

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeltacin 100 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml 100 mg/ml sisältää vaikuttavana aineena 95 mg kalsiumglukonaattia, joka vastaa 0,212 mmol kalsiumia.

Apuaineet: Valmiste sisältää apuaineena myös kalsiumsakkaraattia, joka vastaa 0,0112 mmol kalsiumia/ml.

Kalsiumin kokonaismäärä: 0,223 mmol/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön vesiliuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan hiukkasia.

pH: 6–8,2

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Akuutin, oireellisen hypokalsemian hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Plasman normaali kalsiumpitoisuus vaihtelee välillä 2,25–2,62 mmol/l. Hoidon tavoitteena on palauttaa tämä taso. Hoidon aikana seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava tiiviisti.

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Tavanomainen aloitusannos aikuisille on 10 ml Zeltacin 100 mg/ml injektio-/infuusionestettä, joka vastaa 2,23 mmol kalsiumia. Annos voidaan tarvittaessa toistaa riippuen potilaan kliinisestä tilasta. Seuraavien annosten suuruus vaihtelee sen hetkisen seerumin kalsiumpitoisuuden mukaan.

##### *Nuoret ja lapset (< 18-vuotiaat)*

Annos ja antotapa riippuvat hypokalsemian asteesta sekä oireiden tyypistä ja vaikeusasteesta. Jos neuromuskulaariset oireet ovat lieviä, kalsiumin antoa suun kautta suositellaan.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tavanomaisia ohjeellisia aloitusannoksia:

Ikä	ml/kg
3 kuukautta	0,4–0,9
6 kuukautta	0,3–0,7
1 vuosi	0,2–0,5
3 vuotta	0,4–0,7
7,5 vuotta	0,2–0,4
12 vuotta	0,1–0,3
> 12 vuotta	kuten aikuisille

Tämä vastaa suunnilleen seuraavia:

*Vauvat, pikkulapset ja < 4-vuotiaat lapset*

- 0,4–1 ml/kg (0,09–0,23 mmol kalsiumia/kg) vauvoille, pikkulapsille ja enintään 3-vuotiaille lapsille.

Jos hypokalsemian oireet ovat vaikeita vastasyntyneillä tai imeväisikäisillä vauvoilla, esim. jos esiintyy sydänoireita, voi olla tarpeen antaa suurempi aloitusannos (enintään 2 ml/kg = 0,45 mmol kalsiumia/kg), jotta seerumin kalsiumtaso saadaan nopeasti normalisoitua.

*> 4–12-vuotiaat lapset*

- 0,2–0,5 ml/kg (0,05–0,11 mmol kalsiumia/kg) 4–12-vuotiaille lapsille.

*> 12-vuotiaat nuoret*

Yli 12-vuotiaille potilaille käytetään samaa annostusta kuin aikuisille.

Annos voidaan tarvittaessa toistaa riippuen potilaan kliinisestä tilasta. Seuraavien annosten suuruus vaihtelee sen hetkisen seerumin kalsiumpitoisuuden mukaan.

Laskimoon annetun hoidon jälkeen voi olla tarpeen käyttää suun kautta otettavaa kalsiumia, esim. kalsiferolin puutostapauksissa.

*Iäkkäät potilaat*

Vaikka ei olekaan näyttöä siitä, että korkea ikä vaikuttaisi suoraan kalsiumglukonaatti-injektionesteeseen sietokykyyn, tietyt ikään liittyvät tekijät, kuten munuaisten vajaatoiminta ja huono ruokavalio, voivat epäsuorasti vaikuttaa sietokykyyn, ja tämän vuoksi annosta voi olla syytä pienentää.

*Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

*Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen (ks. yllä oleva kappale Iäkkäät potilaat ja kohta 4.4).

Antotapa

Potilaan on oltava makuuasennossa, ja häntä on tarkkailtava huolellisesti injektion aikana.

Tarkkailuun on sisällyttävä syketiheyden tai EKG:n seuranta.

*Aikuiset*

Laskimoon. Aikuisille antonopeus laskimoon ei saa olla yli 2 ml (0,45 mmol kalsiumia) minuutissa.

