

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Calrecia 100 mmol/l infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek Calrecia je dodáván ve vaku s 1500 ml roztoku připraveného k použití.

1000 ml infuzního roztoku obsahuje:

Calcii chloridum dihydricum	14,7 g
Ca ²⁺	100 mmol
Cl ⁻	200 mmol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Roztok je čirý a bezbarvý a bez viditelných částic.

Teoretická osmolarita:	300 mOsm/l
pH:	5,0 – 7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Calrecia se používá k substituci vápníku při kontinuální renální substituční terapii (CRRT), při pomalé nízkoučinné denní dialýze (SLEDD) a během terapeutické výměny plazmy (TPE) za použití citrátu pro antikoagulaci.

Přípravek Calrecia je indikován u dospělých a dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Aplikace přípravku Calrecia se má provádět pouze na základě předpisu lékaře, který je seznámen s citrátovou antikoagulací v konkrétním režimu CRRT, SLEDD a TPE.

Dávkování

Dospělí

Přípravek Calrecia se aplikuje v množství, které je dostatečné k udržení koncentrace systémového ionizovaného vápníku v požadovaném rozsahu. Není-li stanoveno jinak, dávkování má směřovat k normálnímu rozmezí systémového ionizovaného vápníku. Cílový rozsah nesmí být nižší než 0,9 mmol/l systémového ionizovaného vápníku.

Množství přípravku Calrecia potřebné k udržení koncentrace systémového ionizovaného vápníku v požadovaném rozsahu závisí na:

- Množství vápníku odebraného během CRRT, SLEDD a TPE.
- Množství vápníku potřebného k vyrovnání účinků citrátu proniklého do systémového oběhu, který může pocházet z citrátového roztoku používaného pro lokální antikoagulaci nebo z plazmatických přípravků používaných jako substituční roztok v TPE.
- Přesunech vápníku mezi plasmou a dalšími kompartmenty pacientova těla.
- Jakékoli zamýšlené změně základní systémové koncentrace vápníku.
- Vlivu jakýchkoli dalších léčebných intervencí ovlivňujících koncentraci ionizovaného vápníku daného pacienta.

Pro odhad odebraného množství vápníku během CRRT, SLEDD a TPE má předepisující lékař vzít v úvahu:

- Propustnost filtrační membrány pro vápník a komplexy vápníku s citrátem.
- Koncentraci vápníku v jakékoliv tekutině aplikované během CRRT, SLEDD a TPE, jako jsou dialyzační roztoky, roztoky pro hemofiltraci nebo substituční roztoky používané v TPE.
- Předepsaný průtok krve a také průtok všech ostatních tekutin předepsaný během léčby; to konkrétně zahrnuje průtok dialyzátu, tzn. tekutinu, která byla vyřazena z mimotělního oběhu a se kterou byl eliminován i vápník. Při CRRT je běžná dávka vápníku v dialyzátu 1,7 - 1,8 mmol/l.

Dávkování přípravku Calrecia musí být kontrolováno pravidelným měřením systémového ionizovaného vápníku. Na základě těchto kontrol je třeba provést úpravy průtoku přípravku Calrecia, aby bylo dosaženo cílového rozsahu systémového ionizovaného vápníku.

Doporučuje se maximální dávka 3 l/den a není určeno k dlouhodobému podávání.

Pediatrická populace

Dávkování přípravku Calrecia u dětí je stejné jako u dospělých. Vzhledem k tomu, že dětem se obecně předepisuje nižší průtok dialyzátu je i nižší absolutní průtok přípravku Calrecia.

