

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CALCIUM BBP 10 % injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml přípravku obsahuje 96 mg monohydrátu kalcium-glukonátu, to odpovídá 0,21 mmol vápníku.

Jedna 10ml ampulka obsahuje 960 mg monohydrátu kalcium-glukonátu, to odpovídá 2,14 mmol vápníku.

Pomocné látky se známým účinkem: 0,007 mg sodíku (to odpovídá 0,0003 mmol) v 10 ml přípravku. Přípravek obsahuje také tetrahydrát kalcium-sacharátu, to odpovídá 0,01 mmol vápníku/ml (0,11 mmol vápníku/10 ml)

Celkový obsah vápníku v 10 ml přípravku: 90,3 mg, to odpovídá 2,25 mmol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

injekční roztok (injekce)

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok bez viditelných částic.

Osmolalita: (0,270 – 0,310) osmol/kg

pH 5,0 -7,0

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- hypokalcemie různého původu (např. hypoparatyreóza, snížený příjem vápníku, deficit vitamínu D, malabsorpce, diuretická léčba, hypokalcemie novorozenců), a to především symptomatická hypokalcemie (např. tetanie, spazmofilie, bronchospasmus, laryngospasmus),
- prevence hypokalcemie jako součást infuzních roztoků,
- hyperkalemie a hypermagnezemie,
- otrava fluoridy, fluorem, kyselinou fluorovodíkovou, kyselinou šťavelovou a jejími solemi,
- snížená kontraktilita myokardu při předávkování blokátory vstupu vápníku nebo betablokátory a v průběhu kardiopulmonální resuscitace,
- pomocná léčba při akutních alergických stavech, svědících dermatózách, mokvajících a generalizovaných ekzémech.

Přípravek je určen k léčbě dospělých i dětí. U dětí a dospívajících je použití omezeno pouze na akutní, krátkodobé podávání (viz bod 4.2, 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### a) dávkování u dospělých

Dávkování při prevenci a léčbě hypokalcemie je individuální podle potřeb pacienta. Při akutní symptomatické hypokalcemii se dospělým pacientům podává přísně intravenózně 10 až 20 ml v průběhu 10 až 15 minut, potom následuje udržovací infuze vápníku v dávce 1 až 2 mg/kg/h v roztoku 5% glukózy (30 až 50 ml přípravku Calcium BBP v 500 ml 5% roztoku glukózy). Trvání infuze závisí na dosažených hodnotách kalcemie. V dalších indikacích se zpravidla podává 10 až 20 ml intravenózně denně nebo každý druhý až třetí den.

V průběhu 24 hodin by nemělo být podáno více než 100 ml přípravku. Vzhledem k obsahu hliníku v jedné ampuli, naměřeném na konci doby použitelnosti, a vzhledem k aktuálním vědeckým znalostem nelze vyloučit, že množství hliníku obsažené ve větším než doporučeném množství přípravku by se v budoucnu mohlo negativně podílet na celkové zátěži organismu hliníkem (z životního prostředí, vody a potravy) a jeho potenciální toxicitě (viz bod 4.4 a 5.1.).

#### Způsob podání:

Intramuskulární podávání se nedoporučuje z důvodu rizika vzniku tkáňových nekrot.

Injekce se mají podávat zahřáté na tělesnou teplotu, velmi pomalu (3 - 10 minut), hlavně při aplikaci do žíly. Rychlost podávání nemá být vyšší než 5 ml za minutu (45 mg vápníku za minutu). Výjimkou je kardiální resuscitace, kdy se intravenózní bolus podává velmi rychle.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### b) dávkování u dětí

Dávky závisí na věku, druhu výživy a hodnotách kalcemie. Jednotlivá dávka pro novorozence a děti do 1 roku je 100 až 200 mg (1 až 2 ml) v alespoň 5 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy, pro děti 1 až 6leté 200 až 500 mg (2 - 5 ml) a pro děti 6 až 15leté 500-1000 mg (5 - 10 ml).

Opakovaná nebo prodloužená léčba dětí a dospívajících (do 18 let) je kontraindikována z důvodu rizika expozice hliníku (viz bod 4.3 a 4.4).

#### Způsob podání:

Injekční roztok se musí podat přísně intravenózně, protože po intramuskulárním podání mohou vzniknout tkáňové nekrot.