*Pediatriset potilaat (< 18-vuotiaat)*

Ainoastaan hitaana laskimonsisäisenä injektiona tai infuusiona (molemmissa tapauksissa laimentamisen jälkeen), jotta saavutetaan riittävän hidas antonopeus ja vältetään ärsytys/nekroosi, mikäli liuosta vahingossa vuotaa suonen ulkopuolelle. Lapsille ja nuorille antonopeus laskimoon ei saa olla yli 5 ml minuutissa pitoisuuteen 1:10 laimennettua (ks. kohta 6.6) Zeltacin-valmistetta.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hyperkalsemia (esim. potilaat, joilla on lisäkilpirauhasen liikatoimintaa, D-hypervitamiinoosi, kalkkikatoa aiheuttava pahanlaatuinen kasvain, munuaisten vajaatoiminta, immobilisaatiosta johtuva osteoporoosi, sarkoidoosi tai maito-emäsoireyhtymä)
- Hyperkalsiuria
- Sydänglykosidimyrkytys
- Sydänglykosidihoito, ainoana poikkeuksena kalsiumin anto laskimoon tapauksissa, joissa se on ehdottoman välttämätöntä vaikeiden hypokalsemian oireiden hoitamiseksi tilanteissa, joissa potilas on välittömässä hengenvaarassa, eikä muita turvallisempia hoitovaihtoehtoja ole saatavilla, eikä kalsiumin anto suun kautta ole mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Keftriaksonin ja kalsiumia sisältävän laskimonsisäisesti käytettävän valmisteiden samanaikainen anto on vasta-aiheista keskosille ja vastasyntyneille ( $\leq 28$  päivän ikäisille). Keftriaksonia ei saa käyttää keskosille ja vastasyntyneille ( $\leq 28$  päivän ikäisille), jos he saavat (tai todennäköisesti tulevat saamaan) kalsiumia sisältäviä valmisteita laskimoon.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Erityisvaroitukset

Jos sydänglykosideja saavalle potilaalle annetaan poikkeustapauksessa kalsiumglukonaattia laskimoon, riittävä sydämen toiminnan seuranta on välttämätöntä ja ensiapuvälineistön on oltava saatavilla sydänperäisten komplikaatioiden, kuten vakavien rytmihäiriöiden, varalta.

Kalsiumsuoloja pitää antaa varoen ja käyttöaihe tulee varmistaa nefrokalsinoosia, sydänsairautta tai sarkoidoosia (Boeckin tauti) sairastavilla potilailla, adrenaliinia saavilla potilailla (ks. kohta 4.5) ja iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoimintaan voi liittyä hyperkalsemiaa ja sekundaarista hyperparatyreoosia. Tämän vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille saa antaa kalsiumia parenteraalisesti vasta käyttöaiheen huolellisen arvioinnin jälkeen, ja kalsium-fosfaattitasapainoa tulee seurata.

#### Keftriaksonia saavat potilaat

Keftriaksonia ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien, laskimoon annettavien liuosten kanssa minkään ikäisille potilaille edes käyttämällä eri infuusioletkua tai infuusiokohtaa (ks. kohta 6.2).

Keftriaksonin ja kalsiumin saostumisen keuhkoissa ja munuaisissa on raportoitu aiheuttaneen kuolemaan johtaneita reaktioita alle 1 kuukauden ikäisille ennenikäisesti tai täysiaikaisesti syntyneille lapsille.

Vanhemmille kuin 28 päivän ikäisille potilaille voidaan kuitenkin antaa keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia peräkkäin, jos infuusioletkuja käytetään eri injektio kohdissa tai jos infuusioletkut vaihdetaan tai huuhdellaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusioiden välillä saostumien välttämiseksi.

Hypovolemian yhteydessä keftriaksonia ja kalsiumia sisältävien valmisteiden antoa peräkkäisinä infuusioina on vältettävä.

#### Potilaat, joilla on sepsis

Kalsiumlisän käytöllä ei ole raportoitu mitään hyötyä, ja se voi olla haitallista potilaille, joilla on sepsis.

#### Käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsiumia sisältävät liuokset pitää antaa hitaasti, jotta minimoidaan perifeerinen vasodilataatio ja sydämen toiminnan heikkeneminen.

Laskimonsisäisen injektion yhteydessä on seurattava syketiheyttä tai sydänsähkökäyrää, koska kalsiumin liian nopean annon seurauksena voi esiintyä bradykardiaa ja vasodilataatiota tai rytmihäiriöitä.

Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti kalsiumsuolojen annon yhteydessä, jotta voidaan varmistaa oikea kalsiumtasapaino ja välttää kalsiumin kertyminen kudoksiin.

Jos suuria määriä kalsiumia annetaan parenteraalisesti, on kalsiumin pitoisuutta plasmassa ja erityistä virtsaan seurattava.

Zeltacin-valmistetta ei saa injisoida rasvakudokseen, koska kalsium ei liukene rasvakudokseen ja voi infiltroitua elimistöön ja edelleen aiheuttaa absessinmuodostusta, kudosten kovettumista ja nekroosia. Perivaskulaarisen injektion jälkeen voi esiintyä paikallista ärsytystä, jota voi seurata ihon ablaatio tai kudoksen nekroosi, (ks. kohta 4.8). Ekstravasaatiota on vältettävä ja injektiokohtaa on seurattava huolellisesti.

