

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Calcium Gluconate hameln 10 % injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje calcii gluconas monohydricus pro iniectione 95 mg, což odpovídá 0,21 mmol vápníku.

10 ml obsahuje calcii gluconas monohydricus pro iniectione 950 mg, což odpovídá 2,12 mmol vápníku.

Pomocné látky: Přípravek rovněž obsahuje pomocnou látku kalcium-sacharát, což odpovídá 0,01 mmol vápníku na ml (0,11 mmol vápníku na 10 ml).

Celkový obsah vápníku: 0,22 mmol na ml (2,23 mmol na 10 ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH 6,0-7,0

Osmolalita 270-310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní symptomatické hypokalcemie u dospělých, dětí a dospívajících.

Léčba akutní těžké hyperkalemie se změnami nebo beze změn na EKG u dospělých, dětí a dospívajících. Účelem léčby hyperkalemie je snížit excitabilitu srdečních buněk (kardioprotektivní účinek) a tím pádem předejít arytmiím, a NE snížit sérové hladiny draslíku.

Kardiopulmonální resuscitace v důsledku těžké hyperkalemie u dospělých, dětí a dospívajících. Léčba vápníkem má být zahájena POUZE v případech potvrzené těžké hyperkalemie a NE pro rutinní podávání při srdeční zástavě u dospělých, dětí a dospívajících.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba akutní symptomatické hypokalcemie

Rozmezí normální koncentrace vápníku v plazmě u dospělých je 2,25-2,75 mmol nebo 4,5-5,5 mEq na litr. Účelem léčby je obnovení nebo udržování této hladiny.

Hladiny vápníku v séru mají být v průběhu léčby pečlivě sledovány.

Dospělí

Pomalá intravenózní injekce nebo infuze u pacientů s normální funkcí ledvin:

Obvykle se podává 10 ml - 20 ml **neředěného** přípravku Calcium Gluconate hameln, (což odpovídá 2,2-4,4 mmol vápníku) jako pomalá intravenózní injekce ne kratší než 10 minut se sledováním hladiny vápníku v séru a kontrolou EKG.

nebo

10 ml - 20 ml přípravku Calcium Gluconate hameln, (což odpovídá 2,2 - 4,4 mmol vápníku) **po naředění** v 50-100 ml roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) nebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), jako pomalá intravenózní infuze ne kratší než 10 minut se sledováním hladiny vápníku v séru a kontrolou EKG.

V závislosti na klinickém stavu pacienta je možno v případě potřeby dávku opakovat. Následné dávky mají být upraveny podle aktuální hladiny vápníku v séru.

Vzhledem k riziku expozice hliníku se nedoporučuje podávat v průběhu **24 hodin** více než 50 ml přípravku Calcium Gluconate hameln (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Během podávání přípravku je třeba pečlivě monitorovat hladinu vápníku v plazmě a EKG, dokud se nedosáhne normální hladiny vápníku.

Vzhledem k riziku expozice hliníku se nedoporučuje podávat **novorozencům a dětem ve věku od 1 měsíce do 17 let věku** více než **1 ml/kg tělesné hmotnosti** přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,22 mmol vápníku) v průběhu **24 hodin** (viz bod 4.4).

Dávka má být individuálně upravena v doporučeném rozmezí v závislosti na hladinách vápníku v séru, závažnosti příznaků hypokalcemie a maximálních limitech expozice hliníkem. Přípravek lze podat buď pomalou intravenózní injekcí, nebo pomalou intravenózní infuzí.

Následující dávkovací rozmezí má být použito jako vodítko:

Pro urgentní korekci akutní symptomatické hypokalcemie je podána pomalá intravenózní injekce.

Novorozenci

- Jednorázová dávka **1 ml/kg tělesné hmotnosti** přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,22 mmol vápníku) může být podána **neředěná pomalou intravenózní injekcí** po dobu 5 až 10 minut.
- Nižší dávky přípravku Calcium Gluconate hameln **0,5 ml/kg tělesné hmotnosti** (což odpovídá 0,11 mmol vápníku) jsou také účinné při zmírňování příznaků hypokalcemie.

