsuolojen anto injektiona voi myös aiheuttaa hyperkalsemian merkkejä ja oireita sekä liidonmakua, kihelmöintiä, kuumia aaltoja, pahoinvointia, oksentelua ja perifeeristä vasodilataatiota, johon liittyy hypotensiota, bradykardiaa, pyörtymisen ja rytmihäiriöitä, jotka voivat aiheuttaa sydämenpysähdyksen.

Hyperkalsemian merkkejä ja oireita:

- hermoston häiriöt, esim. letargia, sekavuus, hyporefleksia
- sydänvaivat, esim. takykardia ja taipumus sydämen rytmihäiriöihin, hypertensio, sydänsähkökäyrän muutokset (QT-ajan lyheneminen)
- maha-suolikanavan vaivat, esim. pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsahaavojen kehittyminen
- maksa- ja munuaisvaivat, esim. lisääntynyt virtsaneritys, jano, akvareesi, kalsiumsuolojen kertyminen munuasiin
- yleisoireet, esim. väsymys.

Hyperkalseeminen kriisi (kalsiumin kokonaispitoisuus plasmassa > 4 mmol/l) aiheuttaa oksentelua, koliikkia, suolen atoniaa, suolen tukkeumia, yleistä heikkoutta, tajunnan häiriöitä, aluksi lisääntynyttä virtsaneritystä, joka sitten usein vähenee tai häviää kokonaan.

Hoito

Calrechia-hoidon välitön keskeytys tai annoksen pienentäminen.

Etenkin voimakkaasti kohonneita kalsiumtasoja on laskettava nopeasti. Jos munuaisten toiminta on vielä riittävää, pakotettua virtsan eritystä normaalilla suolaliuosinfuusiolla (NaCl 9 mg/ml) voidaan harkita, samalla kun nestetasapainoa ja plasman elektrolyyttipitoisuuksia seurataan tarkoin. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille voi sopia dialyysi, kunhan dialyysaatti ei sisällä kalsiumia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: elektrolyyttiliuokset, kalsiumkloridi

ATC-koodi: B05XA07

Kalsiumin korvaukseen käytettävä liuos CRRT-, SLEDD- ja TPE-hoitojen paikallisessa sitraattiantikoagulaatiossa.

Kehonulkoisen verenpuhdistuksen peruseriaatteet ja paikallinen sitraattiantikoagulaatio esim. CRRT-, SLEDD- ja TPE-hoidoissa

Kehonulkoisia verenpuhdistushoitoja käytetään useissa sairauksissa, kuten esim. CRRT, SLEDD ja TPE. Näitä hoitoja yhdistää se, että potilaan verenkierrosta otetaan verta, joka ohjataan kehonulkoisen kierron läpi. Siinä verestä puhdistetaan myrkyt, joiden laatu vaihtelee erityyppisissä kehonulkoisissa verenpuhdistushoidoissa. Kun veri on puhdistettu, se palautetaan potilaan verenkiertoon.

Kehonulkoisissa verenpuhdistushoidoissa tarvitaan yleensä antikoagulaatiota, jotta kehonulkoisessa kiertossa ei synny hyytymiä. Potilaan tilan ja suunnitellun kehonulkoisen verenpuhdistushoidon mukaan lääkäri voi päättää paikallisen sitraattiantikoagulaation käytöstä. Siinä sitraattia annetaan infuusiona potilaasta otettuun vereen, missä se muodostaa ionisoituneen kalsiumin kanssa liukoisia kelaattikomplekseja ja siten vähentää ionisoituneen kalsiumin pitoisuutta kehonulkoisessa kiertossa virtaavassa veressä.

Riippuen yksilöllisestä kehonulkoisesta verenpuhdistushoidosta sitraattiantikoagulaatiolla, potilaan verestä otetaan vaihtelevia määriä kalsiumia, minkä vuoksi kalsiumin korvaaminen on tarpeen. Lisäksi osa paikallista sitraattiantikoagulaatiota varten infuusiona annetusta sitraatista päätyy vääjäämättä potilaan systeemiseen verenkiertoon, kun veri palautetaan sinne takaisin. Tämä nostaa systeemistä sitraattipitoisuutta, joka yleensä stabiloituu uudelle tasolle riippuen sitraatti-infuusion todellisesta nopeudesta ja sitraatin metaboliasta maksassa ja muissa kudoksissa. Kehonulkoisessa verenkiertossa sitraatti sitoo ionisoitunutta kalsiumia ja pienentää ionisoituneen kalsiumin systeemistä pitoisuutta, mikä voidaan torjua kalsiumin korvaushoidolla.

