

 23. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zeltacin, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

33019

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zeltacin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml 100 mg/ml indeholder 95 mg calciumgluconat som aktivt stof, svarende til 0,212 mmol calcium.

Hjælpestoffer

Calciumsaccharat svarende til 0,0112 mmol calcium pr. ml.

Totalt calciumindhold: 0,223 mmol pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs vandig steril opløsning, i det væsentlige fri for partikler.
pH: 6‑8,2.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af akut symptomatisk hypokalcæmi.

**4.2 Dosering og administration**

Den normale koncentration af calcium i plasma ligger inden for området 2,25‑2,62 mmol pr. liter. Behandlingen bør sigte mod at genoprette dette niveau. Under behandlingen bør serumcalciumniveauerne overvåges nøje.

Dosering

*Voksne*

Den sædvanlige startdosis til voksne er 10 ml Zeltacin 100 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, svarende til 2,23 mmol calcium. Om nødvendigt kan dosis gentages afhængigt af patientens kliniske tilstand. Niveauet af efterfølgende doser varierer i overensstemmelse med den aktuelle serumcalciumkoncentration.

*Unge og børn (< 18 år)*

Dosis og applikationstype varierer afhængigt af graden af hypokalcæmi samt symptomernes type og sværhedsgrad. Oral administration af calcium foretrækkes i tilfælde af lette neuromuskulære symptomer.

Følgende tabel giver sædvanlige indledende doseringsværdier som vejledning:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 for voksne |

Dette svarer nogenlunde til:

*Spædbørn, små børn og børn < 4 år*

- 0,4‑1 ml/kg legemsvægt (0,09‑0,23 mmol calcium pr. kg legemsvægt) til spædbørn, små børn og børn op til 3 år.

I tilfælde af alvorlige hypokalcæmiske symptomer hos nyfødte og spædbørn, som for eksempel med hjertesymptomer, kan højere startdoser være nødvendige for at opnå en hurtig normalisering af serumcalciumniveauerne (op til 2 ml pr. kg legemsvægt, 0,45 mmol calcium pr. kg legemsvægt).

*Børn fra > 4 år til 12 år*

- 0,2‑0,5 ml/kg legemsvægt (0,05‑0,11 mmol calcium pr. kg legemsvægt) for børn i alderen 4‑12 år.

*Unge > 12 år*

Hos patienter over 12 år skal der bruges samme dosering som hos voksne.

Om nødvendigt kan dosis gentages afhængigt af patientens kliniske tilstand. Niveauet af efterfølgende doser varierer i overensstemmelse med den aktuelle serumcalciumkoncentration.

Hvor det er relevant, kan en efterfølgende behandling med oralt calcium være indikeret efter intravenøs behandling, såsom i tilfælde af calciferolmangel.

*Ældre patienter*

Selvom der ikke er evidens for, at tolerancen af calciumgluconatinjektion påvirkes direkte af fremskreden alder, kan faktorer, der undertiden kan være forbundet med aldring, såsom nedsat nyrefunktion og dårlig kost, indirekte påvirke tolerancen og en reduktion i dosering kan være nødvendig.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Ingen dosisjusteringer er nødvendige.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Kan være nødvendigt med en dosisreduktion (se afsnittet ”Ældre patienter” ovenfor og pkt. 4.4).

Administration

Patienten skal ligge ned og observeres nøje under injektionen.

Overvågningen skal omfatte hjertefrekvens eller EKG.

*Voksne*

Intravenøs anvendelse. Hos voksne bør den intravenøse administrationshastighed ikke overstige 2 ml (0,45 mmol calcium) pr. minut.

*Pædiatriske patienter (< 18 år)*

Kun en langsom intravenøs injektion eller intravenøs infusion (begge efter fortynding) for at opnå tilstrækkeligt lave administrationshastigheder og for at undgå irritation/nekrose i tilfælde af utilsigtet ekstravasation. Den intravenøse administrationshastighed må ikke overstige 5 ml af en 1:10 fortynding pr. minut (se pkt. 6.6) af Zeltacin hos børn og unge.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for en eller flere af de andre komponenter, der henvises til i pkt. 6.1.

