

1. LEGEMIDLETS NAVN

Calrecia 100 mmol/l infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Calrecia kommer i en pose med 1500 ml bruksklar oppløsning.

1000 ml oppløsning inneholder:

Kalsiumkloriddihydrat	14,7 g
Ca ²⁺	100 mmol
Cl ⁻	200 mmol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar og fargeløs og praktisk talt fri for partikler.

Teoretisk osmolaritet:	300 mOsm/l
pH:	5,0-7,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Calrecia brukes som kalsiumsubstitusjon ved kontinuerlig nyreerstatningsbehandling (CRRT), vedvarende laveffektiv (daglig) dialyse (SLEDD) og terapeutisk plasmautskiftning (TPE) med bruk av sitratantikoagulasjon.

Calrecia er indisert for voksne og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av Calrecia bør kun gjøres ved forskrivning av lege som er kjent med sitratantikoagulasjon i prosedyrer med CRRT, SLEDD og TPE.

Dosering

Voksne

Calrecia brukes i mengder som er tilstrekkelige for å holde den systemiske konsentrasjonen av ionisert kalsium innen det ønskede området. Hvis ikke annet er forskrevet, bør normalområde for systemisk ionisert kalsium tilstrebes. Målområdet må ikke være under 0,9 mmol/l systemisk ionisert kalsium.

Mengden Calrecia som er nødvendig for å holde den systemiske konsentrasjonen av ionisert kalsium innen det ønskede området avhenger av:

- Kalsium som fjernes under CRRT, SLEDD og TPE.

- Mengden kalsium som kreves for å kompensere for effekten av at sitrat når systemisk sirkulasjon, som kan komme fra sitratoppløsningen som brukes for regional antikoagulasjon eller fra plasmaprodukter som brukes som substitusjonsoppløsning ved TPE.
- Kalsiumforskyvninger mellom plasma- og andre kompartiment i pasientens kropp.
- Enhver tilsiktet endring av systemisk kalsiumkonsentrasjon ved baseline.
- Enhver påvirkning på pasientens konsentrasjon av ionisert kalsium grunnet andre medisinske intervensjoner.

Når kalsiumfjerningen under CRRT, SLEDD og TPE skal beregnes, må forskriver ta hensyn til:

- Permeabiliteten av filtermembranen for kalsium og kalsiumsitrat-komplekser.
- Kalsiumkonsentrasjonen i eventuelt administrert væske under CRRT, SLEDD og TPE, som dialysevæsker, hemofiltreringsvæsker eller substitusjonsoppløsninger brukt ved TPE.
- Forskrevet blodgjennomstrømning og alle andre forskrevne væskestrømmer under behandlingen. Dette inkluderer spesielt gjennomstrømningen av avfallsvæske, dvs. væsken som fjernes fra den ekstrakorporale kretsen hvor kalsium elimineres. Ved CRRT er en typisk kalsiumdose 1,7-1,8 mmol/l avfallsvæske.

Doseringen av Calrecia må kontrolleres ved å regelmessig måle systemisk ionisert kalsium. Ut fra disse målingene må justeringer av gjennomstrømningen av Calrecia gjøres for å oppnå tilstrebet område av systemisk ionisert kalsium.

Det anbefales en maksimumsdose på 3 l/dag, og kronisk bruk er ikke tiltenkt.

Pediatrisk populasjon

Doseringen av Calrecia hos barn er den samme som hos voksne. På grunn av generelt lavere forskrevet avfallsvæskedgjennomstrømning hos barn, vil absolutt gjennomstrømning av Calrecia bli tilsvarende lavere.

Administrasjonsmåte

- Infusjon kun ved en pumpe for ekstrakorporal blodrensingsmaskin som er tiltenkt av produsent til infusjon av 100 mmol/l kalsiumkloridoppløsning og omfatter en egnet balansering av væskevolumer.
- Infusjon kun inn i ekstrakorporal blodkrets eller, dersom bruksanvisningen til den ekstrakorporale blodrensingsmaskinen tilrår det, via en separat sentralvenøs tilgang. Calrecia er ikke tiltenkt intramuskulær eller subkutan bruk.
- Produsentens instruksjoner for håndtering av den anvendte ekstrakorporale blodrensingsmaskinen og slanger må følges.