Suuria D-vitamiiniannoksia tulee välttää.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Sydänglykosidit*

Kalsium saattaa voimistaa digoksiinin ja muiden sydänglykosidien vaikutusta, joka voi johtaa vakavaan myrkytystilaan. Tämän vuoksi kalsiumvalmisteiden anto laskimoon on vasta-aiheista sydänglykosidihoitoa saaville potilaille. Ainoa poikkeus on kalsiumin anto laskimoon tapauksissa, joissa se on välttämätöntä vaikeiden hypokalsemian oireiden hoitamiseksi tilanteissa, joissa potilas on välittömässä hengenvaarassa, eikä muita turvallisempia hoitovaihtoehtoja ole saatavilla, eikä kalsiumin anto suun kautta ole mahdollista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### *Adrenaliini*

Kalsiumin ja adrenaliinin samanaikainen anto voi heikentää adrenaliinin beeta-adrenergisiä vaikutuksia leikkauksen jälkeen potilailla, joille on tehty sydänleikkaus (ks. kohta 4.4).

##### *Magnesium*

Kalsium ja magnesium ovat toistensa vastavaikuttajia.

##### *Kalsiuminestäjät*

Kalsium saattaa estää kalsiuminestäjien (kalsiumkanavan salpaajien) vaikutusta.

##### *Tiatsididiureetit*

Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hyperkalsemiaa, koska nämä lääkevalmisteet vähentävät kalsiumin erittymistä munuaisten kautta.

##### *Yhteisvaikutukset keftriaksonin kanssa*

Ks. kohdat 4.4 ja 6.2.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Kalsium läpäisee istukan, ja sen pitoisuus on suurempi sikiön veressä kuin äidin veressä. Zeltacin-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidin kliininen tilanne edellytä hoitoa Zeltacin-valmisteella. Annos on laskettava huolellisesti ja seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava ja arvioitava säännöllisesti, jotta voidaan välttää sikiölle vahingollinen hyperkalsemia.

##### Imetys

Kalsium erittyy äidinmaitoon. Tämä on syytä pitää mielessä annettaessa kalsiumia imettäville äideille. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Zeltacin-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Ei tietoja saatavilla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintyvyydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Laskimoon annetun yliannostuksen tai liian nopeasti annetun laskimoinjektion seurauksena akuutin hyperkalsemian oireena voi esiintyä kardiovaskulaarisia ja muita systeemisiä haittavaikutuksia. Niiden esiintyvyys ja esiintymistiheys ovat suoraan verrannollisia antonopeuteen ja annokseen.

Sydän

Tuntematon: Bradykardia, rytmihäiriöt

Verisuonisto

Tuntematon: Hypotensio, vasodilataatio, verenkiertokollapsi (mahdollisesti kuolemaan johtava), punoitus yleensä liian nopean injektio jälkeen

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: Pahoinvointi, oksentelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: Lämmöntunne, hikoilu

*Keftriaksoni-kalsiumsuolojen saostuminen*

Harvinaisia, vaikeita ja joskus kuolemaan johtavia haittavaikutuksia on raportoitu keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (alle 28 päivän ikäisillä), jotka ovat saaneet laskimonsisäistä keftriaksoni- ja kalsiumhoitoa. Ruumiinavauksissa on havaittu keftriaksoni-kalsiumsuolojen saostumia keuhkoissa ja munuaisissa. Vastasyntyneiden suurentunut riski saostumien muodostumiselle johtuu pienestä verivolyyminä ja keftriaksonin pidemmästä puoliintumisajasta verrattuna aikuisiin (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 6.2).

Haittavaikutuksia, joita esiintyy vain virheellisen antotavan seurauksena:

Ihon punoitus, kirvely tai kipu laskimoinjektio yhteydessä saattavat olla merkkejä vahingossa annetusta perivaskulaarisesta injektioista, mikä voi johtaa kudoksetekroosiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Hyperkalsemian oireita ovat esimerkiksi: ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, virtsan määrän lisääntyminen, polydipsia, kuivuminen, lihasheikkous, luustokipu, kalkin kertyminen munuaisiin, uneliaisuus, sekavuus, hypertensio ja vaikeissa tapauksissa rytmihäiriöt ja jopa sydänpysähdys ja kooma.

Jos laskimoinjektion antonopeus on liian suuri, voi esiintyä hyperkalsemian oireita ja kalkin makua suussa, kuumia aaltoja ja hypotensiota.