Dávka může být naředěna v poměru 1:1 nebo 1:5 5% roztokem glukózy a rychlost podání nemá překročit 0,22 mmol vápníku/min.

Děti (>1 měsíc <17 let)

- Jednorázová dávka **0,3 až 0,6 ml/kg tělesné hmotnosti** (což odpovídá 0,07 až 0,13 mmol vápníku) podaná **neředěná pomalou intravenózní injekcí** po dobu 5 až 10 minut. Dávkovací režim se může následně individuálně upravit v závislosti na aktuálních hladinách vápníku v séru a závažnosti příznaků hypokalcemie, přičemž **maximální denní dávka je 1 ml/kg tělesné hmotnosti** (což odpovídá 0,22 mmol vápníku).

Dávka může být naředěna v poměru 1:5 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného a rychlost podávání nemá překročit 0,22 mmol vápníku/min.

Pro urgentní korekci akutní symptomatické hypokalcemie je podána pomalá kontinuální infuze (rychlost infuze má být upravena podle hladin vápníku v séru a závažnosti příznaků hypokalcemie.)

Novorozenci

- Zpočátku **0,2-0,3 ml/kg tělesné hmotnosti/hodinu** přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,04-0,07 mmol vápníku) naředěného v poměru 1:10 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.
- Ukázalo se, že nižší počáteční rychlost infuze **0,1 ml/kg tělesné hmotnosti/hodinu** přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,02 mmol vápníku) je také účinná pro úpravu hladiny vápníku v séru.

Následně se má rychlost infuze upravit podle hladin vápníku v séru a závažnosti příznaků hypokalcemie.

Děti (>1 měsíc <17 let)

- Zpočátku **0,08 ml/kg tělesné hmotnosti/hodinu** přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,02 mmol vápníku) naředěného v poměru 1:10 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Následně se má rychlost infuze upravit podle hladin vápníku v séru a závažnosti příznaků hypokalcemie.

Léčba akutní těžké hyperkalemie se změnami nebo beze změn na EKG

Účelem léčby vápníkem u těžké hyperkalemie je zabránit vzniku závažných srdečních arytmií, zatímco se zavádějí jiná opatření ke snížení hladin draslíku.

Dospělí

Plazmatická koncentrace draslíku nad 6,5 mmol/l s abnormalitami EKG nebo bez nich:

10 ml přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 2,2 mmol vápníku) se podává **neředěných** jako *pomalá intravenózní injekce* po dobu 5 až 10 minut. Dávku lze v případě potřeby opakovat v 5 nebo 10minutových intervalech, dokud není dosaženo zlepšení EKG.

Zvláštní opatrnosti je třeba, pokud pacient užívá srdeční glykosidy, přípravek Calcium Gluconate hameln má být v tomto případě podáván pomalu (ve 100 ml 5% roztoku glukózy po dobu 20 minut). Rychlé podání vápníku může vyvolat myokardiální toxicitu digoxinu, proto je třeba po konzultaci s odborníky zvážit i jiné metody, např. hemodialýzu.

Vzhledem k riziku expozice hliníku se nedoporučuje podávat více než 50 ml přípravku Calcium Gluconate hameln v průběhu **24 hodin** (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Vzhledem k riziku expozice hliníku se nedoporučuje podávat **novorozencům a dětem ve věku od 1 měsíce do 17 let** více než **1 ml/kg tělesné hmotnosti** přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,22 mmol vápníku) v průběhu **24 hodin** (viz bod 4.4).

Pokud dítě užívá srdeční glykosidy nebo je podezření na toxicitu digoxinu, musí být přípravek Calcium Gluconate hameln podáván pomaleji, po dobu 30 minut. Vápník může vyvolat myokardiální toxicitu digoxinu i při normálních hladinách digoxinu.

Novorozenci

0,5 ml/kg tělesné hmotnosti přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,11 mmol vápníku) se podává **neředěných** jako *pomalá intravenózní injekce* po dobu 5 až 10 minut. Dávka má být podána centrální žilní cestou, kdykoli je to možné. Pokud není k dispozici centrální přístup, má být dávka naředěna 0,9% roztokem chloridu sodného na pětinasobek objemu (např. 0,5 ml/kg/dávku naředit na 2,5 ml/kg/dávku).