For instruksjoner vedrørende håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Hyperkalsemi (se pkt. 4.4)
- Hyperkloremi (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjoner med kalsiumklorid bør utføres med forsiktighet hos pasienter som behandles med digitalisglykosider. Hos pasienter som anses å ha risiko for å utvikle hjertearytmi, bør kontinuerlig overvåkning av elektrokardiogrammet vurderes under sitratantikoagulasjon og kalsiuminfusjon (se pkt. 4.5).

Komorbiditeter som påvirker kalsiummetabolismen og kalsiumekskresjonen, slik som, men ikke begrenset til, nefrokalsinose, hyperkalsiuri og vitamin D-overdose, bør nøye vurderes ved forskrivning av Calrecia. Dosejusteringer kan være nødvendige, og kalsiumnivået i blodet bør overvåkes nøye.

Allerede eksisterende hyperkalsemi bør tas hensyn til ved å redusere den innledende kalsiuminfusjonshastigheten og å overvåke kalsiumnivået i blodet nøye. Allerede eksisterende hypokalsemi bør korrigeres før oppstart av sitratantikoagulasjon. Allerede eksisterende hyperkloremi kan korrigeres ved tilstrekkelige dialyseforhold; eventuelt kan det vurderes justert administrering av kloridfattig infusjonsoppløsning.

Forholdsregler ved bruk av anvendt ekstrakorporal blodrensingsterapi må overholdes. Elektrolytt- og syre-basebalansen må kontrolleres regelmessig under ekstrakorporale blodrensingsbehandlinger med sitratantikoagulasjon. Når det infunderes inn i den ekstrakorporale kretsen, bør infusjonsstedet for Calrecia regelmessig inspiseres for tegn på utvikling av lokal koagulasjon, og dersom dette observeres, bør det vurderes å bytte den ekstrakorporale kretsen.

Under administrering av Calrecia må serumkonsentrasjonen av ionisert kalsium regelmessig måles. Pasientens kalsiumstatus og hvordan denne utvikles under blodrensingsbehandlingen må vurderes. Dersom hypokalsemi er til stede eller pleier å utvikles, kan det være nødvendig å starte eller øke kalsiumtilskudd. Dersom hyperkalsemi er til stede eller pleier å utvikles (f.eks. grunnet akkumulering av kalsium på grunn av ineffektiv blodrensing som skyldes en tilstoppet membran eller overdosering), kan det være nødvendig å redusere kalsiumtilskudd. Hypokalsemi og uventet høyt behov for Calrecia-infusjon for å stabilisere systemisk ionisert kalsium innen ønsket område kan skyldes sitratakumulering. Sitratantikoagulasjon vil hovedsakelig føre til en moderat økning av den systemiske sitratkonsentrasjonen, og av systemisk tilstedeværende kalsiumsitrat-kelatkomplekser. Nedsatt sitratmetabolisme kan føre til sitratakumulering. Et forhold mellom systemisk total kalsium og systemisk ionisert kalsium over 2,25 kan være et tegn på klinisk relevant sitratakumulering, og strategier for å redusere den systemiske eksponeringen for sitrat bør evalueres. Eller det bør vurderes å fullstendig stoppe den ekstrakorporale blodrensingsbehandlingen med sitratantikoagulasjon. I tillegg til å overvåke systemisk ionisert kalsium bør det vurderes å overvåke nivået av paratyreoideahormon og andre parametre for beinmetabolisme, spesielt dersom behandlingsvarigheten forlenges (dvs. over 2 uker) eller behandlingen med sitratantikoagulasjon administreres gjentatte ganger.

