

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zeltacin 100 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml 100 mg/ml inneholder 95 mg kalsiumglukonat som virkestoff, tilsvarende 0,212 mmol kalsium.

Hjelpestoffer: Legemidlet inneholder også en mengde av hjelpestoffet kalsiumsakkarat, tilsvarende 0,0112 mmol kalsium per ml.

Totalt kalsiuminnhold: 0,223 mmol per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs, vandig, steril oppløsning, tilnærmet fri for partikler.
pH: 6-8,2

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av akutt symptomatisk hypokalsemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Den normale konsentrasjonen av kalsium i plasma er innenfor området 2,25-2,62 mmol per liter. Behandling skal ha som mål å gjenopprette dette nivået. Ved behandling skal serumkalsiumnivåene overvåkes nøye.

Dosering

Voksne

Den vanlige startdosen hos voksne er 10 ml Zeltacin 100 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, tilsvarende 2,23 mmol kalsium. Ved behov kan dosen gjentas, avhengig av pasientens kliniske tilstand. Nivået for etterfølgende doser varierer i samsvar med den gjeldende kalsiumkonsentrasjonen i serum.

Ungdom og barn (< 18 år)

Dosen og administrasjonsmåten varierer i henhold til graden av hypokalsemi, samt typen og alvorlighetsgraden av symptomer. Oral administrasjon av kalsium foretrekkes i tilfeller med milde nevromuskulære symptomer.

Tabellen under oppgir de normale startdoseverdiene som en veiledning:

Alder	ml/kg
3 måneder	0,4-0,9
6 måneder	0,3-0,7
1 år	0,2-0,5
3 år	0,4-0,7
7,5 år	0,2-0,4
12 år	0,1-0,3
> 12 år	som hos voksne

Dette tilsvarer omtrent:

Spedbarn og barn < 4 år

- 0,4-1 ml/kg kroppsvekt (0,09-0,23 mmol kalsium per kg kroppsvekt) for spedbarn og barn opptil 3 år.

Ved alvorlig hypokalsemiske symptomer hos nyfødte og spedbarn, for eksempel ved hjertesymptomer, kan høyere startdoser være nødvendig for å oppnå rask normalisering av serumkalsiumnivåer (opptil 2 ml per kg kroppsvekt, 0,45 mmol kalsium per kg kroppsvekt).

Barn fra > 4 til 12 år

- 0,2-0,5 ml/kg kroppsvekt (0,05-0,11 mmol kalsium per kg kroppsvekt) hos barn i alderen 4-12 år.

Ungdom > 12 år

Hos pasienter over 12 år benyttes samme dose som hos voksne.

Ved behov kan dosen gjentas, avhengig av pasientens kliniske tilstand. Nivået for etterfølgende doser varierer i samsvar med den gjeldende kalsiumkonsentrasjonen i serum.

Når det er egnet, kan en etterfølgende behandling med oralt kalsium være indisert etter intravenøs behandling, for eksempel ved kalsiferolmangel.

Eldre pasienter

Selv om det ikke finnes holdepunkter for at toleransen av kalsiumglukonatinjeksjon påvirkes direkte av alderdom, kan faktorer som av og til er assosiert med aldring, som nedsatt nyrefunksjon og dårlig kosthold, indirekte påvirke toleransen og nødvendiggjøre dosereduksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosereduksjon kan være nødvendig (se "Eldre pasienter" ovenfor og pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Pasienten skal ligge på rygg og observeres nøye i løpet av injeksjonen.

Overvåking skal inkludere hjerterytme eller EKG.

Voksne

Intravenøs bruk. Hos voksne skal intravenøs administrasjonshastighet ikke overskride 2 ml (0,45 mmol kalsium) per minutt.

