

 13. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Calrecia, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30799

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Calrecia

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Calrecia leveres i en pose med 1.500 ml brugsfærdig opløsning.

 1.000 ml opløsning indeholder:

 Calciumchloriddihydrat 14,7 g

 Ca2+ 100 mmol
Cl- 200 mmol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Væsken er klar og farveløs og praktisk talt uden partikler.

 Teoretisk osmolaritet: 300 mOsm/l

 pH: 5,0 – 7,0

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Calrecia anvendes til calciumsubstitution ved kontinuerlig dialysebehandling (CRRT), vedvarende laveffektiv (daglig) dialyse (SLEDD) og terapeutisk plasmaudskiftning (TPE), hvor citrat anvendes til antikoagulation.

Calrecia er indiceret til voksne og børn.

**4.2 Dosering og administration**

Anvendelse af Calrecia bør kun finde sted efter ordination af en læge, der er bekendt med citrat antikoagulation i forbindelse med CRRT, SLEDD og TPE.

Dosering

***Voksne***

Calrecia anvendes i en mængde, der er tilstrækkelig til at holde koncentrationen af systemisk ioniseret calcium inden for det ønskede område. Medmindre andet et ordineret, bør normalområdet for systemisk ioniseret calcium tilstræbes. Målområdet må ikke være under 0,9 mmol/l systemisk ioniseret calcium.

Mængden af Calrecia, som behøves for at holde koncentrationen af systemisk ioniseret calcium, afhænger af:

* Calcium fjernet under CRRT, SLEDD og TPE.
* Mængden af calcium, der kræves for at kompensere for effekten af citrat, der når det systemiske kredsløb, hvilket kan skyldes citratopløsningen, der blev anvendt til regional antikoagulation eller fra plasmapræparater anvendt som substitutionsvæske ved TPE.
* Calcium udveksles mellem plasma og andre dele af patientens krop.
* Enhver tilsigtet ændring i systemisk calciumkoncentration ved *baseline*.
* Enhver påvirkning af patientens ioniserede calciumkoncentration forårsaget af andre medicinske indgreb.

 Når det skal vurderes, hvor meget calcium, der skal fjernes under CRRT, SLEDD og TPE, skal den ordinerende læge tage højde for følgende:

* Filtermembranens permeabilitet for calcium og calciumcitrat-forbindelser.
* Calciumkoncentrationen af enhver væske anvendt under CRRT, SLEDD og TPE, f.eks. dialysevæsker, hæmofiltreringsvæsker eller substitutionsvæsker anvendt under TPE.
* Foreskrevet blodgennemstrømning og alle andre ordinerede væsker anvendt i behandlingen; dette omfatter især gennemstrømningshastigheden af udløbsvæske, dvs. den væske der udskilles i det ekstrakorporale kredsløb og som calcium udskilles sammen med. Ved CRRT er den sædvanlige calcium-dosis 1,7-1,8 mmol/l udløbsvæske.

 Dosering af Calrecia skal kontrolleres ved regelmæssig måling af systemisk ioniseret calcium. Gennemstrømningshastigheden af Calrecia skal justeres på baggrund af disse kontroller for derved at nå målområdet for systemisk ioniseret calcium.

 Der anbefales en maksimal dosis på 3 l/dag, og Calrecia er ikke beregnet til langtidsbehandling.

***Pædiatrisk population***

Dosis af Calrecia til børn er den samme som til voksne. På grund af den generelt lavere gennemstrømningshastighed af udløbsvæsken hos børn vil den totale gennemstrømningshastighed for Calrecia på tilsvarende vis være lavere.