Etter at den ekstrakorporale blodrensingsbehandlingen med sitratantikoagulasjon er avsluttet, vil sitratmetabolismen fortsette og kalsium som frigis fra kalsiumsitrat-kelatkomplekser kan føre til ionisert hyperkalsemi.

Kalsiumkloridinjeksjoner virker irriterende på vener, og må ikke injiseres inn i vev da alvorlig nekrose og avskalling kan oppstå. Stor forsiktighet må utvises for å unngå ekstravasasjon eller utilsiktet infusjon inn i perivaskulært vev. Ved perivaskulær infiltrasjon må intravenøs administrering på stedet avsluttes umiddelbart. Ukontrollert infusjon må unngås (dvs. bruk en pumpe dedikert for kalsiuminfusjon) for å minimere risiko forbundet med unøyaktig dosering.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ytterligere inntak av kalsium grunnet andre infusjonsoppløsninger eller legemidler må vurderes for dosering.

Ingen andre stoffer eller oppløsninger må tilsettes Calrecia. Dersom Calrecia ikke administreres via ekstrakorporal krets, men via et separat sentralvenøst kateter, må det respektive kateterlumen ikke brukes parallelt til noen annen infusjon. Spesielt må det bemerkes at kalsiumkloridoppløsning er vist å være uforlikelig med flere andre oppløsninger som inneholder f.eks. uorganisk fosfat, karbonater, tetrasyklinantibiotika, ceftriaxon og andre.

Pasienter som behandles med digitalisglykosider kan utvise tegn på digitalisoverdose etter administrering av kalsiumholdige oppløsninger (se pkt. 4.4).

Tiaziddiuretika reduserer kalsiumekskresjon via urinen. Forsiktighet er derfor påkrevd dersom slike legemidler administreres med både kalsiumklorid og andre kalsiumholdige produkter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av kalsiumklorid hos gravide kvinner.

Dyrestudier er utilstrekkelige med henblikk på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Calrecia anbefales ikke under graviditet, med mindre kvinnens kliniske tilstand krever CRRT, SLEDD eller TPE.

Amming

Kalsium skilles ut i morsmelk hos mennesker, men ved terapeutiske doser med kalsiumklorid forventes ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Calrecia kan brukes under amming, med mindre andre problemer oppstår som følge av morens kliniske tilstand.

Fertilitet

Ingen humane data vedrørende effekten av kalsiumklorid på fertilitet er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger kan forventes for behandlingsmodusen:

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Hypotermi

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

- Hyper- eller hypohydrering
- Hyperkalsemi ved en dose Calrecia som vurderes hensiktsmessig. I dette tilfellet bør akkumulering av kalsium på grunn av ineffektiv blodrensing som skyldes en tilstoppet membran vurderes (se pkt. 4.4)
- Hypokalsemi grunnet underdosering av Calrecia. I dette tilfellet bør sitratakumulering forbundet med bruk av sitratantikoagulasjon for CRRT, SLEDD og TPE vurderes (se pkt. 4.4)
- Metabolsk acidose eller alkalose
- Andre elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypokalemi, hypofosfatemi)

Karsykdommer

- Hypotensjon

Følgende bivirkninger må vurderes som spesifikt forbundet med administrering av Calrecia:

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

- Administrering av Calrecia via andre administrasjonsveier enn det som er tiltenkt (dvs. infusjon inn i den ekstrakorporale kretsen eller sentralvenøs infusjon). I denne konteksten kan irritasjon på infusjonsstedet oppstå. Ekstravasasjon kan forårsake brennende følelse, nekrose og vevsavskalling, cellulitt og kalsifisering av bløtvev.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

- Hyperkalsemi grunnet overdosering av Calrecia (se pkt. 4.9).