Způsob podávání

- Infuzi podávejte pouze pumpou zařízení k extrakorporálnímu čištění krve, které je výrobcem určeno pro infuzi roztoku chloridu vápenatého o koncentraci 100 mmol/l a umožňuje vhodné vyvážení objemů tekutin.
- Infuzi podávejte pouze do mimotělního krevního oběhu nebo, pokud to doporučuje instrukce pro použití zařízení k extrakorporálnímu čištění krve, prostřednictvím samostatného centrálního žilního vstupu. Přípravek Calrecia není určen pro intramuskulární nebo subkutánní podání.
- Musí být dodrženy pokyny výrobce pro použití zařízení pro extrakorporální čištění krve a pokyny pro použití hadiček pro vedení krve.

Návod k použití léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hyperkalcemie (viz bod 4.4)
- Hyperchloremie (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infuze chloridu vápenatého má být použita s opatrností u pacientů léčených digitalisovými glykosidy. U pacientů s rizikem vzniku srdeční arytmie má být během citrátové antikoagulace a infuze vápníku zvažena nepřetržitá kontrola elektrokardiogramu (viz bod 4.5).

Komorbidity ovlivňující metabolismus vápníku a vylučování vápníku, jako je například nefrokalcinóza, hyperkalciurie a předávkování vitamínem D, mají být pečlivě zvažovány při předepisování přípravku Calrecia. Může být zapotřebí upravit dávkování a mají být pečlivě sledovány hladiny vápníku v krvi. Pre-existující hyperkalcemie má být korigována snížením počáteční rychlosti infuze vápníku a důsledným sledováním hladin vápníku v krvi. Před zahájením citrátové antikoagulace má být korigována pre-existující hypokalcemie. Pre-existující hyperchloremie může být korigována vhodnými dialyzačními podmínkami; může být aplikován alternativně upravený infuzní roztok ochuzený o chloridy.

Během použití zařízení na extrakorporální čištění krve musí být dodržována bezpečnostní opatření. Elektrolytová a acidobazická rovnováha musí být pravidelně kontrolována během citrátové antikoagulace v průběhu extrakorporálního čištění krve. Při infuzi do mimotělního oběhu musí být místo infuze přípravku Calrecia pravidelně kontrolováno na známky lokálně se vyvíjejících sraženin a pokud by se objevily, je potřeba zvážit změnu použitého mimotělního oběhu.

Během aplikace přípravku Calrecia se musí pravidelně kontrolovat koncentrace ionizovaného vápníku v séru. V průběhu čištění krve musí být u pacienta zváženo množství vápníku a jeho změny v průběhu terapie.

Pokud je přítomna hypokalcemie nebo má tendenci k rozvoji, může být zapotřebí zahájení suplementace nebo zvýšení dávky dodávaného vápníku. Pokud je přítomna hyperkalcemie nebo má tendenci se vyvíjet (např. způsobená akumulací vápníku v důsledku neúčinné purifikace krve z důvodu zanesené membrány nebo v důsledku předávkování), může být zapotřebí snížit množství dodávaného vápníku.

Akumulace citrátů může způsobit hypokalcemii a neočekávaně vysokou potřebu infuze přípravku Calrecia, a to za účelem stabilizace hodnot systémového ionizovaného vápníku v požadovaném rozsahu. Citrátová antikoagulace má většinou za následek mírné zvýšení systémové koncentrace citrátu a v systému přítomných chelátových komplexů vápníku a citrátu.

V případě poškození metabolismu citrátu může dojít k akumulaci citrátu. Poměr celkového systémového vápníku k systémovému ionizovanému vápníku nad hodnotou 2,25 může být známkou klinicky relevantní akumulace citrátu a má být zvážena strategie ke snížení systémové expozice citrátu nebo má být zváženo úplné zastavení citrátem antikoagulovaného extrakorporálního čištění krve. Kromě monitorování systémového ionizovaného vápníku je třeba zvážit sledování hladin parathormonu a dalších parametrů kostního metabolismu, zejména pokud je trvání léčby prodlouženo (tj. déle než 2 týdny) nebo se opakovaně aplikuje citrátová antikoagulace.