Administration

* Infusion skal ske udelukkende ved hjælp af pumpen i blodrensningsapparatet til ekstrakorporal behandling, som er beregnet til infusion af en 100 mmol/l calciumchloridopløsning og som indeholder en afbalanceret mængde væske.
* Infusion udelukkende i det ekstrakorporale kredsløb, eller, hvis anvist i brugervejledningen til blodrensningsapparatet, via et separat centralt venekateter. Calrecia er ikke beregnet til intramuskulær eller subkutan anvendelse.
* Fremstillerens brugervejledning til det anvendte blodrensningsapparat og slangeforbindelse skal følges nøje.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Hypercalcæmi (se pkt.4.4)
* Hyperchloræmi (se pkt. 4.4)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tilførsel af calciumchlorid bør foregå med forsigtighed hos patienter, der behandles med digitalisglycosider. Hos patienter, der vurderes at have øget risiko for at udvikle hjertearytmi, bør løbende ekg-monitorering overvejes under citrat-antikoagulation og calciumtilførsel (se pkt. 4.5).

Komorbiditet, som kan påvirke omsætningen og udskillelsen af calcium herunder, men ikke begrænset til, nefrokalcinose, hyperkalciuri og overdosering af D-vitamin bør nøje overvejes i forbindelse med ordinering af Calrecia. Det kan være nødvendigt at justere dosis, og calciumkoncentrationen i blodet skal monitoreres tæt. Der bør tages højde for eksisterende hyperkalcæmi ved at reducere den initiale infusionshastighed for calcium og monitorere calciumkoncentrationen i blodet tæt. Eksisterende hypocalcæmi bør korrigeres, før citrat-antikoagulation initieres. Eksisterende hyperchloræmi kan muligvis korrigeres ved hjælp af passende dialyseforhold; alternativt kan det overvejes at anvende infusionsvæske med lavt indhold af chlorid.

Forsigtighedsreglerne for anvendelse af ekstrakorporal blodrensning skal følges. Elektrolyt- og syre-base-balancen skal kontrolleres jævnligt i løbet af behandling med citrat-antikoagulation under ekstrakorporal blodrensning. Efter tilførsel af Calrecia til det ekstrakorporale kredsløb skal infusionsstedet undersøges med jævne mellemrum for tegn på udvikling af lokal blodstørkning. Hvis dette observeres, bør ændring af det ekstrakorporale kredsløb overvejes.

Under indgivelse af Calrecia skal serumkoncentrationen af ioniseret calcium kontrolleres regelmæssigt. Der skal tages hensyn til patientens calciumstatus og dens udvikling i løbet af blodrensningsbehandlingen. Ved eksisterende hypocalcæmi eller tegn på hypocalcæmi kan det være nødvendigt at initiere eller øge tilførslen af calcium. Ved eksisterende hypercalcæmi eller tegn på hypercalcæmi (forårsaget af f.eks. akkumulering af calcium på grund af ineffektiv blodrensning, der skyldes en tilstoppet membran eller overdosering) kan det være nødvendigt at reducere tilførslen af calcium. Hypocalcæmi og et uventet stort behov for tilført Calrecia for at kunne stabilisere det systemiske ioniserede calcium inden for målområdet kan skyldes akkumulering af citrat: Citrat-anikoagulation resulterer som oftest i en moderat stigning i systemisk citratkoncentration og systemiske calciumcitratchelat-forbindelser. Nedsat metabolisering af citrat kan medføre citrat-akkumulering. Et forhold mellem systemisk total-calcium og systemisk ioniseret calcium på over 2,25 kan være et tegn på klinisk signifikant citrat-akkumulering. Strategier for reduktion af systemisk citrat-eksponering bør vurderes, eller den ekstrakorporale blodrensningsbehandling med citrat-antikoagulation bør seponeres helt. Foruden monitorering af systemisk ioniseret calcium bør monitorering af niveauet af parathyroideahormon og andre parametre for knoglemetabolisme overvejes, især ved langtidsbehandling (dvs. mere end 2 uger) eller ved gentagne behandlinger med citrat-antikoagulationsbehandling.