### Akuuttihoito, vastalääkkeet

Hoidon tavoitteena on plasman kohonneen kalsiumpitoisuuden alentaminen.

Ensihoitoon kuuluu nestetasapainon palauttaminen, ja vaikeissa hyperkalsemiatapauksissa voi olla tarpeen antaa natriumkloridia laskimonsisäisenä infuusiona solunulkoisen nesteiden määrän lisäämiseksi. Seerumin kohonneen kalsiumpitoisuuden alentamiseksi voidaan antaa kalsitoniinia. Kalsiumin erityksen lisäämiseksi voidaan antaa furosemidia, mutta tiatsididiureetteja tulee välttää, koska ne voivat lisätä kalsiumin imeytymistä munuaisista.

Hemodialyysia ja peritoneaalidialyysia voidaan harkita, jos muut hoitotoimenpiteet eivät ole tuottaneet tulosta ja jos potilaalla on edelleen akuutteja oireita. Seerumin elektrolyyttejä tulee seurata huolellisesti koko yliannostuksen hoidon ajan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: elektrolyyttitasapainoon vaikuttavat liukset, elektrolyytit.  
ATC-koodi: B05BB01.

Kalsium on ihmisen elimistön yleisin kivennäisaine (noin 1,5 % ruumiinpainosta). Yli 99 % elimistön kalsiumista on sitoutuneena luihin ja hampaisiin ja noin 1 % liuenneena solunsisäisiin ja -ulkoisiin nesteisiin.

Kalsium on välttämätöntä hermojen ja lihasten normaalin toiminnan kannalta. Se on elintärkeää lihasten supistumiselle, sydämen toiminnalle sekä veren hyytymiselle.

Plasman fysiologinen kalsiumpitoisuus on 2,25–2,62 mmol/l. Noin 40–50 % plasman kalsiumista on sitoutuneena albumiiniin, ja plasman kalsiumin kokonaispitoisuus määräytyy plasman proteiinien kalsiumpitoisuuden mukaan. Ionisoituneen kalsiumin pitoisuus on 1,23–1,43 mmol/l, ja sitä säätelevät kalsitoniini ja lisäkilpirauhashormoni.

Munuaisten vajaatoiminta, D-vitamiinin puutos, magnesiumin puutos, massiiviset verensiirrot, pahanlaatuiset osteoblastikasvaimet, lisäkilpirauhasen vajaatoiminta tai fosfaatti-, oksalaatti-, fluoridi-, strontium- tai radiummyrkytys voivat johtaa hypokalsemiaan (kalsiumin kokonaispitoisuus alle 2,25 mmol/l tai ionisoidun kalsiumin pitoisuus alle 1,23 mmol/l).

Hypokalsemiaan voi liittyä seuraavia oireita: lisääntynyt neuromuskulaarinen aktiiviteetti, jopa tetania, parestesiat, karpopedaaliset spasmit, sileiden lihasten supistukset (kuten koliikki), lihasheikkous, sekavuus, aivoperäiset kouristuskohtaukset ja sydänoireet, kuten QT-ajan pidentyminen, rytmihäiriöt ja jopa akuutti sydäninfarkti.

Parenteraalisesti annetun kalsiumlisän terapeuttisia vaikutuksia ovat patologistesti alhaisen seerumin kalsiumpitoisuuden normalisoituminen ja hypokalsemian oireiden lievittyminen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Jakautuminen

Injektiona annettu kalsium jakautuu samalla tavalla kuin elimistön oma kalsium. Noin 45–50 % plasman kokonaiskalsiumpitoisuudesta on fysiologisesti aktiivisessa ionimuodossa, noin 40–50 % on sitoutuneena proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, ja 8–10 % muodostaa anionien kanssa komplekseja.

### Biotransformaatio

Injektiona annettu kalsium siirtyy osaksi intravaskulaarista kalsiumvarastoa, ja elimistö käsittelee sitä kuten elimistön omaa kalsiumia.

### Eliminaatio

Kalsium erittyy virtsaan, vaikkakin suuri osa imeytyy takaisin munuaistiehyistä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kalsiumsakkaraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Kalsiumsuolat voivat muodostaa komplekseja useiden lääkeaineiden kanssa, joka voi johtaa saostumiseen.

Kalsiumsuolat ovat yhteensopimattomia hapettavien aineiden, sitraattien, liukenevien karbonaattien, bikarbonaattien, oksalaattien, fosfaattien, tartraattien ja sulfaattien kanssa.