Dávku lze opakovat, pokud změny na EKG přetrvávají po 5 až 10 minutách po podání první dávky s **maximální celkovou denní dávkou 1 ml/kg tělesné hmotnosti** (což odpovídá 0,22 mmol vápníku).

Děti (>1 měsíc <17 let)

0,5 ml/kg tělesné hmotnosti přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,11 mmol vápníku) se podává **naředěných** na 50 ml 0,9% roztokem chloridu sodného po dobu 10 minut.

Dávku lze opakovat, pokud změny na EKG přetrvávají po 5 až 10 minutách po podání první dávky s **maximální celkovou denní dávkou 1 ml/kg tělesné hmotnosti** (což odpovídá 0,22 mmol vápníku).

U dětí s tělesnou hmotností ≥ 20 kg lze podat maximální doporučenou dávku 20 ml přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 4,4 mmol vápníku).

Kardiopulmonální resuscitace/srdeční zástava v důsledku hyperkalemie

Dospělí

30 ml přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 6,36 mmol vápníku) se podává **neředěných** jako *rychlá intravenózní injekce*.

Pediatrická populace

Vzhledem k riziku expozice hliníku se nedoporučuje podávat **novorozencům a dětem ve věku od 1 měsíce do 17 let věku** více než **1 ml/kg tělesné hmotnosti** přípravku Calcium Gluconate hameln (což odpovídá 0,22 mmol vápníku) v průběhu **24 hodin** (viz bod 4.4).

0,6 ml/kg tělesné hmotnosti přípravku Calcium Gluconate hameln (odpovídá 0,13 mmol vápníku) se podává **neředěných** jako *pomalá intravenózní injekce/injekce metodou push po dobu 10-20 sekund* přes centrální linku, pokud je to možné. Dávku lze v případě potřeby opakovat a upravit podle aktuálních hladin vápníku.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Ačkoli nejsou žádné známky toho, že tolerance přípravku Calcium Gluconate hameln je přímo ovlivněna pokročilým věkem, okolnosti, které mohou někdy být s věkem spojeny, jako je porucha funkce ledvin a nedostatečná výživa, mohou nepřímo toleranci ovlivnit a mohou vyžadovat redukci dávek. Funkce ledvin s věkem klesá a před podáním tohoto přípravku starším pacientům je potřebné

vzít v úvahu, že Calcium Gluconate hameln je kontraindikován (viz bod 4.3) při opakované nebo prodloužené léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Renální insuficience

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají zvýšené riziko hyperkalcemie. Pro urgentní korekci hypokalcemie (krátkodobé užívání) má být dávka přípravku Calcium Gluconate hameln titrována do dosažení odpovědi, protože požadovaný účinek může být dosažen s menšími dávkami vápníku, a mají být pečlivě sledovány hladiny vápníku v séru (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou renální insuficiencí a selháním ledvin mají být k dispozici vhodné metody čištění krve (tj. hemodialýza nebo peritoneální dialýza).

Calcium Gluconate hameln je kontraindikován při opakované nebo prodloužené léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin z důvodu rizika akumulace hliníku a jeho toxicity (viz body 4.3 a 4.4).

Jaterní insuficience

Funkce jater neovlivňuje dostupnost ionizovaného vápníku po intravenózním podání kalciumglukonátu. Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater proto není nutná.

Způsob podání

Pomalá intravenózní injekce a/nebo infuze.

Rychlost intravenózního podání nemá překročit 0,45 mmol vápníku za minutu u dospělých a 0,22 mmol vápníku za minutu ve formě bolusu u dětí. Při kontinuální infuzi se má rychlost upravit na základě hladin vápníku v séru a závažnosti příznaků hypokalcemie.

Při léčbě akutní těžké hyperkalemie je třeba dávku a rychlost podávání titrovat a upravovat podle EKG záznamů.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodech 4.2 a 6.6.

Během podávání přípravku má pacient ležet a má být pečlivě sledován. Sledována má být plazmatická hladina vápníku a EKG.

Má být zajištěn bezpečný žilní přístup, protože extravaskulární podání může vést k vážným poraněním kůže včetně nekrózy tkáně.