Efter ophør med den ekstrakorporale blodrensningsbehandling med citrat-antikoagulation vil citratmetabolismen fortsætte, og calcium frigivet fra calciumcitratchelat-forbindelser kan medføre ioniseret hypercalcæmi.

Injektioner med calciumchlorid forårsager veneirritation og må ikke indgives i væv, da det kan medføre svær nekrose og vævsafstødning. Der skal udvises stor omhu for at undgå ekstravasation eller utilsigtet indgift i perivaskulært væv. I tilfælde af perivaskulær infiltration skal intravenøs administration på det sted øjeblikkeligt afbrydes. Ukontrolleret infusion skal undgås (dvs. der skal kun anvendes en pumpe, der er beregnet til tilførsel af calcium) for at mindske risikoen for doseringsfejl.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ekstra tilførsel af calcium på grund af andre infusionsvæsker eller lægemidler skal overvejes i forbindelse med dosering.

Calrecia må ikke tilsættes andre lægemidler eller væsker. Hvis Calrecia ikke tilføres via det ekstrakorporale kredsløb men via et separat centralt venekateter, må det pågældende kateterlumen ikke anvendes til andre infusioner samtidigt. Det skal bemærkes, at chloridopløsning er vist at være uforligelig med andre opløsninger indeholdende f.eks. uorganisk phosphat, carbonater, tetracyclin antibiotika, ceftriaxon med flere.

Patienter, der behandles med digitalisglycosider, kan efter tilførsel af calcium-holdige opløsninger udvise symptomer på digitalisoverdosis (se pkt. 4.4).

Thiaziddiuretika reducerer calciumudskillelsen i urinen. Der bør derfor udvises forsigtighed ved administration af disse lægemidler sammen med calciumchlorid og andre calcium-holdige præparater.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede data fra anvendelse af calciumchlorid til gravide kvinder.

Dyrestudier er utilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Calrecia bør ikke anvendes til gravide kvinder, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med CRRT, SLEDD eller TPE.

Amning

Calcium udskilles i modermælk, men der ventes ingen påvirkning af det ammede barn/spædbarn ved terapeutiske doser calciumchlorid. Calrecia kan anvendes i ammeperioden, medmindre kvindens kliniske tilstand vækker grund til bekymring.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om calciumchlorids virkning på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger kan opstå som følge af behandlingsteknikken:

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

*-* Hypotermi

*Metabolisme og ernæring*

- Hyper- eller hypohydrering.

* Hypercalcæmi ved en Calrecia-dosis, som vurderes at være passende. Hvis dette forekommer, bør calcium-akkumulering forårsaget af ineffektiv blodrensning på grund af en tilstoppet membran overvejes (se pkt. 4.4).
* Hypocalcæmi på grund af underdosering af Calrecia. Hvis dette forekommer, bør citrat-akkumulering relateret til brugen af citrat-antikoagulation ved CRRT, SLEDD og TPE overvejes (se pkt. 4.4).
* Metabolisk acidose eller alkalose.
* Andre elektrolytforstyrrelser (f.eks. hypokalæmi, hypophosphatæmi).

*Vaskulære sygdomme*

* Hypotension

Følgende bivirkninger kan opstå som følge af Calrecia-tilførslen:

*Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer*

* Tilførsel af Calrecia via andre indgivelsesveje end den tiltænkte (dvs. infusion i det ekstrakorporale kredsløb eller central veneinfusion). I den forbindelse kan der forekomme irritation ved infusionsstedet. Ekstravasation kan medføre brændende fornemmelse, nekrose og vævsafstødning, cellulitis og kalcifikation af bløddele.

*Metabolisme og ernæring*

* Hypercalcæmi på grund af overdosering af Calrecia (se pkt. 4.9).