Pediatriske pasienter (< 18 år)

Kun langsom intravenøs injeksjon eller intravenøs infusjon (begge etter fortynning) for å oppnå tilstrekkelig lave administrasjonshastigheter og for å unngå irritasjon/nekrose ved utilsiktet ekstravasasjon. Intravenøs administrasjonshastighet skal ikke overskride 5 ml av en 1:10 fortynning per minutt (se pkt. 6.6) av Zeltacin hos barn og ungdom.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- hyperkalsemi (for eksempel hos pasienter med overaktiv biskjoldbruskkjertel, vitamin d-hypervitaminose, dekaliserende maligne sykdommer, nyresvikt, osteoporose ved immobilisering, sarkoidose, melk-alkali-syndrom)
- hyperkalsiuri
- forgiftning med hjerteglykosider
- behandling med hjerteglykosider, der det eneste unntaket er en overbevisende indikasjon for intravenøs kalsiumadministrasjon til behandling av alvorlige, umiddelbart livstruende symptomer på hypokalsemi hvis tryggere alternativer ikke er tilgjengelig, og hvis oral administrasjon av kalsium ikke er mulig (se også pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig administrasjon av ceftriakson og kalsiumholdige intravenøse legemidler er kontraindisert hos premature og terminfødte nyfødte (≤ 28 dager). Ceftriakson skal ikke brukes hos premature og terminfødte nyfødte (≤ 28 dager) hvis de får (eller forventes å få) kalsiumholdige intravenøse legemidler.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

I unntakstilfeller der kalsiumglukonat administreres intravenøst til pasienter som får hjerteglykosider, er tilstrekkelig hjerterovervåking obligatorisk, og akuttbehandling av hjertekomplikasjoner som alvorlige arytmier må være tilgjengelig.

Kalsiumsalter skal kun brukes med forsiktighet og etter nøye bestemmelse av indikasjon hos pasienter med nefrokalsinose, hjertesykdom eller sarkoidose (Boecks sykdom), hos pasienter som får adrenalin (se pkt. 4.5) eller hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon kan være assosiert med hyperkalsemi og sekundær hyperparatyreoidisme. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal parenteralt kalsium kun administreres etter nøye vurdering av indikasjonen, og kalsium-/fosfatbalansen skal overvåkes.

Pasienter som får ceftriakson

Hos pasienter i alle aldre må ceftriakson ikke blandes eller administreres samtidig med kalsiumholdige intravenøse oppløsninger, selv ikke ved bruk av andre infusjonsslanger eller andre infusjonssteder (se pkt. 6.2).

Tilfeller av fatale reaksjoner med kalsium-/ceftriaksonutfelling i lungene og nyrene hos premature og terminfødte nyfødte under 1 måned er beskrevet.

Hos pasienter over 28 dager kan imidlertid ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger administreres sekvensielt én etter én ved bruk av infusjonsslanger på ulike steder eller hvis infusjonsslangene erstattes eller skylles grundig mellom infusjonene med fysiologisk saltløsning for å unngå utfelling. Sekvensielle infusjoner av ceftriakson og kalsiumholdige legemidler må unngås ved hypovolemi.

Pasienter med sepsis

Kalsiumtilskudd er ikke rapportert å gi noen fordeler, og kan være skadelig hos pasienter med sepsis.

Forholdsregler for bruk

Oppløsninger som inneholder kalsium skal administreres langsomt for å redusere perifer vasodilatasjon og hjertedepresjon.

Intravenøse injeksjoner skal utføres sammen med hjerterytme- eller EKG-kontroll, siden bradykardi med vasodilatasjon eller arytmi kan forekomme når kalsium administreres for raskt.

Pasienter som får kalsiumsalter skal overvåkes nøye for å opprettholde riktig kalsiumbalanse uten avleiring i vevet.

Plasmanivåer og urinutskillelse av kalsium skal overvåkes ved administrering av høydosert parenteralt kalsium.

Zeltacin skal ikke injiseres i fettvev, siden kalsium er uløselig i fettvev og kan forårsake infiltrasjon og påfølgende bylledannelse, vevsindurasjon og -nekrose.

Etter perivaskulær injeksjon kan det oppstå lokal irritasjon, etterfulgt av hudablasjon eller vevsnekrose (se pkt. 4.8). Ekstravasasjon må unngås. Injeksjonsstedet skal overvåkes nøye.

Høyt vitamin D-inntak skal unngås.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hjerteglykosider

Effektene av digoksin og andre hjerteglykosider kan potenseres av kalsium, hvilket kan føre til alvorlig toksisitet. Intravenøs administrasjon av kalsiumpreparater til pasienter som behandles med hjerteglykosider er derfor kontraindisert. Det eneste unntaket kan være at intravenøs kalsiumadministrasjon er avgjørende for behandling av symptomer på alvorlig hypokalsemi som setter pasienten i umiddelbar livsfare, hvis tryggere behandlingsalternativer ikke er tilgjengelig og oral kalsiumadministrasjon ikke er mulig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Adrenalin

Samtidig administrasjon av kalsium og adrenalin svekker adrenalinets β -adrenerge effekter hos postoperative hjertekirurgipasienter (se pkt. 4.4).