##### c) renální insuficience

Pacienti s renální dysfunkcí mají zvýšené riziko hyperkalcemie. Pro urgentní korekci hypokalcemie (krátkodobé podání) je třeba přípravek titrovat dle reakce pacienta, jelikož požadovaný účinek může být dosažen pomocí menšího množství kalcia. Je třeba pečlivě sledovat hladiny sérového kalcia (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou renální insuficiencí a renálním selháním mají být dostupné vhodné metody očišťování krve (např. hemodialýza či peritoneální dialýza).

Přípravek je kontraindikován pro opakovanou nebo prodlouženou léčbu u pacientů s renální insuficiencí z důvodu rizika akumulace hliníku a jeho toxicity (viz bod 4.3 a 4.4).

##### d) jaterní insuficience

Jaterní funkce neovlivňují dostupnost ionizovaného kalcia po intravenózním podání kalcium-glukonátu. Úprava dávek u pacientů s jaterní insuficiencí není nezbytná.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hyperkalcemie, hyperkalciurie (například při hyperparatyreóze, předávkování vitaminem D, tumorech způsobujících dekalciifikaci, například plazmocytom, kostní metastázy), náhlý vzestup hladiny vápníku při osteoporóze vyvolané imobilizací pacienta, galaktosemie.

Kardioglykosidy (s výjimkou těžké symptomatické hypokalcemie).

Anafylaktická reakce s příznaky hrozícího šoku.

Koadministrace s ceftriaxonem:

- U předčasně narozených novorozenců až do korigovaného gestačního věku 41 týdnů (týdny gestace + týdny od narození),
- V termínu narozených novorozenců (až do stáří 28 dnů) z důvodu rizika precipitace ceftriaxonu s kalcium (viz body 4.4, 4.8 a 6.2).

Opakovaná nebo prodloužená léčba dětí a dospívajících (do 18 let) a pacientů s renální insuficiencí z důvodu rizika expozice hliníku (viz bod 4.4).

Použití přípravku jako součásti úplné parenterální výživy z důvodu rizika expozice hliníku (viz bod 4.4).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při intravenózním podávání přípravku Calcium BBP je nutno sledovat koncentraci vápníku a dalších elektrolytů v séru a sledovat EKG. Po zvládnutí akutního stavu se co nejdříve přechází na perorální suplementaci vápníku.

S výjimkou aplikace při naléhavých případech se injekční roztok má podávat zahřátý na teplotu těla. Vzhledem k možnosti výskytu krystalů v injekčním roztoku, které mohou vzniknout až po určitém čase, je nutné věnovat zvýšenou pozornost vzhledu roztoku před jeho použitím. Před každým použitím je nutné vizuálně zkontrolovat, zda ampule neobsahuje krystaly nebo zákal. V takovém případě nelze injekční roztok aplikovat.

##### 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 jednomu z těchto pacientů byl podáván ceftriaxon a kalcium v různou dobu a jinou infuzní linkou. V dostupných vědeckých údajích nejsou žádná hlášení o potvrzených precipitacích u jiných pacientů než novorozenců léčených ceftriaxonem a roztoky obsahujícími kalcium nebo jakýmkoli jinými přípravky obsahujícími kalcium. *In vitro* studie prokázaly, že u novorozenců je ve srovnání s jinými skupinami pacientů zvýšené riziko precipitace ceftriaxonu s kalcium.

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 (viz bod 6.2).

U pacientů starších 28 dní 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 roztokem, aby nedošlo ke vzniku sraženin.

Sekvenční infuze ceftriaxonu a přípravků obsahujících vápník nesmí být použity u hypovolemických pacientů.

##### Oxid hlinitý

Působením kalcium-glukonátu může být ze skla ampulí vyluhován oxid hlinitý. Zvýšené hladiny hliníku mohou být spojeny s rizikem toxicity hliníku, jako jsou nežádoucí účinky na mineralizaci kostí a neurologický vývoj (mozek a nervový systém), zejména u vulnerabilních pacientů, jako jsou pacienti s renální insuficiencí a pediatrickí pacienti (do 18 let).

Opatření pro podávání

Opakovaná nebo prodloužená léčba pediatrických pacientů (do 18 let) a pacientů s renální insuficiencí je kontraindikována z důvodu rizika expozice hliníku (viz bod 4.3).

U dětí a dospívajících je podávání přípravku omezeno pouze na akutní podání.

Vzhledem k obsahu hliníku v jedné ampuli, naměřeném na konci doby použitelnosti, a vzhledem k aktuálním vědeckým znalostem týkajícím se rizika toxicity hliníku, se v průběhu 24 hodin nedoporučuje podávat více než 100 ml přípravku.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kalcium-glukonát může potencovat vznik srdečních arytmií při léčbě kardioglykosidy. Thiazidová diuretika snižují exkreci vápníku (potenciální riziko vzniku hyperkalcemie). Kalcium-glukonát může při současném podání s furosemidem vyvolat nefrokalcinózu u novorozenců.