V případě mírných příznaků hypokalcemie má být dána přednost perorálnímu podání vápníku.

Tam kde je to indikováno, např. v případě nedostatku kalciferolu, má po intravenózní léčbě akutní symptomatické hypokalcemie následovat perorální podávání vápníku.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s hyperkalcemií (tj. hyperparatyreózou, hypervitaminózou D, neoplastické onemocnění s dekalifikací kosti, renální insuficiencí, osteoporózou z imobility, sarkoidózou, „milk-alkali“ syndromem).
- Pacienti s hyperkalciurií.
- Intoxikace srdečními glykosidy.
- Léčba srdečními glykosidy. Jedinou výjimkou může být nezbytné intravenózní podání vápníku při léčbě příznaků těžké hypokalcemie nebo při léčbě akutní těžké hyperkalemie, které

představují bezprostřední, fatální riziko pro pacienta, u něhož není možné podání perorální a jiná bezpečnější terapeutická alternativa není dostupná (viz také body 4.4 a 4.5).

- Souběžné podávání ceftriaxonu u:
 - předčasně narozených novorozenců do normálního věku 41 týdnů (gravidita + týden života) a
 - v termínu narozených novorozenců (≤ 28 dní věku) z důvodu precipitace vápenaté soli ceftriaxonu (viz body 4.4, 4.8 a 6.2).
- Opakovaná nebo dlouhodobá léčba u dětí (mladších 18 let) a pacientů s poruchou funkce ledvin z důvodu rizika expozice hliníku (viz body 4.2, 4.4 a 5.1). Calcium Gluconate hameln je určen **pouze pro urgentní korekci** akutní symptomatické hypokalcemie.
- Příprava celkové parenterální výživy (TPN) z důvodu rizika expozice hliníku (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Pokud je vápník podáván parenterálně, zejména u dětí s chronickým selháním ledvin nebo tvorbou kamenů v močových cestách, mají být sledovány plazmatické hladiny vápníku a jeho vylučování močí. Pokud hladina vápníku v plazmě přesáhne 2,75 mmol na litr nebo pokud 24hodinová exkrece vápníku přesáhne 5 mg/kg, má být léčba okamžitě ukončena, protože na těchto hladinách se mohou objevit srdeční arytmie. Viz také bod 4.3.

Soli vápníku by měly být užity jen s velkou opatrností a po pečlivém stanovení indikace u pacientů s nefrokalcinózou, onemocněním srdce, sarkoidózou (Boeckova choroba), u pacientů léčených epinefrinem (viz bod 4.5) nebo u starších pacientů.

Ve výjimečných případech, kdy je kalcium-glukonát intravenózně podáván pacientům léčených srdečními glykosidy, je bezpodmínečně nutný adekvátní kardiální monitoring a musí být dostupná urgentní léčba kardiálních komplikací, jako jsou závažné arytmie (viz také body 4.2, 4.3 a 4.5).

Kalcium-glukonát je fyzikálně inkompatibilní s mnoha jinými sloučeninami (viz bod 6.2). Je třeba dbát na to, aby nedošlo k mísení kalcium-glukonátu a nekompatibilních léčiv při podání nebo v oběhu po samostatném podání. Po mikrokrytalizaci nerozpustných vápenatých solí v těle se po samostatném podání fyzikálně nekompatibilních roztoků nebo roztoků pro parenterální výživu obsahujících vápník a fosfát vyskytly závažné komplikace, včetně úmrtí.

Kalcium-glukonát NESMÍ být NIKDY podáván současně nebo stejnou infuzní linkou jako hydrogenuhličitan sodný z důvodu rizika vzniku sraženin.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin může být spojena s hyperkalcemií a sekundární hyperparatyreózou. Tudiž pacientům s poruchou funkce ledvin může být vápník podán parenterálně pouze po pečlivém stanovení indikace a má být sledována vyváženost poměru vápníku a fosforu. U pacientů s těžkou renální insuficiencí a selháním ledvin mají být k dispozici vhodné metody čištění krve (tj. hemodialýza nebo peritoneální dialýza) z důvodu vyššího rizika hyperkalcemie.