Fysikaalista yhteensopimattomuutta on raportoitu myös amfoterisiinin, kefalotiinatriumin, keftriaksonin (ks. kohta 4.4), kefatsoliinatriumin, kefamandolinafaatin, novibiosiinatriumin, dobutamiinihydrokloridin, proklooriperatsiinin ja tetrasykliinien kanssa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6, ellei yhteensopivuutta ole riittävästi osoitettu.

### 6.3 Kesto aika

*Avaamaton pakkaus*

2 vuotta

*Laimentamisen jälkeen*

Kun liuos laimennetaan ohjeiden mukaisesti vahvuuteen 10 mg/ml suositelluilla infuusionesteillä (kuten natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste tai glukoosi 50 mg/ml (5 %) -injektioneste), on fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys osoitettu 48 tunnin ajalta 23–27 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä

normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Zeltacin toimitetaan muovipulloissa, jotka sisältävät 50 tai 250 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

##### Hävittäminen

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

##### Käsittely

Tämä valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

**HUOM:** Tämä nimenomainen valmiste on ylikyllästetty kalsiumglukonaattiliuos. Ylikyllästetyt liuokset saostuvat herkästi.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen vesiliukoinen liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

##### Laimentaminen

Laskimoinfuusiota varten Zeltacin voidaan laimentaa suhteessa 1:10 seuraavien infuusionesteiden avulla siten, että pitoisuudeksi saadaan 10 mg/ml: natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste tai glukoosi 50 mg/ml (5 %) -injektioneste. Näillä suositelluilla infuusionesteillä laimennettu liuos on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja käytettäväksi välittömästi. Laimentaminen tulee tehdä kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Sekoittamisen jälkeen pakkausta tulee ravistaa varovasti homogeenisuuden varmistamiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kööpenhamina NV  
Tanska

### 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41128

### 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<[Täytetään kansallisesti]>



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.08.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeltacin 100 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml 100 mg/ml innehåller 95 mg kalciumglukonat som aktiv substans, vilket motsvarar 0,212 mmol kalcium.

Hjälpämnen: Produkten innehåller också en mängd kalciumsackarat som hjälpämne motsvarande 0,0112 mmol kalcium/ml.

Total mängd kalcium: 0,223 mmol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös, steril vattenlösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar.

pH: 6-8,2

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut symtomatisk hypokalcemi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Den normala kalciumkoncentrationen i plasma är 2,25-2,62 mmol/l. Syftet med behandlingen är att återställa denna koncentration. Kalciumkoncentrationen ska övervakas noggrant under behandlingen.

#### Dosering

##### *Vuxna*

Vanlig startdos till vuxna är 10 ml Zeltacin 100 mg/ml injektions-/infusionslösning, vilket motsvarar 2,23 mmol kalcium. Vid behov kan dosen upprepas beroende på patientens kliniska tillstånd.

Ytterligare doser ska justeras enligt den faktiska kalciumkoncentrationen i serum.

##### *Barn och ungdomar (< 18 år)*

Dosen och administreringsättet beror på allvarlighetsgraden av hypokalcemi samt på symtomens typ och allvarlighetsgrad. Vid milda neuromuskulära symtom rekommenderas oral administrering av kalcium.

I följande tabell presenteras vanliga startdoser för vägledning:

Ålder	ml/kg
3 månader	0,4-0,9
6 månader	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 för vuxna

Detta motsvarar ungefär:

*Spädbarn och barn < 4 år*

- 0,4-1 ml/kg (0,09-0,23 mmol kalcium per kg) för spädbarn och barn upp till 3 års ålder.

Vid svåra symtom på hypokalcemi hos nyfödda eller spädbarn, t.ex. hjärtsymtom, kan en större startdos behövas (högst 2 ml/kg = 0,45 mmol kalcium/kg) för att snabbt återställa kalciumkoncentrationen i serum.

*Barn från > 4 till 12 års ålder*

- 0,2-0,5 ml/kg (0,05-0,11 mmol kalcium per kg) barn mellan 4 och 12 år.

*Ungdomar > 12 års ålder*

Till patienter över 12 år används samma dos som till vuxna.

Vid behov kan dosen upprepas beroende på patientens kliniska tillstånd. Ytterligare doser ska justeras enligt den faktiska kalciumkoncentrationen i serum.

Efter intravenös administrering kan man i vissa fall övergå till oral behandling, t.ex. i samband med brist på kalciferol.

*Äldre patienter*

Även om det inte finns bevis för att toleransen för kalciumglukonatinjektioner påverkas av hög ålder, kan vissa åldersrelaterade faktorer, såsom nedsatt njurfunktion och dålig kost indirekt påverka förmågan att tåla kalciumglukonat. Dosen kan därför behöva minskas.

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs.

