

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Icalziss 340 mmol/l infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sammansättning:

Kalciumkloriddihydrat	50 g/l
Kalcium, Ca ⁺⁺	340 mmol/l
Klorid, Cl ⁻	680 mmol/l

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar och färglös.

Teoretisk osmolaritet: 1020 mOsm/l

pH ≈ 5,5 – 7,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icalziss är avsett för kalciumersättning under extrakorporeala terapier med regional citratantikoagulation (RCA) som ges under kontinuerlig njurersättningssterapi (CRRT) och terapeutiskt plasmabyte (TPE), antingen som enskild behandling eller i kombination.

Detta läkemedel är avsett för vuxna och barn i alla åldrar (över 8 kg).

4.2 Dosering och administreringsätt

Viktgränsen på > 8 kg i indikationen har inte angetts på grund av läkemedlets säkerhets- eller effektegenskaper, utan är baserad på egenskaperna hos de övervakningsenheter som tillhandahålls av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Dosering

Icalziss ska ges enligt ordination av en läkare med erfarenhet av citratantikoagulation för specifik behandling med CRRT och/eller TPE.

Detta läkemedel används som kalciumersättningslösning och måste administreras via en separat central venaccess eller genom återflödesslangen i den extrakorporeala cirkulationen.

Tillsätt inte kompletterande läkemedel.

Administreringshastigheten måste justeras för att bibehålla de systemiska nivåerna av joniserat kalcium inom det normala fysiologiska området mellan 1,0–1,3 mmol/l för att undvika komplikationer förknippade med hypokalcemi eller hyperkalcemi. Systemisk nivå av joniserat kalcium får inte underskrida 0,9 mmol/l.

Övervakning av joniserat kalcium (iCa) i blodet efter filtret, systemiskt iCa i blodet och totala blodkalciumnivåer i kombination med andra laboratorie- och kliniska parametrar är avgörande för att

ställa in lämplig dosering av Icalziss baserat på önskad nivå av antikoagulering under extrakorporeala terapier med RCA.

Systemiska nivåer av joniserat kalcium ska utvärderas vid baseline, under den första timmen när behandlingen inleds eller vid dosjustering till stabilitet, och sedan minst var 6:e timme. Övervakning av de totala systemiska kalciumnivåerna var 12:e till 24:e timme rekommenderas.

Mängden kalciumklorid som krävs för att upprätthålla nivåerna av systemiskt joniserat kalcium inom det önskade området beror på ett antal faktorer, däribland:

- Mängden kalcium som krävs för att kompensera effekterna av att citrat kommer in i systemiska cirkulationen och patientens citratmetabolism
- Kalciumkoncentrationen i ersättningsvätskan
- Eventuellt kalcium som finns i andra mediciner/infusioner som patienten tar (t.ex. kalcium i total parenteral nutrition)
- Alla avsedda förändringar från baseline för systemisk kalciumkoncentration
- Eventuell påverkan på patientens koncentration av joniserat kalcium av andra medicinska ingrepp (t.ex. kemoterapi, strålbehandling)
- Andra medicinska tillstånd som kan predisponera patienten för hypokalcemi eller hyperkalcemi (t.ex. hyperparatyroidism, hypoparatyroidism, malignitet, leversvikt, rabdomyolys, svår pankreatit, tumörlös och toxic shock syndromes)

När lämplig mängd kalciumersättning under CRRT ska fastställas måste flera faktorer beaktas, däribland:

- Föreskrivna flödeshastigheter, särskilt avflödeshastigheten
- Följsamhet till ett standardiserat protokoll eller algoritm, som förenklar och underlättar ordinationen av kalciumersättning och bidrar till att minska fel och variabilitet
- Filtermembranets permeabilitet för kalcium- och kalcium-citratkomplex

Vuxna och ungdomar:

Vid RCA-CRRT är en typisk kalciumdos 1,7 mmol per liter avflödesvolym (4–6 mmol/timme) för vuxna och ungdomar.

En maximal dos på 340 mmol kalcium per dag rekommenderas, vilket motsvarar 1 l Icalziss. Detta läkemedel är inte avsett för kroniskt bruk.

Pediatrisk population:

Den rekommenderade doseringen av Icalziss för nyfödda och barn (0 till 11 år och över 8 kg) liknar den för vuxna och ungdomar.

Den maximala infusionshastigheten för kalcium per timme i förhållande till kroppsvikten är 0,3 mmol/timme/kg, vilket motsvarar en maximal infusionshastighet per timme på 0,88 ml/timme/kg. Det generellt lägre ordinerade avflödet hos barn innebär motsvarande lägre absoluta flöden av detta läkemedel. Protokoll som tas fram för de minsta åldersgrupperna bör utformas noggrant utifrån förutsättningarna på de lokala klinikerna.

Administreringssätt

Justera eller avbryt kalciuminfusionen enligt läkarens ordination när citratantikoagulation avbryts.

Infusion ska endast göras med en extrakorporeal blodreningsenhet avsedd för infusion av kalciumkloridlösning och med rätt balans av flödesvolym.