Den nøyaktige hyppigheten av slike hendelser er ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Rask eller overdreven administrering av kalsiumsalter kan føre til hyperkalsemi (henholdsvis total plasmakonsentrasjon > 3 mmol/l, ionisert kalsium $> 1,2$ mmol/l). For rask injeksjon av kalsiumsalter kan også føre til tegn og symptomer på hyperkalsemi, samt kalksmak i munnen, prikking, hetetokter, kvalme, oppkast og perifer vasodilatasjon med hypotensjon, bradykardi, synkope og arytmi med mulighet for hjerrestans.

Tegn og symptomer på hyperkalsemi

- Nevrologiske sykdommer, f.eks. letargi, desorientering, hyporefleksi
- Hjertesykdommer, f.eks. takykardi og tendens til utvikling av hjerterytmie, hypertensjon, endringer i elektrokardiogram (kortere QT-intervall)
- Gastrointestinale sykdommer, f.eks. kvalme, oppkast, obstipasjon, tendens til sårutvikling
- Sykdommer i nyre og urinveier, f.eks. økt diurese, tørste, akvarese, avleiring av kalsiumsalter i nyrene
- Generelle lidelser, f.eks. fatigue

Hyperkalsemisk krise (total plasmakalsiumkonsentrasjon > 4 mmol/l) fører til oppkast, kolikk, tarmatoni, tarmobstruksjon, generalisert asteni, bevissthetsforstyrrelse, innledende økt diurese som deretter ofte avtar eller fullstendig uteblir.

Behandling

Øyeblikkelig avbrudd eller dosereduksjon av Calrecia.

En akutt reduksjon av kalsiumnivå er påkrevd spesielt i tilfeller med svært forhøyede kalsiumnivåer. Ved tilstrekkelig nyrefunksjon bør det derfor vurderes forsert diurese med samtidig infusjon av normal saltvannsoppløsning (0,9 % NaCl) under nøye overvåking av væskebalanse og plasmaelektrolyttkonsentrasjoner. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan dialyse mot kalsiumfritt dialysat være indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Elektrolytter, kalsiumklorid

ATC-kode: B05XA07

Oppløsning for kalsiumsubstitusjon ved CRRT, SLEDD og TPE ved bruk av regional sitratantikoagulasjon.

Grunnleggende prinsipper for ekstrakorporal blodrensing og regional sitratantikoagulasjon, f.eks. CRRT, SLEDD og TPE

Ekstrakorporale blodrensingsbehandlinger brukes ved forskjellige indikasjoner, for eksempel CRRT, SLEDD og TPE. Disse behandlingene har til felles at blod tas ut fra pasientens blodsirkulasjon og føres gjennom en ekstrakorporal krets. Blodet blir der renset for toksiner. Typen toksiner varierer mellom de ulike ekstrakorporale blodrensingsbehandlinger. Etter at blodet er renset, transfunderes det på nytt inn i pasientens blodsirkulasjon.

Ekstrakorporale blodrensingsteknikker krever vanligvis antikoagulasjon for å motvirke blodlevring i den ekstrakorporale kretsen. Avhengig av pasientens status og tiltenkt ekstrakorporal blodrensingsbehandling, kan forskrifter ha bestemt seg for å bruke regional sitratantikoagulasjon. I dette tilfellet infunderes sitrat i blodet som er tatt ut av pasienten, og danner løselige kelatkomplekser

med ionisert kalsium. Dette reduserer dermed konsentrasjonen av ionisert kalsium i blodet som strømmer gjennom den ekstrakorporale kretsen.

Avhengig av den individuelle ekstrakorporale blodrensingsbehandlingen med sitratantikoagulasjon ekstraheres kalsium fra pasientens blod i variable mengder, noe som nødvendigvis gjør kalsiumsubstitusjon. Videre kan det ikke unngås at en del av sitratet som infunderes for regional sitratantikoagulasjon føres inn i pasientens systemiske kretsløp med blodet som transfunderes tilbake. Dette fører til en økning av den systemiske sitratkonsentrasjonen som generelt stabiliserer seg på et nytt nivå avhengig av den faktiske sitratinfusjonshastigheten og sitratmetabolismen i leveren og andre vev. I den ekstrakorporale kretsen binder sitrat ionisert kalsium og reduserer den systemiske konsentrasjonen av ionisert kalsium, noe som kan motvirkes med kalsiumsubstitusjon.