Pacienti užívající ceftriaxon

U předčasně a v termínu narozených novorozenců mladších než 1 měsíc byly hlášeny fatální reakce s vápenato-ceftriaxonovými sraženinami v plicích a ledvinách. Nejméně v jednom z těchto případů byly ceftriaxon a vápník podány v různých časech a různými intravenózními linkami. V dostupných vědeckých údajích nejsou žádné zprávy o potvrzených intravaskulárních precipitacích u jiných pacientů léčených ceftriaxonem a roztoky obsahujícími vápník nebo jinými přípravky obsahujícími vápník než novorozenců. Studie *in vitro* prokázaly, že novorozenci mají ve srovnání s jinými věkovými skupinami zvýšené riziko precipitace vápenaté soli ceftriaxonu.

U pacientů jakéhokoli věku nesmí být ceftriaxon mísen ani podáván souběžně s žádnými intravenózními roztoky obsahujícími vápník, a to ani tehdy, pokud jde o podání různými infuzními linkami nebo různými místy aplikace infuze.

U pacientů starších 28 dní věku však ceftriaxon a roztoky obsahující vápník mohou být podány sekvenčně (jeden po druhém), jestliže jsou použity infuzní linky umístěné v odlišných místech aplikace nebo byly infuzní linky vyměněny nebo byly mezi infuzemi pečlivě vypláchnuty fyziologickým solným roztokem, aby nedošlo ke vzniku sraženin (viz body 4.3, 4.8 a 6.2). Sekvenční infuzi ceftriaxonu a přípravků obsahujících vápník je třeba se vyhnout u hypovolemických pacientů.

Oxid hlinitý

Oxid hlinitý může být vyluhován ze skleněné ampule kalcium-glukonátem. Zvýšené hladiny hliníku mohou vést k rizikům spojeným s toxicitou hliníku, jako jsou nežádoucí účinky na mineralizaci kostí a neurologický vývoj (mozek a nervový systém), zejména u zranitelných pacientů, jako jsou pacienti s poruchou funkce ledvin a děti (mladší 18 let).

Zvláštní opatření pro použití

Opakovaná nebo dlouhodobá léčba přípravkem Calcium Gluconate hameln u dětí (mladších 18 let) a osob s poruchou funkce ledvin nebo příprava celkové parenterální výživy (TPN) jsou kontraindikovány z důvodu rizika expozice hliníku (viz bod 4.3). Přípravek Calcium Gluconate hameln je určen **pouze pro urgentní korekci** akutní symptomatické hypokalcemie.

Dospělým se nedoporučuje podávat více než 50 ml injekčního roztoku Calcium Gluconate hameln v průběhu **24 hodin**.

Novorozencům a dětem ve věku od 1 měsíce do 17 let se nedoporučuje podávat více než **1 ml/kg tělesné hmotnosti** přípravku Calcium Gluconate hameln v průběhu **24 hodin**.

S ohledem na obsah hliníku v jedné ampuli (měřeno na konci doby použitelnosti) a s přihlédnutím k současným vědeckým poznatkům nelze vyloučit, že celková expozice hliníku pocházejícího jak z podávání více než doporučeného počtu dávek, tak z prostředí, pitné vody a jídla, by mohla vést k potenciální toxicitě u pacientů (viz body 4.2 a 5.1).

Kardiovaskulární a ostatní systémové nežádoucí účinky se pravděpodobně objeví jako příznaky akutní hyperkalcemie, která vzniká při intravenózním předávkování nebo je-li intravenózní injekce podána příliš rychle. Jejich výskyt a frekvence jsou přímo úměrné počtu a velikosti dávek.

Roztoky obsahující vápník mají být podávány pomalu, aby se minimalizovala periferní vazodilatace a kardiální deprese.

Intravenózní injekce mají být provázeny sledováním tepové frekvence nebo kontrolou EKG, protože jsou-li aplikovány příliš rychle, může se objevit bradykardie s vazodilatací nebo arytmie.

Jsou-li parenterálně podávány vysoké dávky vápníku, mají být sledovány plazmatické hladiny vápníku a jeho vylučování močí.

Vápenaté soli působí dráždivě na tkáň.