Magnesium

Kalsium og magnesium har en gjensidig antagoniserende effekt på hverandre.

Kalsiumantagonister

Kalsium kan antagonisere effekten av kalsiumantagonister (kalsiumkanalblokkere).

Tiaziddiuretika

Kombinasjon med tiaziddiuretika kan indusere hyperkalsemi, siden disse legemidlene reduserer kalsiumutskillelsen i nyrene.

Interaksjon med ceftriakson

Se pkt. 4.4 og 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kalsium krysser placentabarrieren, og konsentrasjonen i føtalt blod er høyere enn i maternalt blod. Zeltacin skal ikke brukes under graviditet, med mindre morens kliniske tilstand krever behandling med Zeltacin. Den administrerte dosen skal beregnes nøye, og serumkalsiumnivået skal overvåkes og evalueres ved jevne mellomrom for å unngå hyperkalsemi, som kan være skadelig for fosteret.

Amming

Kalsium skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dette skal tas i betraktning ved administrering til ammende kvinner. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Zeltacin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger angitt nedenfor er definert ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: Frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Kardiovaskulære og andre systemiske bivirkninger vil sannsynligvis oppstå som symptomer på akutt hyperkalsemi som følge av intravenøs overdosering eller for rask intravenøs injeksjon. Forekomsten og frekvensen av disse er direkte forbundet med administrasjonshastigheten og den administrerte dosen.

Hjertesykdommer

Ikke kjent: Bradykardi, hjerterytmie

Karsykdommer

Ikke kjent: Hypotensjon, vasodilatasjon, sirkulasjonskollaps (potensielt fatal), rødme, hovedsakelig etter for rask injeksjon

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: Kvalme, brekninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent: Hetetokter, svetting

Utfelling av ceftriaxon-kalsiumsalt

I sjeldne tilfeller er alvorlige, og i enkelte tilfeller fatale, bivirkninger rapportert hos premature og terminfødte nyfødte (< 28 dager) som har blitt behandlet med intravenøst ceftriaxon og kalsium. Utfellinger av ceftriaxon-kalsiumsalt er observert i lunger og nyrer postmortem. Den høye risikoen for utfellinger hos nyfødte skyldes deres lave blodvolum og den lengre halveringstiden av ceftriaxon sammenlignet med voksne (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.2).

Bivirkninger som kun forekommer ved feil administrasjonsteknikk:

Rødhet i huden, brennende fornemmelse eller smerter under intravenøs injeksjon kan tyde på utilsiktet perivaskulær injeksjon, som kan føre til vevsnekrose.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på hyperkalsemi kan inkludere: anoreksi, kvalme, brekninger, obstipasjon, abdominalsmerter, polyuri, polydipsi, dehydrering, muskelsvakhet, bensmerter, nyrekalsifisering, søvnighet, forvirring, hypertensjon og, i sjeldne tilfeller, hjerterytmie til og med hjerrestans og koma. Hvis den intravenøse injeksjonen er for rask, kan det oppstå symptomer på hyperkalsemi samt kalkaktig smak, hetetokter og hypotensjon.

Nødbehandling, antidoter

Behandling skal være rettet mot å senke den forhøyede plasmakonsentrasjonen av kalsium.

Innledende behandling skal inkludere rehydrering, og ved alvorlig hyperkalsemi kan det være nødvendig å administrere natriumklorid via intravenøs infusjon for å utvide den ekstracellulære væsken. Kalsitonin kan gis for å senke den forhøyede serumkonsentrasjonen av kalsium. Furosemid kan administreres for å øke kalsiumutskillelsen, men tiaziddiuretika skal unngås, ettersom dette kan øke absorpsjonen av kalsium i nyrene.

Hemodialyse eller peritonealdialyse kan vurderes når andre tiltak har mislyktes og pasienten fortsatt er akutt symptomatisk. Serumelektrolytter skal overvåkes nøye under behandling av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Løsninger med effekt på elektrolyttbalansen, elektrolytter.
ATC-kode: B05BB01.