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

En dosminskning kan krävas (se avsnittet Äldre patienter ovan samt avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Patienten ska befinna sig i liggande ställning och ska övervakas noga under injektionen.

Övervakningen ska omfatta övervakning av pulsen eller EKG.

*Vuxna*

Intravenös användning. Hastigheten för intravenös administrering hos vuxna ska inte överskrida 2 ml (0,45 mmol kalcium) kalciumglukonat per minut.

*Pediatrika patienter (< 18 år)*

Endast som långsam intravenös injektion eller infusion (i bägge fall efter spädning) för att säkerställa tillräckligt låg administreringshastighet, och för att undvika irritation/nekros vid eventuell oavsiktlig punktering av blodkärl. Hos barn och ungdomar får den intravenösa administreringshastigheten inte överskrida 5 ml per minut (se avsnitt 6.6) efter spädning till en koncentration på 1:10 av Zeltacin.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hyperkalcemi (t.ex. patienter med hyperparatyreos, D-vitaminförgiftning, dekalificering på grund av malign tumör, nedsatt njurfunktion, osteoporos på grund av immobilisering, sarkoidos, mjölk-alkalisyndrom).
- Hyperkalciumuri.
- Förgiftning med hjärtglykosider.
- Behandling med hjärtglykosider. Det enda undantaget till ovanstående är då intravenös administrering av kalcium är absolut nödvändigt för behandling av allvarliga symtom på hypokalcemi, eftersom patienten är i omedelbar livsfara och det inte finns tillgång till säkrare behandlingsalternativ och oral administrering av kalcium inte är möjlig (se även avsnitt 4.4 och 4.5).
- Samtidig användning av ceftriaxon och kalciuminnehållande produkter som ges intravenöst är kontraindicerat hos prematura och nyfödda ( $\leq 28$  dagar gamla) barn. Ceftriaxon får inte användas till prematura och nyfödda ( $\leq 28$  dagar gamla) barn som samtidigt får (eller förväntas få) kalciuminnehållande produkter intravenöst.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Särskilda varningar

Om kalciumglukonat undantagsvis ges intravenöst till patienter som behandlas med hjärtglykosider krävs lämplig övervakning av hjärtfunktionen. Det bör finnas tillgång till akutvårdsutrustning för behandling av eventuella hjärtkomplikationer, t.ex. allvarliga hjärtrytmrubbningar.

Kalciumsalter ska ges med försiktighet och indikationen övervägas hos patienter med nefrokalcinos, hjärtsjukdom eller sarkoidos, patienter som behandlas med adrenalin (se avsnitt 4.5) eller äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion kan vara förknippat med hyperkalcemi och sekundär hyperparatyreos. Hos patienter med nedsatt njurfunktion får kalcium därför ges parenteralt endast efter noggrann utvärdering av indikationen. Kalcium-fosfatbalansen ska övervakas.

#### Patienter som får ceftriaxon

Hos patienter oavsett ålder ska ceftriaxon inte blandas eller administreras samtidigt med kalciuminnehållande intravenösa lösningar, inte ens via olika infusions slangar eller vid olika administreringsställen (se avsnitt 6.2).

Fall av dödliga reaktioner som orsakats av utfällningar av ceftriaxon-kalciumsalter i lungor och njurar har rapporterats hos under 1 månad gamla prematura och fullgångna nyfödda.

Till patienter äldre än 28 dagar kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar ges efter varandra om olika infusions slangar på olika injektionsställen används eller om infusions slangarna byts ut eller spolats noggrant med fysiologisk koksaltlösning mellan infusionerna för att undvika utfällning. Vid hypovolemi ska man undvika att ge ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar efter varandra.

#### Patienter med sepsis

Tillskott av kalcium har enligt rapporter ingen fördel och kan vara skadligt för patienter med sepsis.

#### Försiktighet vid användning

Lösningar som innehåller kalcium ska administreras långsamt för att minimera perifer vasodilation och hjärtsvikt.

Vid intravenös injektion krävs övervakning av puls eller EKG, eftersom bradykardi och vasodilation eller hjärtrytmrubbningar kan förekomma vid för snabb administrering av kalcium.

Patientens tillstånd ska övervakas noggrant under behandlingen med kalciumsalter för att säkerställa korrekt kalciumbalans utan avlagring av kalcium i vävnader.

Vid parenteral administrering av stora mängder kalcium ska koncentrationen av kalcium i plasma och utsöndringen i urin övervakas.

Zeltacin får inte injiceras i fettvävnad, eftersom kalcium inte är lösligt i fettvävnad och kan ansamlas i kroppen och orsaka abscess, vävnadsförhårdnad och nekros.