Den præcise hyppighed af disse bivirkninger er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Hurtig eller overdreven administration af calciumsalte kan medføre hypercalcæmi (henholdsvis total plasmakoncentration >3 mmol/l og ioniseret calcium > 1,2 mmol/l). For hurtig injektion af calciumsalte kan ligeledes medføre tegn og symptomer på hypercalcæmi samt kridtsmag i munden, prikkende og snurrende fornemmelse, hedeture, kvalme, opkastning og perifer vasodilation med hypotension, bradykardi, synkope og arytmi med risiko for hjertestop.

Tegn og symptomer på hypercalcæmi

* Forstyrrelser i nervesystemet, f.eks. letargi, desorientering, hyporefleksi.
* Hjertesygdomme, f.eks. takykardi og tendens til at udvikle hjertearytmi, hypertension, ekg-ændringer (forkortet QT-interval).
* Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen, f.eks. kvalme, opkastning, obstipation, tendens til at udvikle mavesår.
* Forstyrrelser i nyrer og urinveje, f.eks. øget diurese, tørst, aquaresis, ophobning af calciumsalte i nyrerne.
* Almene symptomer, f.eks. udmattelse.

Hypercalcæmisk krise (total plasmakoncentration > 4 mmol/l), som medfører opkastning, kolik, intestinal atoni, tarmobstruktion, generaliseret asteni, bevidsthedsforstyrrelser, initialt øget diurese, som efterfølgende reduceres eller helt forsvinder.

Behandling

Calrecia seponeres, eller dosis reduceres øjeblikkeligt.

Især i tilfælde af voldsomt øget calciumkoncentration er akut reduktion af calciumkoncentrationen nødvendig. Ved en stadig sufficient nyrefunktion bør forceret diurese med samtidig infusion af normal saltvandopløsning (0,9% NaCl) derfor overvejes under vedvarende monitorering af væskebalancen og plasmaelektrolytkoncentrationer. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan dialyse med calcium-fri dialysat være indiceret.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Elektrolyt-opløsninger, calciumchlorid.

 ATC-kode: B 05 XA 07

 Opløsning til calciumsubstitution ved CRRT, SLEDD og TPE ved brug af regional citrat-antikoagulation.

Grundlæggende principper ved ekstrakorporal blodrensning og regional citrat-antikoagulation, f.eks. CRRT, SLEDD og TPE

Ekstrakorporal blodrensningsterapi anvendes ved forskellige indikationer, f.eks. CRRT, SLEDD og TPE. Disse behandlingsformer har alle det til fælles, at der tages blod fra patientens blodcirkulation som ledes gennem et ekstrakorporalt kredsløb. Her renses blodet for toksiner af forskellig art alt efter den pågældende type ekstrakorporale blodrensningsterapi. Efter blodet er renset, infunderes det tilbage i patientens blodcirkulation.

Ekstrakorporale blodrensningsteknikker kræver sædvanligvis antikoagulation for at forhindre, at blodet størkner i det ekstrakorporale kredsløb. Afhængig af patientens status og den påtænkte ekstrakorporale blodrensningsbehandling kan den ordinerende læge beslutte at anvende citrat-antikoagulation. Hvis dette er tilfældet, infunderes citrat i blodet fra patienten hvor det danner opløselige chelatforbindelser med ioniseret calcium, og derved reducerer koncentrationen af ioniseret calcium i blodet, der føres gennem det ekstrakroporale kredsløb.

Afhængig af den enkelte ekstrakorporale blodrensningsbehandling med citrat-antikoagulation ekstraheres calcium i varierende mængde fra patientens blod, hvilket nødvendiggør calciumsubstitution. En del af det citrat, der infunderes ved regional citrat-antikoagulation, vil uvægerligt gå over i patientens systemiske kredsløb sammen med det blod, der føres tilbage. Dette skaber en stigning i den systemiske citratkoncentration, som sædvanligvis vil stabiliseres på et andet niveau afhængig af den pågældende infusionshastighed og metabolisering af citrat i lever og andet væv. Citrat binder ioniseret calcium i det ekstrakorporale kredsløb og reducerer derved koncentrationen af systemisk, ioniseret calcium. Dette kan modvirkes ved hjælp af calciumsubstitution.