Po ukončení citrátem antikoagulovaného extrakorporálního čištění krve metabolismus citrátu pokračuje a vápník uvolněný z chelátových komplexů vápníku a citrátu může způsobit ionizovanou hyperkalcemii.

Injekce chloridu vápenatého dráždí žíly a nesmí být aplikována do tkání, protože může dojít k těžké nekróze a odlučování tkáně. Velkou pozornost je třeba věnovat prevenci extravazace nebo náhodné infuze do perivaskulárních tkání. V případě perivaskulární infiltrace musí být intravenózní podání v tomto místě okamžitě ukončeno. Musí se zabránit nekontrolované infuzi (tj. použití pumpy určené pro infuzi vápníku), aby se minimalizovala rizika spojená s nepřesností dávkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V případě dalšího podávání vápníku jinými infuzními roztoky nebo léčivými přípravky je třeba zvážit jeho dávkování.

K přípravku Calrecia nesmí být přidána žádná jiná látka nebo roztok. V případě, že se přípravek Calrecia aplikuje nikoliv přes mimotělní oběh, ale prostřednictvím samostatného centrálního žilního katétru, nesmí být lumen daného katétru použit pro paralelní infuzi. Roztok chloridu vápenatého je

nekompatibilní s různými jinými roztoky obsahujícími např. anorganické fosfáty, uhličitany, tetracyklinová antibiotika, ceftriaxon a další.

Pacienti léčení digitalisovými glykosidy mohou po aplikaci roztoků obsahujících vápník vykazovat známky digitalisového předávkování (viz bod 4.4).

Thiazidová diuretika snižují vylučování vápníku močí. Opatrnost je proto nutná, pokud jsou tyto léky podávány spolu s chloridem vápenatým a s jinými přípravky obsahujícími vápník.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání chloridu vápenatého těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku Calrecia se v těhotenství nedoporučuje, lze ho použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu CRRT, SLEDD nebo TPE.

Kojení

Vápník se do lidského mateřského mléka vylučuje, ale při podávání terapeutických dávek chloridu vápenatého se žádné účinky na kojené novorozence/kojence neočekávají. Přípravek Calrecia lze během kojení podávat, pokud klinický stav matky nevyvolává jiné obavy.

Fertilita

Žádné údaje o účinku chloridu vápenatého na plodnost nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky lze očekávat v režimu léčby:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- hypotermie

Poruchy metabolismu a výživy

- hyper nebo hypohydratace
- hyperkalcémie při podání dávky přípravku Calrecia, která je považovaná za vhodnou. V takovém případě má být zvažena akumulace vápníku vzhledem k neefektivnímu čištění krve způsobenému zanesenou membránou (viz bod 4.4)
- hypokalcémie z důvodu nedostatečné dávky přípravku Calrecia. V takovém případě musí být zvažena akumulace citrátu související s citrátovou antikoagulační léčbou pro CRRT, SLEDD a TPE (viz bod 4.4)
- metabolická acidóza nebo alkalóza
- další poruchy elektrolytů (např. hypokalémie, hypofosfatémie)

Cévní poruchy

- hypotenze.

Následující nežádoucí účinky se považují za specifické pro léčbu přípravkem Calrecia:

Poranění, otravy a procedurální komplikace

- aplikace přípravku Calrecia jinými než určenými cestami podání (tj. infuze do mimotělního oběhu nebo centrální žilní infuze). V této souvislosti může dojít k podráždění v místě infuze. Extravazace může způsobit pálení, nekrózu a odlučování tkáně, celulitidu a kalcifikaci měkkých tkání

Poruchy metabolismu a výživy

- hyperkalcémie v důsledku předávkování přípravkem Calrecia (viz bod 4.9)

Přesná frekvence výskytu těchto příhod není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Rychlé nebo nadměrné podávání vápenatých solí může vést k hyperkalcémii (celková plazmatická koncentrace >3 mmol/l, ionizovaný vápník $>1,2$ mmol/l). Příliš rychlá injekce vápenatých solí může také vést ke známám a příznakům hyperkalcémie, stejně jako ke křídové chuti, brnění, návalům horka, nevolnosti, zvracení a periferní vazodilataci s hypotenzí, bradykardií, synkopě a arytmií s možností zástavy srdce.