Infusion ska endast göras i den extrakorporeala kretsen eller, om det rekommenderas i bruksanvisningen för den extrakorporeala blodreningsenheten, via en separat central venaccess. Icalziss är inte avsett för intramuskulär eller subkutan användning.

Bruksanvisningarna från tillverkaren av den extrakorporeala blodreningsenheten, från tillverkaren av den extrakorporeala kretsuppsättningen och den intravenösa slangen måste följas.

4.3 Kontraindikationer

Hyperkalcemi (se avsnitt 4.4).

Hyperkloremi (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med kalciuminnehållande lösningar och ceftriaxon är kontraindicerat hos prematura nyfödda och nyfödda (≤ 28 dagars ålder) på grund av risken för dödlig utfällning av ceftriaxon-kalciumsalt i den nyföddas blodomlopp, även om separata slangar för infusionsvätska används (se avsnitt 4.5 och 6.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära effekter

Administrering av digitalisglykosider efter kalciumklorid kan leda till potentiellt livshotande digitalisinducerade hjärtarytmier. Patienter som förgiftats av eller behandlas med digitalisglykosider kan uppvisa tecken på digitalisöverdos efter behandling med kalciuminnehållande lösningar.

Icalziss kan ges till patienter som förgiftats av eller behandlas med hjärtglykosider för behandling av allvarliga, omedelbart livshotande symtom på hypokalcemi om säkrare alternativ inte är tillgängliga och oral administrering av kalcium inte är möjlig (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med digitalisglykosider och patienter med risk för hjärtarytmier. Undvik intravenös administrering av kalcium, eller om nödvändigt ska kalcium ges i små mängder för att undvika övergående serumkalciumnivåer över 7,5 mmol/l.

Patientens kalciumnivåer och förändringar av intracellulärt kalcium i hjärtceller har konstaterats kunna bidra till livshotande arytmier. Administrering av kalcium ska övervakas noggrant i enlighet med utgångsvärden för kardiovaskulära risker. Ökade systemiska kalciumnivåer som når hjärtat kan öka risken för hjärtbetingad synkope.

Elektrolyt- och syra-bas-balans

Elektrolyt- och syra-bas-balansen ska övervakas och regelbundet kontrolleras under extrakorporeala blodreningsbehandlingar med citratantikoagulation. Om patienten redan har hypokalcemi, hyperkalcemi eller hyperkloremi måste detta korrigeras innan behandlingen påbörjas. Anpassad användning av infusionslösningar med låg kloridhalt kan också övervägas.

Noggrann övervakning krävs särskilt för hyperosmolalitet och hyperkloremi hos patienter som genomgår RCA-TPE-terapi.

Risken för pH-rubbningar i samband med hyperkloremi är högre i den pediatrika populationen.

Övervakning av kalcium

Koncentrationen av joniserat kalcium i serum ska övervakas regelbundet vid administrering av kalciumklorid. Förhållandet mellan joniserat kalcium och totalt kalcium ska övervakas för att bedöma citratakumulering, vilket inträffar när förhållandet blir $>2,25$ (se avsnitt 4.2). Om hypokalcemi eller hyperkalcemi uppstår under behandlingen ska dosen av Icalziss justeras i enlighet med detta. Om behandlingstiden förlängs eller om behandlingar med citratantikoagulation används upprepade gånger ska bisköldkörtelhormonnivåer och andra parametrar för benmetabolism också utvärderas.

Njurstenar

Kalciumklorid kan öka risken för symtomatisk njursten.

Extravasering

Intravenös administrering av kalciumsalter kan orsaka extravasering. Inspektera infusionsstället regelbundet efter tecken på extravasering. Om extravasering eller infiltration uppstår ska intravenös administrering omedelbart avbrytas. Inspektera regelbundet efter tecken på utveckling av koagulering lokalt vid infusionsstället när Icalziss infunderas i den extrakorporeala kretsen. Byte av krets ska övervägas om sådana tecken uppstår.

Metabolism och utsöndring av kalcium eller citrat

Tillstånd som påverkar metabolism och utsöndring av kalcium eller citrat kan innefatta, men är inte begränsade till, nefrokalcinos, hyperkalciuri, cancer, hyperparatyreos, hypoparatyreos, rabdomyolys och leversvikt. Hänsyn till dessa tillstånd måste övervägas noga vid förskrivning av Icalziss. Dosjusteringar kan behövas och blodkalciumnivåerna ska övervakas noggrant.

Efter utsättning av CRRT kan kalciumnivån förväntas öka på grund av kalciumfrisättning från kalcium-citratkomplexen. Tillstånd som påverkar citratmetabolismen kan påverka denna effekt. Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med tillstånd som påverkar metabolism och utsöndring av kalcium.

Behandling med Ceftriaxon

Oavsett patientens ålder får ceftriaxon inte blandas eller administreras tillsammans med någon kalciuminnehållande lösning för intravenöst bruk, även om olika infusionsslangar eller olika infusionsställen används (se avsnitt 4.5 för mer information samt 6.2).

Hypotermi

Måttlig hypotermi, vilket kännetecknas av en kroppstemperatur på 30–34 °C, kan leda till intracellulärt kalciumöverskott. Administrering av Icalziss vid hypotermiska tillstånd kan förvärra hyperkalcemi.