Zarudnutí kůže, pocit pálení a bolest v průběhu intravenózní injekce může být známkou nechtěného perivaskulárního podání, které může vést k vzniku nekrózy tkáně.

Místo vpichu musí být pečlivě sledováno pro ujištění, že nedošlo k extravazaci.

Pacienti, kteří dostávají soli vápníku, mají být pečlivě monitorováni, aby bylo zajištěno udržení správné hladiny vápníku bez ukládání do tkání.

Je třeba se vyvarovat vysokému příjmu vitamínu D.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Srdeční glykosidy

Účinky digoxinu a ostatních srdečních glykosidů mohou být vápníkem zesilovány, což může vést k závažné toxicitě. Proto je intravenózní podávání kalciových preparátů pacientům, kteří jsou léčeni srdečními glykosidy kontraindikováno. Jedinou výjimkou může být nezbytné intravenózní podání vápníku při léčbě příznaků těžké hypokalcemie nebo při léčbě akutní těžké hyperkalemie, které představují fatální riziko pro pacienta, u něhož není možné podání perorální a jiná bezpečnější terapeutická alternativa není dostupná (viz také body 4.3 a 4.4).

Epinefrin

Současné podávání vápníku a epinefrinu tlumí β -adrenergní účinky epinefrinu u pacientů po operaci srdce (viz bod 4.4).

Hořčík

Účinky vápníku a hořčíku se navzájem antagonizují.

Antagonisté vápníku

Vápník může oslabit účinek antagonistů vápníku (blokátorů kalciového kanálu).

Thiazidová diuretika

Kombinace s thiazidovými diuretiky může vyvolat hyperkalcemii, jelikož tyto léčivé přípravky snižují vylučování vápníku ledvinami.

Fyzikální inkompatibility včetně interakce s ceftriaxonem a hydrogenuhličitanem sodným

Viz bod 4.4 a bod 6.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vápník prostupuje placentární bariérou a jeho koncentrace ve fetální krvi je vyšší než v krvi mateřské.

Nevyžaduje-li klinický stav ženy léčbu přípravkem Calcium Gluconate hameln, přípravek Calcium Gluconate hameln nemá být během těhotenství podáván. Podávaná dávka má být pečlivě vypočítaná a je třeba pravidelné vyhodnocování hladiny vápníku v séru, aby nedošlo ke vzniku hyperkalcemie, která může poškodit plod.

Kojení

Vápník je vylučován do mateřského mléka. Na to je nutné myslet při podávání vápníku ženám, které kojí. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Calcium Gluconate hameln.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Není známo (z dostupných údajů nelze určit)		
Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Srdeční poruchy	není známo	Bradykardie, srdeční arytmie, srdeční zástava, synkopa.
Cévní poruchy	není známo	Hypotenze, vazodilatace, oběhový kolaps (může být fatální), návaly horka, hluboká žilní trombóza.
Gastrointestinální poruchy	není známo	Nauzea, zvracení.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	vzácné	Těžké a v některých případech fatální nežádoucí účinky u nedonošených a donošených novorozenců (ve věku do 28 dní)*, kteří byli léčeni intravenózně ceftriaxonem a vápníkem.
	není známo	Kalcinóza kůže s její možnou následnou ablací a nekrózou, způsobenou extravazací, kardiovaskulární a ostatní systémové nežádoucí účinky**.
	není známo	Pocity horka, pocení.
Poranění, otravy a procedurální komplikace	není známo	Toxicita hliníku: mikrocytární anémie, osteopenie, zlomeniny, křivice, zhoršená mineralizace kostí (snížená mineralizace kostní hmoty), neurotoxicita (ovlivňující vývoj mozku a nervového systému) a hepatotoxicita***.

Popis vybraných nežádoucích účinků

* Precipitace vápenaté soli ceftriaxonu

Precipitace vápenaté soli ceftriaxonu byly pozorovány v plicích a ledvinách post-mortem. Vysoké riziko precipitace u novorozenců je důsledkem jejich nízkého objemu krve a delšího poločasu ceftriaxonu ve srovnání s dospělými (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

** Nežádoucí účinky se objevují pouze při použití nesprávné techniky při podání

Kardiovaskulární a ostatní systémové nežádoucí účinky se pravděpodobně objeví jako příznaky akutní hyperkalcemie, která vzniká při intravenózním předávkování nebo je-li intravenózní injekce podána příliš rychle. Jejich výskyt a frekvence je přímo úměrná rychlosti podání a podané dávce (viz bod 4.4).