Známky a příznaky hyperkalcémie

- Poruchy nervového systému, např. letargie, dezorientace, hyporeflexie
- Srdeční poruchy, např. tachykardie a tendence k rozvoji srdeční arytmiie, hypertenze, změny elektrokardiogramu (zkrácení QT intervalu)
- Gastrointestinální poruchy, např. nevolnost, zvracení, zácpa, tendence k rozvoji vředů
- Poruchy ledvin a močových cest, např. zvýšená diuréza, žízeň, akvaréza, renální depoziční vápenatých solí
- Celkové poruchy, např. únava.

Hyperkalcemická krize (celková plazmatická koncentrace vápníku > 4 mmol/l) způsobuje zvracení, koliku, střevní atonii, střevní obstrukci, celkovou slabost, poruchy vědomí, počáteční zvýšené močení následované sníženou tvorbou moči nebo úplnou neschopností močení.

Léčba

Okamžité zastavení podávání nebo snížení dávky přípravku Calrecia.

Zvláště v případech nadměrně zvýšené hladiny vápníku je nutná akutní redukce hladiny vápníku, proto v případě stále dostatečné renální funkce musí být za přísné kontroly rovnováhy tekutin a koncentrace elektrolytů v plazmě zvážena forsírovaná diuréza při současné infuzi normálního fyziologického roztoku (0,9 % NaCl). U pacientů s poruchou renální funkce může být indikována dialýza proti dialyzačnímu roztoku bez vápníku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Roztoky elektrolytů - chlorid vápenatý

ATC kód: B05XA07

Roztok pro substituci vápníku v CRRT, SLEDD a TPE s využitím regionální citrátové antikoagulace.

Základní principy extrakorporální purifikace krve a regionální citrátové antikoagulace např. CRRT, SLEDD a TPE

Extrakorporální terapie čištění krve se používá pro různé indikace, například CRRT, SLEDD a TPE. Tyto terapie mají společné to, že krev je odebírána z pacientova krevního oběhu a je vedena mimotělním oběhem. Zde je krev čištěna od toxinů, jejichž typ se liší dle typu extrakorporálního čištění krve. Po vyčištění se krev znovu transfunduje do krevního oběhu pacienta. Metody extrakorporálního čištění krve obvykle vyžadují antikoagulaci, aby se zabránilo srážení krve v mimotělním oběhu. V závislosti na stavu pacienta a požadované metodě extrakorporálního čištění krve může předepisující lékař aplikovat regionální citrátovou antikoagulaci. V tomto případě je citrát infundován do krve odebrané od pacienta, kde vytváří rozpustné chelátové komplexy s ionizovaným vápníkem a tím snižuje koncentraci ionizovaného vápníku v krvi protékající mimotělním oběhem.

V závislosti na individuální citrátem antikoagulované metodě extrakorporálního čištění krve je vápník extrahován z pacientovy krve v různém množství, což nutně vyžaduje substituci vápníku.

Dále část infundovaného citrátu aplikovaného regionální citrátovou antikoagulací nevyhnutelně vstupuje do systémové cirkulace pacienta spolu s re-tranfundovanou krví. To vyvolává zvýšení systémové koncentrace citrátu, která se obecně stabilizuje na nové úrovni v závislosti na aktuální rychlosti infuze citrátu a metabolismu citrátu v játrech a jiných tkáních. V mimotělním oběhu citrát váže ionizovaný vápník a snižuje koncentraci systémového ionizovaného vápníku, což může být potlačeno substitucí vápníku.