Potilaan veressä olevat kalsiumsitraatti-kelaattikompleksit hajoavat, kun sitraattia metaboloituu enemmän kuin sitä on systeemisesti annettu infuusiona. Nettovaikutuksena vapaa ionisoitunut kalsium jää potilaan vereen ja leviää sitten potilaan elimistöön, jossa se on olennainen osa luuston uudistumisessa ja tärkeä elektrolyytti koko elimistön solujen (esim. lihas- ja hermosolujen) toiminnoissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Calrecia on annettava sellaisen kehonulkoisen verenpuhdistuslaitteen pumpulla, joka on tarkoitettu kalsiuminfuusion.

Jakautuminen/biotransformaatio/eliminaatio

Koska Calrecia-valmisteen terapeuttinen tarkoitus on kalsiumin korvaaminen CRRT-, SLEDD- ja TPE-hoidoissa paikallisella sitraattiantikoagulaatiolla, joka ainoastaan stabiloii potilaan veren kalsiumin fysiologiselle tasolle, Calrecia-infuusiolla annettulla kalsiumilla on katsottu olevan samankaltaiset farmakokineettiset ominaisuudet kuin systeemisen verenkierron endogeenisellä kalsiumilla, jota syntyy veren kalsiumin fysiologisessa säätelyssä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkkeen määräämiseen liittyviä olennaisia prekliinisiä tietoja ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Yhteensopimattomuudet kalsiumin kanssa, ks. myös kohta 4.5.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kestoaika avaamisen jälkeen: sisältö on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

1 500 ml:n käyttövalmis liuospussi.

Lääkevalmiste on kahdessa samanlaisessa liuospussissa, jotka voidaan erottaa toisistaan repäisysaumalla. Liuospussi on valmistettu polyolefiinikalvosta, ja siinä on polyolefiineistä tehty infuusioletkusto ja polykarbonaatista tehty liitin. Liuospussia suojaa monikerroksinen päällyspussi.

Pakkauskoot

8 x 1 500 ml:n pussi

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittäminen

Liuos on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos tai vioittunut pussi on hävitettävä.

Käsittely

Ennen liuospussin käyttöä:

1. Erotta kaksi pussia toisistaan repäisysaumasta.
2. Poista päällyspussi vasta välittömästi ennen liuoksen käyttöä. Tarkista liuospussi (etiketti, käyttöaika, liuoksen kirkkaus, liuospussin ja päällyspussin eheys). Muovipakkaukset voivat joskus vaurioitua kuljetuksen aikana valmistajalta sairaalaan tai sairaalassa. Tällöin liuos voi kontaminoitua ja liuokseen tulla bakteeri- tai sienikasvustoa. Sen vuoksi on tärkeää tarkastaa pussi ja liuos huolellisesti ennen käyttöä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä pussin sulkioiden, saumojen ja kulmien pienimpiinkin vaurioihin. Liuosta saa käyttää vain, jos se on väritön ja kirkas, ja pussi ja liittimet ovat ehjiä ja vahingoittumattomia.
3. Ripusta pussi ripustinkahvasta.
4. Liittämistä varten poista liittimen suojakorkki. Liitin sopii vain sen vastakappaleeseen, mikä estää väärän liittäminen. Älä koske suojaamatonta osaa äläkä etenkään liittimen kärkeä. Liittimen sisäpuoli on steriili, eikä sitä ole tarkoitettu enää desinfioida kemiallisilla desinfiointiaineilla. Yhdistä liitin siihen sopivaan vastakappaleeseen ja paina liittintä niin kauan, että sitä voi kiertää myötäpäivään. Kierrä liittintä myötäpäivään, kunnes kiertyminen loppuu. Kun liitos on valmis, kuuluu napsahdus.
5. Jatka hoito-ohjeiden mukaan.

Liuokseen ei saa lisätä muita lääkkeitä, eikä sitä saa antaa perifeerisellä laskimoinfuusiolla. Ks. myös kohta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.H.,

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35275

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.1.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calrecia 100 mmol/l, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Calrecia tillhandahålls i en påse med 1500 ml färdigblandad lösning.

1000 ml lösning innehåller:

Kalciumkloriddihydrat	14,7 g
Ca ²⁺	100 mmol
Cl	200 mmol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och färglös och fri från synliga partiklar.