*** Možné nežádoucí účinky vyskytující se v důsledku expozice hliníku v případech opakované nebo dlouhodobé léčby pediatrické populace, starších pacientů a pacientů s poruchou funkce ledvin (viz literární údaje).

V pediatrické populaci se toxicita hliníku často projevuje formou osteopenie, fraktur a křivice a obvykle se vyskytuje po měsících až letech léčby, ale může se objevit po kratších časových obdobích u kojenců. Novorozenci jsou vystaveni zvýšenému riziku toxicity hliníku kvůli anatomickým, fyziologickým a nutričním faktorům, které nejsou přítomny v jiných populacích. V případě pokročilé poruchy funkce ledvin má hliník potenciál hromadit se (viz bod 4.4).

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. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky hyperkalcemie mohou zahrnovat: anorexii, nauzeu, zvracení, zácpu, bolesti břicha, polyurii, polydipsii, dehydrataci, svalovou slabost, bolest v kostech, renální kalcifikaci, ospalost, zmatenost, hypertenzi a v závažných případech srdeční arytmie vedoucí až k zástavě srdce a kómatu.

Je-li intravenózní podání příliš rychlé, mohou se také objevit příznaky hyperkalcemie jako jsou křídová chuť v ústech, návaly horka a hypotenze.

Akutní léčba, antidota

Ukončete další podávání vápníku.

Léčba má být zaměřena na snížení zvýšené koncentrace vápníku v plazmě.

V počáteční fázi zahrnuje rehydrataci a v těžkých případech hyperkalcemie může být nezbytné podat intravenózní infuzi fyziologický roztok, aby se zvětšil objem extracelulární tekutiny. Ke snížení zvýšené koncentrace vápníku v séru je možné podat kalcitonin. Vylučování vápníku lze zvýšit podáním furosemidu, ale je třeba se vyhnout podání thiazidových diuretik, jelikož ta mohou zvýšit renální absorpci vápníku.

Pokud ostatní opatření nejsou účinná, a u pacienta přetrvávají akutní příznaky, je možné zvážit použití hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy. Během léčby předávkování je nutné pečlivě sledovat elektrolyty v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: elektrolyty, roztoky ovlivňující rovnováhu elektrolytů.
ATC kód: B05BB01.

Mechanismus účinku

Vápník patří mezi základní elektrolyty v séru. Je nezbytný pro funkční integritu nervů a svalů a zásadní pro kontrakci svalů, fungování srdce a srážení krve.

Homeostáza vápníku je převážně regulována třemi endokrinními faktory: *parathormon* je vylučován v reakci na pokles plazmatické koncentrace vápníku a působí urychlením přenosu vápníku z kostí a zvýšením absorpce ve střevě a renální reabsorpce; *kalcitonin* snižuje plazmatický vápník snížením kostní resorpce a zvýšením renálního vylučování iontů; *vitamin D* stimuluje absorpci vápníku ve střevě a snižuje jeho renální exkreci.

Vápník je nejhojněji zastoupeným minerálem v lidském organismu (přibližně 1,5 % celkové tělesné hmotnosti). Více než 99 % vápníku je uloženo v kostech a zubech, přibližně 1 % vápníku je rozpuštěno v intracelulární a extracelulární tekutině.

Farmakodynamické účinky

Fyziologická hladina plazmatické koncentrace vápníku je udržována v rozmezí 2,25-2,75 mmol/l. Vzhledem k tomu, že přibližně 40-50 % vápníku v plazmě je vázáno na albumin, je celkové množství vápníku v plazmě vázáno na plazmatickou koncentraci bílkovin. Koncentrace ionizovaného vápníku je 1,23 - 1,43 mmol/l, regulovaná kalcitoninem a parathormonem.