Calciumcitratchelat-forbindelserne i patientens blod dissocieres, når metaboliseringen af citrat er større end den systemiske infusion af citrat. Nettoeffekten er, at frit ioniseret calcium forbliver i patientens blod og derefter redistribueres i patientens krop, hvor det spiller en essentiel rolle for både knogleremodellering og som en elektrolyt med vitale cellefunktioner i kroppen (f.eks. i muskelceller og neuroner).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Calrecia skal administreres ved hjælp af pumpen i blodrensningsapparatet til ekstrakorporal behandling, som er beregnet til infusion af calcium.

Fordeling/Biotransformation/Elimination

Eftersom Calrecias terapeutiske formål, calciumsubstitution ved CRRT, SLEDD og TPE med regional citrat-antikoagulation, udelukkende er at stabilisere calciumindholdet i patientens blod på et fysiologisk niveau, anses de farmakokinetiske egenskaber ved calcium, indgivet via infusion med Calrecia, som værende identiske med egenskaberne hos calcium, som findes endogent i det systemiske kredsløb og som er et resultat af den fysiologiske regulering af calcium i blodet.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen prækliniske data af relevans for den ordinerende læge.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Se pkt. 4.5 vedrørende lægemidler som vides at være uforligelige med calcium.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Holdbarhed efter åbning: Indholdet skal straks anvendes.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Væskepose med 1.500 ml brugsklar opløsning.

Dette lægemiddel leveres parvis i to identiske væskeposer, der kan adskilles ved en posesøm. Væskeposen er fremstillet af polyolefinfilm. Hver pose er udstyret med et slangesystem fremstillet af polyolefiner og en adaptor fremstillet af polycarbonat. Posen er pakket i beskyttende flerlaget folie.

Pakningsstørrelser

8 poser med hver 1.500 ml

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Bortskaffelse

Opløsningen er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel og beskadiget emballage skal kasseres.

Håndtering

Der skal tages hensyn til følgende punkter før anvendelse af væskeposen:

1. Adskil de to poser ved den stiplede posesøm.
2. Fjern først yderposen umiddelbart før anvendelse. Kontroller væskeposen (etiket, udløbsdato, at væsken er klar og at posen og yderposen ikke er beskadiget).

Plastikbeholdere kan lejlighedsvis blive beskadiget under transporten fra fremstilleren til dialyseklinikken eller hospitalet eller på selve klinikken/hospitalet. Dette kan resultere i kontaminering med bakterie- eller svampevækst i dialyseopløsningen. Derfor er det yderst vigtigt, at posen og væsken nøje undersøges, før de anvendes. Man bør især være opmærksom på selv den mindste skade på lukningen, posesømmene og hjørnerne på posen. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er farveløs og klar, og hvis posen og adaptoren er ubeskadiget og intakt.

1. Hæng posen på holderen ved hjælp af posens ophængningshul.
2. For at tilslutte posen tages beskyttelseshætten af adaptoren. Adaptoren passer kun sammen med sit modstykke, så det undgås at adaptoren forbindes på ukorrekt vis. Adaptordelen uden hætte må ikke berøres, især ikke toppen af adaptoren. Indersiden af adaptoren er steril og skal ikke rengøres yderligere med kemiske desinfektionsmidler. Forbind adaptoren med dens rette modstykke og tryk dem sammen, så du kan dreje den med uret, indtil den når stoppunktet. Der lyder et "klik", når de er forbundet.
3. Fortsæt med de resterende trin som beskrevet i brugervejledningen.

Opløsningen må ikke tilsættes andre lægemidler og må ikke administreres som perifer intravenøs infusion. Se også pkt. 4.2.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.H.

Tyskland

**Repræsentant**

Fresenius Medical Care Danmark A/S

Oldenburg Allé 1

2630 Taastrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 59650

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. december 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. oktober 2023