Teoretisk osmolaritet	300 mOsm/l
pH	5,0 – 7,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Calrecia används som kalciumsubstitution vid kontinuerlig njurersättningsterapi (CRRT), vid förlängd långsam daglig dialys (SLEDD) och terapeutiskt plasmabyte (TPE) där citrat används för antikoagulation.

Calrecia är indicerat hos vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Calrecia ska bara användas enligt ordination av läkare med erfarenhet av antikoagulation med citrat vid specifik behandling med CRRT, SLEDD och TPE.

Dosering

Vuxna

Calrecia administreras i den mängd som krävs för att upprätthålla koncentrationen av systemiskt joniserat kalcium inom önskat intervall. Om inget annat har ordinerats ska det normala intervallet för systemiskt joniserat kalcium eftersträvas. Eftersträvad nivå av systemiskt joniserat kalcium får inte understiga 0,9 mmol/l.

Mängden Calrecia som krävs för att upprätthålla koncentrationen av systemiskt joniserat kalcium inom önskat intervall beror på:

- Kalcium som avlägsnats under CRRT, SLEDD och TPE.
- Mängden kalcium som behövs för att kompensera effekten av citrat som når den systemiska cirkulationen. Detta kan komma från citratlösningen som använts för regional antikoagulation eller från plasmapreparat använda som substitutionslösningar i TPE.
- Kalciumutbyte mellan plasma och andra kompartment i patientens kropp.
- Varje avsedd ändring av baslinjen för den systemiska kalciumkoncentrationen.
- Varje påverkan på patientens joniserade kalciumkoncentration från andra medicinska behandlingar.

När mängden av kalcium som avlägsnats under CRRT, SLEDD och TPE ska uppskattas måste förskrivaren ta hänsyn till:

- Filtermembranets genomsläpplighet av kalcium och kalcium-citratkomplex
- Kalciumkoncentrationen i alla vätskeflöden som applicerats vid CRRT, SLEDD och TPE såsom dialysvätskor, hemofiltrationslösningar eller substitutionslösningar som använts under TPE
- Ordinerat blodflöde och andra ordinerade vätskeflöden under terapin, speciellt avflödet, d.v.s. flödet som kasseras från den extrakorporeala cirkulationen med vilket kalcium utsöndras. Under CRRT är en typisk kalciumdos 1,7 - 1,8 mmol/l avflöde.

Doseringen av Calrecia måste kontrolleras genom regelbunden mätning av systemiskt joniserat kalcium. Baserat på dessa kontroller kan flödet av Calrecia behöva justeras för att uppnå eftersträvad nivå av systemiskt joniserat kalcium.

Maximal rekommenderad dos är 3 l/dygn. Calrecia är inte avsett för kronisk användning.

Pediatrisk population

Doseringen av Calrecia till barn är densamma som till vuxna. På grund av det generellt lägre ordinerade vätskeavflödet hos barn kommer motsvarande lägre absoluta flöden för Calrecia att behövas.

Administrering

- Infundera bara med en extrakorporeal blodreningsapparat som enligt tillverkaren är avsedd för infusion av en 100 mmol/l kalciumkloridlösning och inkluderar en lämplig balans mellan flödesvolymerna.
- Infundera bara in i extrakorporeala blodcirkulationen eller, om det rekommenderas i instruktionerna för användning av den extrakorporeala blodreningsapparaten, via en separat central venaccess. Calrecia är inte avsett för intramuskulär eller subkutan användning.
- Användarinstruktionerna från tillverkaren av den extrakorporeala blodreningsapparaten och från tillverkaren av slangar måste följas.

För instruktioner om hur produkten ska hanteras före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)
- Hyperkloremi (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumkloridinfusion ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med digitalisglykosider. För patienter som löper risk för att utveckla hjärtarytmi ska kontinuerlig monitorering av elektrokardiogrammet övervägas vid antikoagulation med citrat och kalciuminfusion (se avsnitt 4.5).

Komorbiditeter som påverkar kalciummetabolism och kalciumutsöndring kan till exempel vara, men är inte begränsat till, nefrokalcinos, hyperkalciumi och överdosering av vitamin D och måste noga övervägas vid förskrivning av Calrecia. Dos Anpassningar kan behövas och kalciumnivåer i blodet ska noga kontrolleras. Redan existerande hyperkalcemi ska beaktas genom minskning av den initiala

hastigheten på kalciuminfusionen och noga övervakning av kalciumnivåer i blodet. Redan existerande hypokalcemi ska korrigeras innan antikoagulation med citrat påbörjas. Redan existerande hyperkloremi kan korrigeras med adekvata dialysbetingelser. Alternativt kan en anpassad användning av kloridfattiga infusionslösningar övervägas.