Kalsium er det mest utbredte mineralet i menneskeorganismen (ca. 1,5 % av den totale kroppsvekten). Mer enn 99 % av kroppens totale kalsium finnes i skjelettet og tennene, og ca. 1 % er oppløst i den intra- og ekstracellulære væsken.

Kalsium er nødvendig for den funksjonelle integriteten til nervene og musklene. Det er avgjørende for muskelkontraksjon, hjertefunksjon og blodkoagulasjon.

Det fysiologiske nivået av kalsiumkonsentrasjon i plasma er opprettholdt ved 2,25-2,62 mmol/l. Siden ca. 40-50 % av plasmakalsium er bundet til albumin, er totalt plasmakalsium knyttet til proteinkonsentrasjonen i plasma. Konsentrasjonen av ionisert kalsium er mellom 1,23 og 1,43 mmol/l, regulert av kalsitonin og parathormon.

Hypokalsemi (henholdsvis totalt kalsium under 2,25 mmol/l eller ionisert kalsium under 1,23 mmol/l) kan forårsakes av nyresvikt, vitamin D-mangel, magnesiummangel, massiv blodtransfusjon, osteoblastiske maligne tumorer, hypoparathyreoidisme eller intoksikasjon med fosfater, oksalater, fluorider, strontium eller radium.

Hypokalsemi kan ledsages av følgende symptomer: økte nevromuskulære spenninger frem til tetani, parestesi, karpopedale spasmer, spasmer i glatt muskulatur, f.eks. i form av tarmkolikk, muskelsvakhet, forvirring, cerebrale krampeanfall og hjertesymptomer som forlenget QT-intervall, arytmi og til og med akutt myokardsvikt.

Den terapeutiske effekten av parenteral kalsiumsubstitusjon er normalisering av patologisk lave serumkalsiumnivåer og påfølgende lindring av symptomene på hypokalsemi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter injeksjon viser administrert kalsium samme distribusjonsatferd som endogent kalsium. Ca. 45-50 % av totalt plasmakalsium er i fysiologisk aktiv ionisert form. Ca. 40-50 % er bundet til proteiner, primært albumin, og 8-10 % danner kompleks med anioner.

Biotransformasjon

Etter injeksjon tilsettes det administrerte kalsiumet i den intravaskulære kalsiumpoolen og håndteres av organismen på samme måte som det endogene kalsiumet.

Eliminasjon

Kalsium utskilles i urin, selv om en stor andel reabsorberes i nyretubuli.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kalsiumsakkarat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Kalsiumsalter kan danne komplekser med mange legemidler, noe som kan resultere i utfelling.

Kalsiumsalter er uforlikelige med oksidasjonsmidler, sitrater, oppløselige karbonater, bikarbonater, oksalater, fosfater, tartrater og sulfater.

Fysiske uforlikeligheter er også rapportert med amfotericin, cefalotinnatrium, ceftriakson (se pkt. 4.4), cefazolinnatrium, cefamandolnafat, novobiocinnatrium, dobutaminhydroklorid, proklorperazin og tetrasykliner.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6, med mindre forlikelighet er vist i tilfredsstillende grad.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet
2 år

Etter fortykning

Etter fortykning til 10 mg/ml i henhold til anvisningene, med de anbefalte infusjonsvæskene (dvs. natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning), er fysisk stabilitet under bruk påvist i 48 timer ved 23-27 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene under og før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortykning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zeltacin leveres i plastflasker som inneholder 50 eller 250 ml oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Ingen spesielle krav til destruksjon.

Håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt oppløsning bør destrueres.

MERK: Dette legemidlet er en overmettet oppløsning av kalsiumglukonat. Overmettede oppløsninger er utsatt for utfelling.

Legemidlet skal inspiseres visuelt med tanke på partikler eller misfarging. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er klar, fargeløs til lysegul, vandig og tilnærmet fri for synlige partikler.

Fortynning

Ved intravenøs infusjon kan Zeltacin fortynnes 1:10 til en konsentrasjon på 10 mg/ml med følgende to infusjonsvæsker: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Etter fortynning med disse anbefalte infusjonsvæskene er de resulterende oppløsningene tiltenkt for øyeblikkelig engangsbruk. Fortynning skal utføres under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter blanding skal beholderen ristes varsomt for å forsikre homogenitet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14803

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

16.09.2024