Perivaskulär injektion kan orsaka lokal irritation, vilket kan åtföljas av hudfällning eller vävnadsnekros (se avsnitt 4.8). Extravasation måste undvikas. Injektionsstället bör därför övervakas noga.

Intag av höga D-vitaminsdoser bör undvikas.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### *Hjärtglykosider*

Kalcium kan öka effekten av digoxin och andra hjärtglykosider, vilket kan leda till allvarliga förgiftningstillstånd. Intravenös administrering av kalcium är därför kontraindicerat hos patienter som behandlas med hjärtglykosider. Det enda undantaget är då intravenös administrering av kalcium är nödvändigt för behandling av allvarliga symtom på hypokalcemi, eftersom patienten är i omedelbar livsfara och det inte finns tillgång till säkrare behandlingsalternativ och oral administrering av kalcium inte är möjlig (se avsnitt 4.3 och 4.4).

##### *Adrenalin*

Samtidig administrering av kalcium och adrenalin kan minska de betaadrenerga effekterna av adrenalin efter en hjärtoperation (se avsnitt 4.4).

##### *Magnesium*

Kalcium och magnesium motverkar varandras effekt.

##### *Kalciumantagonister*

Kalcium kan minska effekten av kalciumantagonister (kalciumkanalblockerare).

##### *Tiaziddiuretika*

Samtidig administrering av kalcium och tiaziddiuretika kan leda till hyperkalcemi eftersom dessa läkemedel minskar utsöndringen av kalcium via njurarna.

##### *Interaktioner med ceftriaxon*

Se avsnitt 4.4 och 6.2.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Kalcium passerar placenta och koncentrationen i fostrets blod är större än hos modern.

Zeltacin ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med Zeltacin. Dosen ska bestämmas noga och kalciumkoncentrationen i serum övervakas regelbundet för att undvika hyperkalcemi som kan vara skadligt för fostret.

##### Amning

Kalcium utsöndras i bröstmjölk. Detta bör beaktas när kalcium ges till ammande kvinnor. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zeltacin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Inga tillgängliga data.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

## 4.8 Biverkningar

Frekvensen av nedanstående biverkningar definieras enligt följande:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta	< 1/10 000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data.

Efter intravenös överdosering eller för hög administreringshastighet kan det förekomma kardiovaskulära och andra systemiska biverkningar som beror på akut hyperkalcemi. Förekomst och frekvens av dessa biverkningar är direkt proportionella med administreringshastigheten och dosen.

Hjärtsjukdomar

Ingen känd frekvens: bradykardi, hjärtarytmier

Blodkärl

Ingen känd frekvens: hypotoni, vasodilation, cirkulationskollaps (eventuellt med dödlig utgång), rodnad, vanligen då injektionen givits för snabbt

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: illamående, kräkningar

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Ingen känd frekvens: värmekänsla, svettning

*Utfällning av ceftriaxonkalciumsalt*

Sällsynta, svåra och ibland dödliga biverkningar har rapporterats hos för tidigt födda och fullgångna nyfödda (yngre än 28 dagar) som har fått intravenös behandling med ceftriaxon och kalcium. Vid obduktion har utfällning av ceftriaxonkalciumsalt observerats i lungor och njurar. Den ökade risken för utfällning hos nyfödda beror på deras låga blodvolym och på den längre halveringstiden för ceftriaxon jämfört med vuxna (se avsnitt 4.3, 4.4 och 6.2).

Biverkningar som endast förekommer vid felaktig administrering:

Hudrodnad, brännande känsla eller smärta under intravenös administrering kan vara tecken på oavsiktlig perivaskulär injektion som kan orsaka vävnadsnekros.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på hyperkalcemi är aptitlöshet, illamående, kräkningar, förstoppning, magsmärta, ökad mängd urin, ökad törst, uttorkning, muskelsvaghet, skelettsmärta, ansamling av kalcium i njurarna, trötthet, förvirring, hypertoni och i allvarliga fall hjärtrytmstörningar inklusive hjärtstillestånd samt koma.

Vid för snabb intravenös injektion kan patienten utveckla symtom på hyperkalcemi och kalksmak i munnen, blodvallningar och hypotoni.

#### Akut behandling, antidoter

Syftet med behandlingen är att sänka den förhöjda koncentrationen av kalcium i plasma.

Initial behandling bör innefatta rehydrering och vid svår hyperkalcemi kan det vara nödvändigt att administrera natriumklorid som intravenös infusion för att öka mängden extracellulär vätska. Kalcitonin kan ges för att sänka den förhöjda kalciumhalten i serum. Furosemid kan ges för att öka utsöndringen av kalcium, men tiaziddiuretika ska undvikas eftersom de kan öka absorptionen av kalcium i njurarna.