Při současném podání s pentagastrinem při diagnostice karcinomu štítné žlázy vznikla fibrilace síní. Současné podání s verapamilem se doporučuje při léčbě supraventrikulární tachykardie. Antiarytmický účinek verapamilu není přitom ovlivněn a jeho negativně inotropní účinek je potlačený.

Nitrožilně podaný vápník může potencovat účinek intravenózně aplikovaného epinefrinu (adrenalinu). Účinek intravenózně podaného síranu hořečnatého může být potlačený následným podáním přípravku s obsahem vápníku.

Intravenózně podaný vápník může ovlivnit účinek myorelaxačních přípravků. Účinek nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů (mimo sukcinylcholinu) může být zvýšený nebo prodloužený.

Účinek d-tubokurarinu může být zvýšený nebo prodloužený.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vápník prochází placentární bariérou a vylučuje se do lidského mateřského mléka, přičemž jeho absorpce je u kojenců limitována obsahem fosforu v mléce. Údaje o teratogenitě a embryotoxicitě nebyly v dostupné literatuře publikovány.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Calcium BBP nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Obzvlášť náchylní na nežádoucí účinky jsou novorozenci.

| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b> | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                         |
|-------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Cévní poruchy                                         | není známo       | návaly horka, periferní vazodilatace, hypotenze, hypertenze, zarudnutí obličeje |
| Srdeční poruchy                                       | není známo       | arytmie                                                                         |
| Gastrointestinální poruchy                            | není známo       | nauzea, zvracení                                                                |

|                                                |            |                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému                      | není známo | dysgeuzie                                                                                                                                                                                               |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace      | vzácné     | závažné a v některých případech fatální nežádoucí účinky po intravenózním podání ceftriaxonu a soli kalcia u předčasně narozených a v termínu narozených novorozenců (ve věku < 28 dní)***              |
|                                                | není známo | pálení, bolest, zčervenání a vyrážka*<br>kalcifikace v místě aplikace, nekróza**                                                                                                                        |
| Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu | není známo | toxická hliníku: osteopenie, fraktury, křivice, porucha mineralizace kostí (redukováná kostní hmota a obsah minerálů), neurotoxická (ovlivňující vývoj mozku a nervového systému) a hepatotoxicita **** |

\* V místě vpichu injekce mohou být projevem extravazálního přestupu injikované látky.

\*\* Subkutánní, intramuskulární nebo extravaskulární podání může vést ke kalcifikaci tkání nebo nekrotizaci.

\*\*\* Precipitace ceftriaxonu se solemi kalcia.

*Post mortem* byly v plicích a ledvinách pozorovány sraženiny ceftriaxonu a soli kalcia. Vysoké riziko precipitace u novorozenců je z důvodu malého objemu krve u těchto pacientů a delšího poločasů ceftriaxonu ve srovnání s dospělými pacienty (viz 4.3, 4.4 a 4.5).

\*\*\*\* Možné nežádoucí účinky objevující se v důsledku expozice hliníku v případech prodloužené léčby nebo opakovaného podávání v pediatrické populaci, u starších pacientů a u pacientů s renální insuficiencí (literární údaje).

V pediatrické populaci se toxicita hliníku manifestuje často ve formě osteopenie, fraktur a křivice a obvykle se objevuje po měsících až letech trvání terapie, ale u kojenců se může objevit i po kratší době. Zvýšené riziko toxicity hliníku je u novorozenců z důvodu anatomických, fyziologických a s výživou spojených faktorů, jež se nevyskytují v jiných skupinách pacientů. Při pokročilé renální insuficienci má hliník tendenci k akumulaci v organismu (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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem vyvolá hyperkalcemii. Příznaky hyperkalcemie jsou: návaly horka, poruchy chuti, periferní vazodilatace, hypotenze nebo hypertenze, anorexie, nauzea, vomitus, bolest břicha, svalová slabost, psychické poruchy, polydipsie, polyurie. V těžkých případech srdeční arytmie, kóma a zástava srdce v systole.

Laboratorními příznaky jsou: kalcemie nad 2,6 mmol/l, v těžkých případech nad 3,5 mmol/l. Mimo zvýšených hodnot celkového vápníku jsou zvýšeny hodnoty ionizovaného vápníku a změny na EKG - zkrácení intervalu QTc a zkrácení segmentu ST.