- Hyperkalcæmi (for eksempel hos patienter med overfunktion af biskjoldbruskkirtlerne, D-vitaminhypervitaminose, afkalkende ondartede sygdomme, nyresvigt, osteoporose ved immobilisering, sarkoidose, mælkealkalisyndrom)

- Hyperkalciuri,

- Forgiftning med hjerteglykosider,

- Behandling med hjerteglykosider, med undtagelse af en overbevisende indikation for en intravenøs calciumapplikation til behandling af svære, umiddelbart livstruende symptomer på hypokalcæmi, hvis mere sikre alternativer ikke er tilgængelige, og oral administration af calcium ikke er mulig (se også pkt. 4.4 og 4.5).

- Samtidig administration af ceftriaxon og calciumholdige i.v. præparater er kontraindiceret hos for tidligt fødte og nyfødte (≤ 28 dage). Ceftriaxon må ikke anvendes til for tidligt fødte og nyfødte (≤ 28 dage), hvis de får (eller forventes at få) calciumholdige intravenøse præparater.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler

I de yderst sjældne tilfælde af intravenøs administration af calciumgluconat til patienter, der får hjerteglykosider, er tilstrækkelig hjerteovervågning obligatorisk, og akut behandling af hjertekomplikationer, såsom alvorlige arytmier, skal være tilgængelig.

Calciumsalte bør kun anvendes med forsigtighed og efter omhyggelig klarlæggende af indikationen hos patienter med nefrocalcinose, hjertesygdomme, sarkoidose (Boecks sygdom), hos patienter, der får adrenalin (se pkt. 4.5), eller hos ældre.

Nedsat nyrefunktion kan være forbundet med hyperkalcæmi og sekundær hyperparatyroidisme. Derfor må parenteral calcium kun administreres hos patienter med nedsat nyrefunktion efter nøje vurdering af indikationen, og calciumfosfatbalancen skal overvåges.

Patienter, der får ceftriaxon

Hos patienter uanset alder må ceftriaxon ikke blandes eller administreres samtidigt med calciumholdige intravenøse opløsninger, heller ikke via forskellige infusionsslanger eller forskellige infusionssteder (se pkt. 6.2).

Tilfælde af dødelige reaktioner med calcium-ceftriaxonudfældning i lunger og nyrer hos for tidligt fødte og fuldbårne nyfødte under 1 måned er blevet beskrevet.

Hos patienter, der er ældre end 28 dage, kan ceftriaxon og calciumholdige opløsninger administreres efter hinanden, hvis der anvendes infusionsslanger på forskellige steder, eller hvis infusionsslangerne udskiftes eller skylles grundigt mellem infusionerne med en fysiologisk saltvandsopløsning for at undgå udfældning.

På hinanden følgende infusioner af ceftriaxon og calciumholdige præparater skal undgås i tilfælde af hypovolæmi.

Patienter med sepsis

Det er blevet rapporteret, at calciumtilskud ikke giver nogen fordel, og kan forårsage skade på patienter med sepsis.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Opløsninger, der indeholder calcium, skal administreres langsomt for at minimere perifer vasodilatation og hjertedepression.

Intravenøse injektioner skal ledsages af overvågning af hjertefrekvens eller med EKG, da bradykardi med vasodilatation eller arytmi kan forekomme, hvis calcium administreres for hurtigt.

Patienter, der får calciumsalte, skal overvåges nøje for at sikre, at der opretholdes en korrekt calciumbalance uden vævsaflejring.

Plasmaniveauer af calcium og udskillelse af calcium i urinen skal overvåges, når der administreres højdosis parenteralt calcium.

Zeltacin må ikke injiceres i fedtvæv, da calcium er uopløseligt i fedtvæv og kan forårsage infiltration og efterfølgende bylddannelse, vævsindurationer og -nekrose.

Efter perivaskulær injektion kan der forekomme lokal irritation, eventuelt efterfulgt af hudablation eller vævsnekrose (se pkt. 4.8). Ekstravasation skal undgås. Injektionsstedet skal overvåges nøje.

En høj D-vitaminindtagelse bør undgås.

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

*Hjerteglykosider*

Virkningerne af digoxin og andre hjerteglykosider kan forstærkes af calcium, hvilket kan føre til alvorlig toksicitet. Derfor er intravenøs administration af calciumpræparater til patienter under behandling med hjerteglykosider kontraindiceret. Den eneste undtagelse kan være, at intravenøs calciumadministration er afgørende for behandling af svære hypokalcæmisymptomer, der udsætter patienten for umiddelbar vital risiko, hvis der ikke findes mere sikre behandlingsalternativer, og calciumadministration via oral vej ikke er mulig (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Adrenalin*

Samtidig administration af calcium og adrenalin dæmper adrenalins β-adrenerge virkninger hos patienter efter hjertekirurgi (se pkt. 4.4).