Försiktighetsåtgärderna vid praktisk användning av extrakorporeal blodreningsterapi måste vidhållas. Elektrolyt- och syra-bas-balansen måste kontrolleras regelbundet under behandling med extrakorporeal blodreningsterapi med antikoagulation med citrat. Vid infusion in i den extrakorporeala cirkulationen måste infusionsstället för Calrecia inspekteras regelbundet efter tecken på lokalt uppkommet blodkoagel. Har detta uppkommit måste ett byte av den extrakorporeala cirkulationen övervägas.

Den joniserade kalciumkoncentrationen i serum måste kontrolleras regelbundet vid användning av Calrecia. Patientens kalciumstatus och dess trend måste tas hänsyn till under blodreningsterapi. Om hypokalcemi har utvecklats eller tenderar att utvecklas, kan man behöva påbörja eller höja kalciumtillsatsen. Om hyperkalcemi har utvecklats eller tenderar att utvecklas (t.ex. orsakad av ackumulering av kalcium beroende på ineffektiv blodrening som resultat av igenslamning av membranet eller överdosering) kan mängden tillsatt kalcium behöva minskas. Hypokalcemi och ett oväntat högt behov av infusion av Calrecia för att stabilisera systemiskt joniserat kalcium inom önskade nivåer kan ha orsakats av ackumulering av citrat. Antikoagulation med citrat resulterar oftast i en moderat ökning av systemisk citratkoncentration och närvaro av systemiska kalciumcitrat-kelatkomplex. Vid nedsatt citratmetabolism kan detta leda till ackumulering av citrat. Om förhållandet mellan totalt systemiskt kalcium och systemiskt joniserat kalcium överstiger 2,25 kan det vara ett tecken på kliniskt relevant citratackumulering och strategier för att minska systemisk citratexponering ska utvärderas eller så ska ett fullständigt avslut av den citratbaserade extrakorporeala blodreningsterapi övervägas. Förutom att mäta systemiskt joniserat kalcium så ska en övervägning göras om nivåer av bisköldkörtelhormoner och andra parametrar kopplade till benmetabolism ska monitoreras, speciellt om behandlingen blir förlängd (d.v.s. längre än 2 veckor) eller om antikoagulationsbehandlingar med citrat upprepas.

När behandlingen med extrakorporeal blodreningsterapi med citratantikoagulation har avslutats, kommer citratmetabolismen att fortsätta och kalcium som frisätts från kalciumcitrat-kelatkomplexen kan orsaka joniserad hyperkalcemi.

Kalciumkloridinjektioner är irriterande för venerna och får inte injiceras i vävnad eftersom svår nekros och vävnadsdöd kan uppstå. Var extra försiktig för att undvika extravasering eller oavsiktlig infusion in i perivaskulär vävnad. Om perivaskulär infiltration uppstår måste intravenös administrering vid det stället genast upphöra. Okontrollerad infusion måste undvikas (d.v.s. använd en pump dedikerad till kalciuminfusion) för att minska risker som beror på felaktig dosering.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ytterligare tillägg av kalcium t.ex. från andra infusionslösningar eller läkemedel måste beaktas vid doseringen.

Inga andra substanser eller lösningar får tillsättas till Calrecia. Om Calrecia inte ges via den extrakorporeala blodcirkulationen utan via en separat central venkateter, får denna kateterlumen inte användas till någon annan infusion samtidigt. Noteras ska att kalciumkloridlösningar har visat sig vara inkompatibla med ett antal andra lösningar innehållande t.ex. oorganiskt fosfat, karbonater, tetracyklinantibiotika, ceftriaxon med flera.

Patienter som behandlas med digitalisglykosider kan uppvisa symptom på överdos av digitalis efter användning av lösningar som innehåller kalcium (se avsnitt 4.4)

Tiaziddiuretika minskar urinutsöndringen av kalcium. Försiktighet bör därför iakttagas vid administrering av dessa läkemedel tillsammans med kalciumklorid och andra preparat som innehåller kalcium.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av kalciumklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Calrecia rekommenderas inte under graviditet om inte kvinnans tillstånd kräver CRRT, SLEDD eller TPE.

Amning

Kalcium utsöndras i bröstmjölk men vid terapeutiska doser av kalciumklorid förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn. Calrecia kan användas under amning såvida inga andra problem uppstår relaterade till kvinnans kliniska tillstånd.