Kalsiumsitrat-kelatkomplekser som er til stede i pasientens blod dissosierer når mer sitrat metaboliseres enn infunderes systemisk. Som en nettoeffekt forblir fritt ionisert kalsium i pasientens blod og redistribueres deretter i pasientens kropp, hvor det er essensielt både for beinremodellering og som en elektrolytt med viktige cellulære funksjoner i hele kroppen (f.eks. i muskelceller og nerveceller).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Calrecia må administreres med en pumpe for den ekstrakorporale blodrensingsmaskinen som er tiltenkt bruk for kalsiuminfusjon.

Distribusjon/biotransformasjon/eliminasjon

Den terapeutiske hensikten med Calrecia som kalsiumsubstitusjon ved CRRT, SLEDD og TPE med regional sitratantikoagulasjon er begrenset til å stabilisere kalsium i pasientens blod til fysiologisk nivå. Derfor er de farmakokinetiske egenskapene til kalsium tilført via infusjon av Calrecia ansett å være identiske til endogent kalsium som befinner seg i den systemiske sirkulasjonen, og som kommer fra den fysiologiske reguleringen av blodkalsium.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data med relevans for forskriver.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Se også pkt. 4.5 for substanser som er kjent å være uforlikelige med kalsium.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter åpning: Innholdet må brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsningspose med 1500 ml bruksklar oppløsning.

Dette legemidlet kommer i par som to identiske oppløsningsposer som kan separeres ved en perforert linje. Oppløsningsposen er laget av en polyolefinbasert folie. Hver pose er utstyrt med tilkoblingsslangelaget av polyolefiner og en kobling laget av polykarbonat, og er dekket med en beskyttende folie i flere lag.

Pakningsstørrelser

8 poser på 1500 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Oppløsningen er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning og skadet beholder bør destrueres.

Håndtering

Følgende punkter må overveies før bruk av oppløsningsposen.

1. Riv de to posene fra hverandre ved den perforerte linjen.
2. Fjern ytterposen kun umiddelbart før bruk av oppløsningen. Undersøk oppløsningsposen (etikett, utløpsdato, klarhet av oppløsningen, at pose og ytterpose ikke er skadet).
Plastbeholdere kan iblant bli skadet under transport fra produsent til dialyseklinikken eller sykehusklinikken, eller innad i klinikken. Dette kan føre til kontaminering og vekst av bakterier eller sopp i oppløsningen. Nøye inspeksjon av posen og oppløsningen før bruk er derfor nødvendig. Spesiell oppmerksomhet bør gis selv den minste skade på forseglingen av posen, sømmene og hjørnene av posen. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er fargeløs og klar, og dersom posen og koblingen er uskadet og intakt.
3. Heng posen på festeanordningen ved hjelp av hullet for oppheng.
4. For tilkobling, fjern beskyttelseshetten fra koblingen. For å hindre feilkobling, vil koblingen kun passe til dens motstykke. Ikke rør ubeskyttede deler. Rør spesielt ikke ved toppen av koblingen. Den indre delen av koblingen er steril og det er ikke meningen at denne krever ytterligere behandling med kjemiske desinfeksjonsmidler. Sett sammen koblingen med dens passende motstykke og press de sammen til du kan vri den med klokken mot motstanden til den stopper. Det er mulig å høre et "klikk" når koblingen er fiksert.
5. Fortsett med videre steg som nevnt i beskrivelsen av behandlingen.

Oppløsningen er ikke tiltenkt å brukes med tilsetninger av andre legemidler, og ikke tiltenkt å brukes som perifer intravenøs infusjon. Se også pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

17-11762

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.12.2018

Dato for siste fornyelse: 14.11.2023

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023