Hypokalcemie (celkový vápník nižší než 2,25 mmol/l, resp. ionizovaný vápník nižší než 1,23 mmol/l) může být způsobena selháním ledvin, nedostatkem vitaminu D, nedostatkem hořčíku, masivní transfuzí krve, osteoblastickými zhoubnými nádory, hypoparatyreózou nebo intoxikací fosfáty, oxaláty, fluoridy, stronciem nebo radiem.

Hypokalcemii mohou doprovázet následující příznaky: zvýšená nervosvalová dráždivost až tetanie, parestzie, karpopedální spazmy, spazmy hladkých svalů, např. ve formě střevní koliky, svalová slabost, zmatenost, záchvaty křečí centrálního původu a srdeční příznaky, jako je prodloužený QT interval, arytmie, a dokonce akutní infarkt myokardu.

Terapeutickým efektem parenterální náhrady vápníku je normalizace patologicky nízkých hladin vápníku, a tudíž ústup těchto příznaků hypokalcemie.

Pediatrická populace

Studie Bishopa a jeho spolupracovníků z roku 1997 hodnotila neurotoxicitu hliníku u předčasně narozených dětí, které dostávaly intravenózní nutriční roztoky. Kojencům byly podány buď standardní roztoky pro parenterální výživu obsahující hliník v dávce 45 µg/kg/den nebo roztoky s ochuzeným obsahem hliníku v dávce 4,0-5,0 µg/kg/den.

Ke srovnání mentálního vývoje mezi studovanými skupinami byl použit index mentálního vývoje dle Bayleyové (MVI). Skóre MVI u všech skupin kojenců, kteří dostávali roztoky pro parenterální výživu po dobu 10 dnů nebo méně, bylo podobné. U kojenců, kteří dostávali tyto roztoky déle než 10 dnů, byl však ve srovnání s těmi, kteří dostávali roztoky ochuzené o hliník, pozorován statisticky významný pokles MVI o 10 bodů ($P = 0,02$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání roztoku kalcium-glukonátu je jeho biologická dostupnost 100 %.

Distribuce

Po injekčním podání vápník vykazuje stejné distribuční reakce jako vápník endogenní. Asi 45-50 % celkového plazmatického vápníku je ve fyziologicky aktivní ionizované formě, asi 40-50 % je vázáno na proteiny, hlavně albumin a 8-10 % tvoří komplex s anionty.

Biotransformace

Injekčně podaný vápník se stává součástí intravaskulární zásoby vápníku a v organismu je s ním nakládáno stejným způsobem jako s endogenním vápníkem.

Eliminace

Vápník je vylučován močí, ačkoli u 98-99 % vápníku dochází k renální tubulární reabsorpci. Vápník se vylučuje také stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné další informace než ty, které jsou uvedené v Souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kalcium-sacharát

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Vápenaté soli mohou vytvářet komplexy s mnoha léky, a to může vést k precipitaci (viz bod 4.4). Vápenaté soli jsou inkompatibilní s oxidačními činidly, citráty, rozpustnými karbonáty, bikarbonáty, oxaláty, fosfáty, tartráty a sulfáty. Fyzikální inkompatibilita byla rovněž popsána u amfotericinu, sodné soli cefalotinu, sodné soli cefazolinu, cefamandol-nafátu, ceftriaxonu, sodné soli novobiocinu, dobutamin hydrochloridu, prochlorperazinu a tetracyklinů.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené ampulky: 3 roky

Po prvním otevření ampulky: Přípravek musí být použit okamžitě po otevření.

Připravené infuzní roztoky:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) a roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření nebo po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml ampulky z bezbarvého skla třídy I s bodem zlomu (OPC).

Balení obsahuje 5 nebo 10 ampulek v kartonové krabičce obsahujícími 10 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím se musí vizuálně zkontrolovat obsah částic, změna zbarvení a nepoškozenost obalu. Roztok lze použít pouze pokud je čistý, bezbarvý a bez částic a pokud je nepoškozený obal.

Pro kontinuální intravenózní infuzi lze přípravek Calcium Gluconate hameln ředit infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) nebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Je třeba se vyhnout rozředění do roztoku obsahujícího bikarbonát, fosfát, nebo sulfát.

Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití.
Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 31787 Hameln, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

39/058/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2021