Hemodialys och peritonealdialys kan övervägas om andra behandlingsåtgärder inte har gett tillräcklig effekt och patienten fortfarande har akuta symtom. Serumelektrolyter ska övervakas noggrant under hela behandlingen av överdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: lösningar som påverkar elektrolytbalansen, elektrolyter.  
ATC-kod: B05BB01.

Kalcium är den vanligaste mineralen i kroppen (cirka 1,5 % av kroppsvikten). Mer än 99 % av kroppens kalcium finns i ben och tänder och cirka 1 % är upplöst i intracellulär och extracellulär vätska.

Kalcium är nödvändigt för nervernas och musklernas funktion. Det är essentiellt för muskelkontraktion, hjärtfunktion och blodkoagulation.

Den fysiologiska kalciumkoncentrationen i plasma är 2,25-2,62 mmol/l. Då cirka 40-50 % av kalcium i plasma är bundet till albumin beror den totala koncentrationen av kalcium i plasma på plasmaproteinnivån. Koncentrationen av joniserat kalcium är 1,23-1,43 mmol/l och regleras av kalcitonin och bisköldkörtelhormon.

Nedsatt njurfunktion, D-vitaminbrist, magnesiumbrist, massiva blodtransfusioner, maligna osteoblasttumörer, hypoparatyreos eller förgiftning med fosfat, oxalat, fluorid, strontium eller radium kan leda till hypokalcemi (total kalciumkoncentration under 2,25 mmol/l eller koncentration av joniserat kalcium under 1,23 mmol/l).

Hypokalcemi kan vara förknippat med följande symtom: ökad neuromuskulär aktivitet, inklusive tetani, parestesi, karpopedalspasm, spasmer i glatt muskulatur (t.ex. kolik), muskelsvaghet, förvirring, cerebrala krampanfall och hjärtsymtom såsom QT-förlängning, hjärtrytmrubbningar och t.o.m. akut hjärtinfarkt.

Den terapeutiska effekten av parenteral kalciumsubstitution är normalisering av patologiskt låg kalciumkoncentration i serum och lindring av hypokalcemisymtomen.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Distribution

Efter injektion distribueras kalcium på samma sätt som endogent kalcium. Cirka 45-50 % av den totala mängden kalcium i plasma befinner sig i den fysiologiskt aktiva joniserade formen, cirka 40-50 % är bundet till proteiner, främst albumin, och 8-10 % bildar komplex med anjoner.

### Metabolism

Efter injektion upptas kalcium i det intravaskulära kalciumlagret och hanteras av kroppen på samma sätt som endogent kalcium.

### Eliminering

Kalcium utsöndras i urin, men en stor del genomgår tubulär återabsorption.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kalciumsackarat

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Kalciumsalter kan bilda komplex med många läkemedel och detta kan leda till utfällning.

Kalciumsalter är inkompatibla med oxiderande ämnen, citrater, lösliga karbonater, bikarbonater, oxalater, fosfater, tartrater och sulfater.

Fysikalisk inkompatibilitet har också rapporterats med amfotericin, cefalotinnatrium, ceftriaxon (se avsnitt 4.4), cefazolinnatrium, cefamandolnafat, novobiocinnatrium, dobutaminhydroklorid, proklorperazin och tetracykliner.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6 om inte kompatibilitet har påvisats på ett adekvat sätt.

### **6.3 Hållbarhet**

*Oöppnad förpackning*

2 år

*Efter spädning*

Efter spädning enligt anvisningarna till en koncentration på 10 mg/ml med rekommenderade infusionsvätskor (såsom natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska) har fysikalisk hållbarhet under användning påvisats i 48 timmar vid 23-27 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.



## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zeltacin finns i plastflaskor med 50 eller 250 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Kassering

Inga särskilda anvisningar för kassering.

### Hantering

Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Kassera oanvänd lösning.

**OBS:** Denna produkt är en supermättad kalciumglukonatlösning. Supermättade lösningar kan bilda utfällningar.

Läkemedlet ska granskas visuellt före användning med avseende på eventuella partiklar eller missfärgning. Använd endast om lösningen är en klar, färglös eller ljusgul vattenlösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar.

### Spädning

Inför intravenös infusion kan Zeltacin spädas 1:10 till en koncentration på 10 mg/ml med följande två infusionsvätskor: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska. Lösningen som erhålls efter utspädning med dessa infusionsvätskor är endast avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart. Spädning ska ske under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter blandning ska förpackningen skakas försiktigt för att säkerställa homogenitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Köpenhamn NV  
Danmark

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41128

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<[Kompletteras nationellt]>

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.08.2024