Chelátové komplexy vápníku a citrátu přítomné v krvi pacienta disociují, když je metabolizováno více citrátu než je do oběhu infundováno. V souvislosti s tím zůstává volný ionizovaný vápník v pacientově krvi a poté je v těle pacienta redistribuován, je nezbytný jak pro remodelování kostí, tak jako elektrolyt s klíčovými buněčnými funkcemi v celém těle (např. ve svalových buňkách a neuronech).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Calrecia musí být podáván pumpou zařízením k extrakorporálnímu čištění krve, které je určeno pro infuzi roztoku vápníku.

Distribuce/ Biotransformace/ Eliminace

Protože terapeutický účinek přípravku Calrecia na substituci vápníku v CRRT, SLEDD a TPE, které používají regionální citrátovou antikoagulaci, je omezen na stabilizaci vápníku v krvi pacienta na fyziologické úrovni, farmakokinetické vlastnosti vápníku podávaného infuzí přípravku Calrecia jsou považovány za identické s farmakokinetickými vlastnostmi vápníku, který se nachází endogenně v systémové cirkulaci, a je výsledkem fyziologické regulace vápníku v krvi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné předklinické údaje, které by měly význam pro předepisujícího lékaře.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Látky, o nichž je známo, že jsou nekompatibilní s vápníkem, viz bod 4.5.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po otevření: Obsah se musí spotřebovat ihned po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vak s 1500 ml infuzního roztoku připraveného k použití.

Léčivý přípravek je dodáván v páru, jako dva totožné vaky s infuzním roztokem, které lze od sebe oddělit v místě švu. Vak s infuzním roztokem je vyroben z fólie na bázi polyolefinu. Každý vak je opatřen spojovací hadičkou vyrobenou z polyolefinu a konektorem vyrobeným z polykarbonátu a je krytý vícevrstvou ochrannou fólií.

Velikosti balení

8 vaků o objemu 1500 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace

Roztok je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoliv nepoužitý roztok a přípravek v poškozeném obalu by měl být zlikvidován.

Zacházení

Před použitím vaku s roztokem je potřeba vzít v úvahu následující body:

1. Oddělte od sebe dva vaky odtržením v místě švu.
2. Přebal odstraňte pouze těsně před použitím roztoku. Zkontrolujte vak s roztokem (štítek, datum expirace, čírost roztoku, neponičený vak a přebal).
Plastové obaly mohou být příležitostně poškozeny během přepravy od výrobce na dialyzační kliniku nebo do nemocnice nebo přímo na klinice nebo přímo v nemocnici. To může vést ke kontaminaci a růstu bakterií nebo plísní v roztoku. Proto je nezbytná pečlivá kontrola vaku a roztoku před jeho použitím. Zvláštní pozornost je třeba věnovat i nejmenšímu poškození uzávěru vaku, svařovacích švů a rohů vaku. Roztok může být použit pouze v případě, že je bezbarvý a čirý a pokud je vak a konektor nepoškozený a neporušený.
3. Pověste vak na určený infuzní stojan s pomocí jeho otvoru na zavěšení.
4. Pro připojení odstraňte ochranný kryt konektoru. Konektor se připojuje pouze k jeho protějšku, aby se zabránilo nesprávnému připojení. Nedotýkejte se nechráněné části, zejména se nedotýkejte vrchní části konektoru. Vnitřní část konektoru je sterilní a není určena k dalšímu ošetření chemickými dezinfekčními prostředky. Připojte konektor k vhodnému

protějšku a tlačte je proti sobě a otáčejte ve směru otáčení hodinových ručiček proti odporu až do bodu zastavení. Po připojení a fixaci můžete slyšet zvuk kliknutí.

5. Pokračujte v dalších krocích, jak je uvedeno v popisu léčby.

Roztok není určen k přidávání jakýchkoli léků a není určen k použití jako periferní intravenózní infuze. Viz také bod 4.2.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

76/241/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 3. 2019