Fertilitet

Humandata för effekten av kalciumklorid på fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar kan förväntas för behandlingsmetoden:

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Hypotermi

Metabolism och nutrition

- Hyper- eller hypohydrering
- Hyperkalcemi vid en dosering av Calrecia som ansågs relevant. Om detta inträffar måste ackumulering av kalcium som resultat av ineffektiv blodrening beroende på igenslamning av membranet beaktas (se avsnitt 4.4)
- Hypokalcemi på grund av underdosering av Calrecia. Om detta inträffar så bör citratackumulering relaterad till användning av antikoagulation med citrat för CRRT, SLEDD och TPE beaktas (se avsnitt 4.4)
- Metabolisk acidosis eller alkalos
- Andra elektrolytstörningar (t.ex. hypokalemi, hypofosfatemi)

Blodkärl

- Hypotension

Följande biverkningar kan utlösas av behandling med Calrecia:

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

- Administrering av Calrecia via andra administreringsvägar än de avsedda (d.v.s. infusion i den extrakorporeala cirkulationen eller central veninfusion). I dessa fall kan irritation vid infusionsstället uppstå. Extravasering kan ge upphov till sveda, nekros, vävnadsdöd, cellulit och förkalkning av mjukvävnad.

Metabolism och nutrition

- Hyperkalcemi på grund av överdosering av Calrecia (se avsnitt 4.9)

Den exakta frekvensen av sådana biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Snabb eller för hög administrering av kalciumsalter kan resultera i hyperkalcemi (total plasmakoncentration > 3 mmol/l, respektive joniserat kalcium > 1,2 mmol/l). För snabb injektion av kalciumsalter kan också leda till tecken och symptom på hyperkalcemi och dessutom till kritismak, pirningar, vallningar, illamående, kräkningar och perifer vasodilatation med hypotension, bradykardi, synkope och arytmier med möjligt hjärtstillestånd.

Tecken och symptom på hyperkalcemi

- Störningar i nervsystemet t.ex. letargi, desorientering, hyporeflexi
- Hjärtstörningar t.ex. takykardi och tendens att utveckla hjärtarytmier, hypertension, ändringar i elektrokardiogram (minskning av QT-intervall)
- Gastrointestinala besvär såsom illamående, kräkningar, förstoppning, tendens till utveckling av ulcus
- Njur- och urinbesvär, t.ex. ökad diures, törst, aquaresis, utfällning av kalciumsalter i njurarna
- Allmänna störningar, t.ex. trötthet

Hyperkalcemisk kris (total kalciumkoncentration i plasma > 4 mmol/l) orsakar kräkningar, kolik, intestinal atoni, tarmobstruktion, allmän asteni, medvetandestörning, initialt ökad diures som därefter ofta minskar eller uteblir helt.

Behandling

Stoppa omedelbart behandlingen eller minska dosen av Calreca.

Särskilt vid fall av kraftigt förhöjda kalciumnivåer måste en akut minskning av kalciumnivåerna göras. Om det fortfarande föreligger tillräcklig njurfunktion ska en forcerad diures med samtidig infusion av normal natriumkloridlösning (0,9 mg/ml NaCl) övervägas under sträng övervakning av vätskebalans och plasma-elektrolytkoncentrationer. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan dialys med kalciumfritt dialysat övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Elektrolytlösningar, kalciumklorid

ATC-kod: B05XA07

Lösning för kalciumsubstitution vid CRRT, SLEDD och TPE med regional citratantikoagulation.

Basala principer för extrakorporeal blodrening och regional citratantikoagulation t.ex. CRRT, SLEDD och TPE

Extrakorporeala blodreningsterapier kan användas vid olika indikationer till exempel CRRT, SLEDD och TPE. Gemensamt för dessa terapier är att blod tas från patientens blodcirkulation och leds genom en extrakorporeal cirkulation. Där renas patientens blod från olika typer av toxiner beroende på vilken typ av extrakorporeal blodrening som används. När blodet har renats överförs det tillbaka in i patientens blodcirkulation.

Vid extrakorporeala blodreningstekniker behövs vanligtvis antikoagulation för att förhindra blodkoagulation i den extrakorporeala cirkulationen. Beroende på patientens status och vilken extrakorporeal blodreningsterapi som ska användas, kan förskrivaren ha bestämt sig för att använda regional citratantikoagulation. Citrat infunderas då in i blodet som tas från patienten och bildar där lösliga kelatkomplex med joniserat kalcium och därmed reduceras koncentrationen av joniserat kalcium i blodet som flyter genom extrakorporeala cirkulationen.