*Magnesium*

Calcium og magnesium modvirker gensidigt deres virkninger.

*Calciumantagonister*

Calcium kan modvirke virkningen af calciumantagonister (calciumkanalblokkere).

*Thiaziddiuretika*

Kombination med thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi, da disse lægemidler nedsætter udskillelsen af calcium i nyrerne.

*Interaktion med ceftriaxon*

Se pkt. 4.4 og 6.2.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Calcium krydser placentabarrieren, og koncentrationen i fosterblod er højere end i moderens blod.

Zeltacin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre moderens kliniske tilstand kræver behandling med Zeltacin. Den administrerede dosis skal beregnes omhyggeligt, og serumcalciumniveauet skal regelmæssigt overvåges og evalueres for at undgå hyperkalcæmi, hvilket kan være skadelig for fosteret.

Amning

Calcium udskilles i modermælk. Dette bør tages i betragtning ved administration til kvinder, der ammer deres spædbørn. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Zeltacin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

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

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkninger, der er anført nedenfor, er defineret ved hjælp af følgende konvention:

Meget almindelig ≥ 1/10

Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10

Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100

Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

Meget sjælden < 1/10.000

Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Kardiovaskulære og andre systemiske bivirkninger vil sandsynligvis forekomme som symptomer på akut hyperkalcæmi som følge af intravenøs overdosering eller for hurtig intravenøs injektion. Deres forekomst og hyppighed er direkte relateret til administrationshastigheden og den administrerede dosis.

Hjerte

Ikke kendt: Bradykardi, hjertearytmi

Vaskulære sygdomme

Ikke kendt: Hypotension, vasodilatation, kredsløbskollaps (muligvis dødelig), rødme, hovedsageligt efter for hurtig injektion

Mave-tarm-kanalen

Ikke kendt: Kvalme, opkastning

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke kendt: Varmefornemmelser, svedtendens

*Udfældning af ceftriaxon-calciumsalt*

I sjældne tilfælde er der rapporteret svære, og i nogle tilfælde dødelige bivirkninger hos for tidligt fødte og fuldbårne nyfødte (< 28 dage), som var blevet behandlet med intravenøs ceftriaxon og calcium. Udfældninger af ceftriaxon-calciumsalt er blevet observeret i lunger og nyrer post mortem. Den høje risiko for udfældning hos nyfødte er et resultat af deres lave blodvolumen og ceftriaxons længere halveringstid, sammenlignet med voksne (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.2).

Bivirkninger, der kun forekommer ved forkert administrationsteknik:

Hudrødme, brændende fornemmelse eller smerter under den intravenøse injektion kan indikere utilsigtet perivaskulær injektion, hvilket kan føre til vævsnekrose.

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Symptomer på hyperkalcæmi kan omfatte: anoreksi, kvalme, opkastning, forstoppelse, abdominalsmerter, polyuri, polydipsi, dehydrering, muskelsvaghed, knoglesmerter, nyreforkalkning, døsighed, forvirring, hypertension og i alvorlige tilfælde hjertearytmi op til hjertestop og koma.

Hvis den intravenøse injektion er for hurtig, kan der opstå symptomer på hyperkalcæmi samt en kridtagtig smag, hedeture og hypotension.

Nødbehandling, antidoter

Behandlingen bør sigte mod at sænke den forhøjede plasmacalciumkoncentration.

Den indledende behandling bør omfatte rehydrering, og ved svær hyperkalcæmi kan det være nødvendigt at administrere natriumchlorid via intravenøs infusion for at udvide ekstracellulærvæsken. Calcitonin kan gives for at sænke den forhøjede serumcalciumkoncentration. Furosemid kan administreres for at øge calciumudskillelsen, men thiaziddiuretika bør undgås, da de kan øge den renale absorption af calcium.

Hæmodialyse eller peritonealdialyse kan overvejes, hvis andre foranstaltninger ikke er lykkedes, og hvis patienten fortsat er akut symptomatisk. Serumelektrolytter bør overvåges nøje under hele behandlingen af overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Opløsninger med virkning på elektrolytbalancen, elektrolytter, ATC-kode: B05BB01.