Léčba: spočívá v podání saluretik (furosemid nebo kyselina etakrynová). Současně se může aplikovat kalium šetřící diuretikum. Thiazidová diuretika jsou kontraindikována. Objem cirkulující tekutiny a dostatečná hydratace se udržuje infuzí izotonického roztoku. Nutná je pravidelná kontrola sérových elektrolytů. Při velmi těžkém průběhu s kardiálními příznaky je možno použít hemodialýzu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: roztoky elektrolytů.

ATC kód: B05XA19

#### Mechanismus účinku

Ionizovaný vápník je esenciální iont, jenž je nezbytný pro normální průběh mnohých biologických procesů organismu, jako je například vedení nervových vzruchů, synaptická transmise, sekrece hormonů, srdeční automacie, mitotická aktivita, spojení extrakce-kontrakce v srdečním, příčně pružném a hladkém svalu. Ionizovaný vápník je také mediátor potřebný k plné aktivitě enzymů. Zvyšuje kontraktilitu srdečního a hladkého svalu, zvyšuje sekreci žaludeční šťávy, ACTH, kortikoidů, aldosteronu, snižuje sekreci parathormonu a reninu. Přímý fyziologický účinek mají kationty vápníku. Aniont nemá farmakologické účinky.

Výhodou kalcium-glukonátu je, že na rozdíl od jiných solí vápníku (zejména chloridů) méně lokálně dráždí tkáň, což je důležité při náhodném paravenózním podání injekce.

Byla provedena studie týkající se neurotoxicity hliníku u předčasně narozených novorozenců, jimž byly podávány intravenózní roztoky výživy (Bishop, 1997). Dětem byl podáván buď standardní roztok parenterální výživy obsahující hliník v dávce 45 µg/kg/den, nebo roztok se sníženým obsahem hliníku obsahující hliník v dávce 4 – 5 µg/kg/den.

V obou skupinách byl porovnáván Bayley Mental Development Index (MDI). Hodnoty zjištěné v obou skupinách pacientů, jimž byla podávána parenterální výživa po dobu 10 dní a kratší, byly srovnatelné. U dětí, které dostávaly standardní roztok výživy po dobu delší než 10 dní, byl MDI o 10 bodů nižší než u dětí, jimž byl podáván roztok se sníženým obsahem hliníku ( $p = 0,02$ ), což bylo vyhodnoceno jako statisticky signifikantní.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání roztoku kalcium-glukonátu a kalcium-sacharátu dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace ionizovaného vápníku, jejíž výška závisí na dávce a rychlosti podání. V průběhu několika minut dochází k redistribuci do jednotlivých kompartmentů těla. Koncentrace iontů vápníku v extracelulární tekutině a v plazmě kolísá jen velmi málo, což umožňuje udržet fyziologické hladiny intracelulárního vápníku. Fyziologické hladiny vápníku v plazmě jsou v rozsahu od 8,6 do 10,6 mg/dl.

Přibližně polovina z celkové koncentrace vápníku v plazmě je v ionizované formě: 40 až 45 % vápníku se váže na proteiny, hlavně na albumin a 10 až 15 % tvoří neionizované ultrafiltrovatelné

komplexy, jako je uhličitán vápenatý. Rovnováha mezi ionizovanou formou a vázanou formou závisí na hodnotě pH. Alkalózou se zvyšuje vazba vápníku na proteiny a snižuje se koncentrace ionizovaného vápníku, zatímco v acidóze se pozoroval opačný efekt. Vápník se vylučuje močí a stolicí, přechází do mateřského mléka.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Embryotoxické, cytotoxické, teratogenní a kancerogenní účinky kalcium-glukonátu a kalcium-sacharátu nejsou známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina chlorovodíková a roztok hydroxidu sodného k úpravě pH, voda pro injekci, tetrahydrát kalcium-sacharátu.

### **6.2 Inkompatibility**

Roztok kalcium-glukonátu je inkompatibilní s mnohými léčivy, s nimiž tvoří málo rozpustné soli. Jsou to uhličitany, hydrogenuhličitany, fosforečnany, oxidační látky, amfotericin B, tobramycin, klindamycin, cefalotin, cefurozin, ceftiazid, novobiocin, streptomycin, tetracykliny, ceftriaxon aj. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená ampulka: 3 roky

Doba použitelnosti po naředění: chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána s 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy po dobu 30 minut při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Ampulka z bezbarvého skla, vložka z PVC, krabička  
Velikost balení: 10 ampulek po 10 ml

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek Calcium BBP je možno ředit 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

39/774/92-S/C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 9. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 4. 2024