Kalcium extraheras från patientens blodcirkulation i varierande mängd beroende på typen av extrakorporeal blodreningsterapi med citratantikoagulation, vilket gör kalciumsubstitution nödvändig. Dessutom går det inte att undvika att delar av citratet som infunderats för regional antikoagulation kommer in i patientens systemiska cirkulation tillsammans med det renade blodet. Detta leder till en ökning av den systemiska citratkoncentrationen, som i allmänhet stabiliserar sig vid en ny nivå som är avhängig den aktuella infusionshastigheten av citrat och citratmetabolismen i lever och andra vävnader. I den extrakorporeala cirkulationen binder citrat joniserat kalcium och minskar koncentrationen av systemiskt joniserat kalcium, vilket kan motverkas genom tillägg av kalcium.

Kalciumcitrat-kelatkomplex som finns i patientens blod dissocierar när mer citrat metaboliseras än vad som infunderas systemiskt. Nettoeffekten blir att fritt joniserat kalcium kvarstår i patientens blod och därefter distribueras ut i patientens kropp där det är nödvändigt för uppbyggnad av ben och som en elektrolyt med viktiga cellulära funktioner i kroppen (t.ex. i muskelceller och neuroner).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Calrecia måste administreras med en extrakorporeal blodreningssystem som är avsedd för att användas för kalciuminfusion.

Distribution/Metabolism/Eliminering

Den avsedda terapeutiska användningen för Calrecia är kalciumsubstitution vid CRRT, SLEDD och TPE med användning av regional citratantikoagulation för att stabilisera patientens kalciumnivåer i blodet vid fysiologiska nivåer. Därför kan de farmakokinetiska egenskaperna av kalciumet som Calrecia tillhandahåller vid infusionen anses vara identiska med dem från kalciumet som finns endogent i den systemiska cirkulationen som ett resultat av fysiologisk reglering av kalcium i blod.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska uppgifter som är relevanta för förskrivaren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Se också avsnitt 4.5 för substanser som är kända för att vara inkompatibla med kalcium.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter öppnande: Innehållet måste användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Påse med 1500 ml färdigblandad lösning.

Läkemedlet levereras parvis i två identiska påsar som kan delas med en rivsöm. Påsen med lösning är tillverkad av en polyolefinbaserad folie. Varje påse är utrustad med en anslutnings slang gjord av polyolefiner och en koppling gjord av polykarbonat och är täckt av en skyddande flerskiktsfolie.

Förpackningsstorlek:

8 påsar à 1500 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion

Lösningen är för engångsbruk. Överbliven lösning och skadade förpackningar måste kasseras.

Hantering

Följande punkter måste beaktas före användning av lösningspåsen:

1. Skilj de två påsarna åt vid rivsömmen.
2. Öppna påsens ytterhölje omedelbart innan lösningen ska användas. Kontrollera vätskepåsen (etikett, utgångsdatum, att vätskan är klar, att påse och ytterhölje inte är skadade).
Plastförpackningar kan ibland bli skadade under transporten från tillverkaren till dialysklinik, sjukhusklinik eller inne på kliniken. Detta kan leda till kontamination och tillväxt av bakterier eller svamp i lösningen. Därför är en noggrann inspektion av påsen och lösningen före användning viktig. Speciell vikt ska läggas vid minsta lilla skada på påsens förslutning, svetsningen i sömmarna och påsens hörn. Lösningen ska bara användas om den är färglös och klar och om påsen och koppling är oskadade och intakta.
3. Häng upp påsen i dess upphängningshål i den avsedda fästanordningen.
4. Tag bort skyddshylsan från kopplingen vid användning. För att undvika felkopplingar passar kopplingen bara till sin motpart. Ta inte på den oskyddade delen, speciellt inte på kopplingens topp. Kopplingens inre delar är sterila och inte avsedda för att behandlas med ytterligare desinfektionsmedel. Sätt ihop kopplingen med den avsedda motparten och pressa ihop tills du kan vrida den medurs mot motståndet till stoppunkten. Ett klick-ljud kan höras när anslutningen är klar.
5. Fortsätt med de ytterligare steg som beskrivs i behandlingsbeskrivningen.

Lösningen är inte avsedd för att användas för tillsats av något läkemedel och inte heller för att användas för perifer intravenös infusion. Se även avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,
Else-Kröner-Strasse 1,
61352 Bad Homburg v.d.H.,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56523

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.1.2019