Calcium er det mest udbredte mineral i den menneskelige organisme (ca. 1,5 % af hele legemsvægten). Over 99 % af kroppens samlede calcium findes i knogler og tænder, ca. 1 % opløses i intra- og ekstracellulærvæske.

Calcium er nødvendigt for den funktionelle integritet af nerver og muskler. Det er afgørende for muskelkontraktion, hjertefunktion og blodkoagulation.

Det fysiologiske niveau af calciumkoncentrationen i plasma holdes på 2,25‑2,62 mmol/l. Da ca. 40‑50 % af calcium i plasma er bundet til albumin, kobles det samlede calcium i plasma til plasmaproteinkoncentrationen. Koncentrationen af ioniseret calcium er fra 1,23 til 1,43 mmol/l, reguleret af calcitonin og parathormon.

Hypokalcæmi (totalt calcium under hhv. 2,25 mmol/l eller ioniseret calcium under 1,23 mmol/l) kan skyldes nyresvigt, D-vitaminmangel, magnesiummangel, massiv blodtransfusion, osteoblastiske maligne tumorer, hypoparatyroidisme eller forgiftning med fosfater, oxalater, fluorider, strontium eller radium.

Hypokalcæmi kan ledsages af følgende symptomer: øget neuromuskulær excitabilitet op til tetanus, paræstesi, carpopedale spasmer, spasmer i den glatte muskulatur, f.eks. i form af tarmkolik, muskelsvaghed, forvirring, cerebrale konvulsive anfald og hjertesymptomer som forlænget QT-interval, arytmi og endda akut myokardiesvigt.

Den terapeutiske virkning af parenteral calciumsubstitution er normalisering af patologisk lave calciumniveauer i serum, og dermed lindring af symptomerne på hypokalcæmi.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Efter injektion udviser det administrerede calcium samme fordelingsmønster som det endogene calcium. Ca. 45‑50 % af det samlede calcium i plasma er i den fysiologisk aktive ioniserede form, ca. 40‑50 % er bundet til proteiner, hovedsageligt albumin, og 8‑10 % er kompleksbundet med anioner.

Biotransformation

Efter injektion tilsættes det administrerede calcium til den intravaskulære calciumpulje og det håndteres af organismen på samme måde som det endogene calcium.

Elimination

Udskillelse af calcium finder sted via urinen, selvom en stor del gennemgår tubulær reabsorption i nyrerne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Calciumsaccharat
Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Calciumsalte kan danne komplekser med mange lægemidler, og dette kan føre til udfældning.

Calciumsalte er uforenelige med oxidationsmidler, citrater, opløselige carbonater, bicarbonater, oxalater, fosfater, tartrater og sulfater.

Der er også rapporteret om fysisk uforligelighed med amphotericin, cephalothinnatrium, ceftriaxon (se pkt. 4.4), cephazolinnatrium, cephamandolnafat, novobiocinnatrium, dobutaminhydrochlorid, prochlorperazin og tetracykliner.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6, eller medmindre forligelighed er blevet tilfredsstillende påvist.

**6.3 Opbevaringstid**

*Uåbnet*

2 år

*Efter fortynding*

Efter fortynding til 10 mg/ml i henhold til anvisningerne med de anbefalede infusionsvæsker (dvs. natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske, opløsning) er der påvist fysisk stabilitet under brug i 48 timer ved 23‑27 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer fra 2‑8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Zeltacin leveres i plasticflasker indeholdende 50 eller 250 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Bortskaffelse

Ingen særlige krav til bortskaffelse.

Håndtering

Dette præparat er kun beregnet til engangsbrug. Eventuel ubrugt opløsning skal bortskaffes.

**BEMÆRK:** Dette særlige præparat er en overmættet opløsning af calciumgluconat. Overmættede opløsninger er tilbøjelige til udfældning.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt for partikler eller misfarvning. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er en klar, farveløs til lysegul, vandig opløsning praktisk taget fri for synlige partikler.

Fortynding

Til intravenøs infusion kan Zeltacin fortyndes i forholdet 1:10 til en koncentration på 10 mg/ml med følgende to infusionsvæsker: natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæske, opløsning. Når de resulterende opløsninger fortyndes med disse anbefalede infusionsvæsker, er de beregnet til øjeblikkelig engangsbrug. Fortyndingen skal udføres under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Efter blanding skal beholderen omrøres forsigtigt for at sikre homogenitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67856

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. august 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-