Använd endast om lösningen är klar och fri från synliga partiklar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ytterligare användning av kalcium på grund av andra infusionslösningar eller läkemedel behöver tas i beaktande för dosering.

Patienter som behandlas med digitalisglykosider kan uppvisa symtom på digitalisöverdosering efter administrering av kalciuminnehållande lösningar (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som innehåller D-vitamin och andra D-vitaminanaloger kan öka risken för hyperkalcemi och leda till en minskad antikoagulerande effekt.

Administrering av Icalziss och kalcimimetika som etelkalcetid och cinakalcet kan inducera hypokalcemi. Det rekommenderas att överväga utsättning av kalcimimetika under behandlingen.

Oavsett patientens ålder får ceftriaxon inte blandas eller administreras tillsammans med någon kalciuminnehållande lösning för intravenöst bruk, även om olika infusions slangar eller olika infusionsställena används (se avsnitt 6.2).

Fall av dödliga reaktioner med utfällningar av kalcium-ceftriaxon i lungor och njurar hos prematura och fullgångna nyfödda barn under 1 månad har beskrivits (se avsnitt 4.3).

Hos patienter äldre än 28 dagar kan dock lösningar som innehåller ceftriaxon och kalcium administreras i följd efter varandra om infusions slangar används på olika ställen eller om de byts ut eller spolas noggrant mellan infusionerna med fysiologisk saltlösning för att undvika utfällningar.

Sekventiella infusioner av produkter som innehåller ceftriaxon och kalcium måste undvikas vid hypovolemi.

Tiaziddiuretika minskar utsöndringen av kalcium i urinen. Försiktighet ska därför iakttas om sådana läkemedel administreras tillsammans med detta läkemedel.

Koncentrationen av filtrerbara/dialyserbara läkemedel i blodet kan minska under behandlingen på grund av att de avlägsnas av det extrakorporeala filtret. Motsvarande korrigerande behandling ska vid behov sättas in för att uppnå önskad koncentration i blodet av läkemedel som avlägsnats under behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller en mycket begränsad mängd data från användningen av kalciumklorid hos gravida patienter. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Icalziss rekommenderas inte under graviditet om det inte finns ett tydligt medicinskt behov av RCA, CRRT eller TPE.

Amning

Kalcium utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av Icalziss förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Detta läkemedel kan användas under amning om moderns kliniska tillstånd tillåter det.

Fertilitet

Det finns inga data från människor gällande påverkan på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Icalziss har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar kan orsakas av Icalziss. Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning beskrivs i avsnitt 4.4.

Följande biverkningar har beskrivits i publicerad litteratur: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar kan utlösas vid behandling med detta läkemedel (den exakta frekvensen av dessa biverkningar är inte känd):

Metabolism och nutrition	• Hypervolemi eller hypovolemi • Hyperkalcemi på grund av överdosering eller adekvat dosering av Icalziss. Om detta inträffar bör det övervägas om ackumulering av kalcium uppstått som ett resultat av ineffektiv blodrening på grund av membranocklusion (se avsnitt 4.4). • Hypokalcemi på grund av underdosering eller adekvat dosering av Icalziss. Om detta inträffar bör ackumulering av citrat övervägas (se avsnitt 4.4). • Metabolisk acidosis eller alkalos • Andra elektrolyttrubbningar (dvs. hypokalemi, hypofosfatemi och hyperkloremi)
Blodkärlet	• Hypotension
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	• Hypotermi

Följande biverkningar kan förväntas vid användning av behandlingsmetoden:

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	• Irritation vid infusionsstället och extravasering kan uppstå vid administrering av Icalziss via andra vägar än de avsedda (dvs. infusion i den extrakorporeala cirkulationen eller central veninfusion). Symtom kan innefatta sveda, nekros, vävnadsdöd, cellulit och förkalkning av mjukvävnad
---	---

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Snabb eller överdriven administrering av Icalziss kan leda till hyperkalcemi (total plasmakoncentration >3 mmol/l respektive joniserat kalcium $>1,3$ mmol/l), vilket måste korrigeras enligt vad som är medicinskt lämpligt.

Akutåtgärder, motåtgärder

Avbryt eller minska omedelbart administreringen av detta läkemedel om tecken eller symtom på hyperkalcemi uppstår. Vid kraftigt förhöjda kalciumnivåer måste kalciumnivåerna minskas snabbt. Om adekvat njurfunktion upprätthålls ska forcerad diures övervägas, med samtidig infusion av isoton natriumkloridlösning (9 mg/ml NaCl) och noggrann övervakning av vätskebalans och

elektrolytkoncentrationer i plasma. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan dialys med kalciumfritt dialysat övervägas.

Tecken och symtom på hyperkalcemi innefattar:

- Symtom i centrala och perifera nervsystemet, t.ex. letargi, desorientering och hyporeflexi
- Hjärtsymtom, t.ex. takykardi och tendens att utveckla hjärtarytmi, hypertension, förändringar i elektrokardiogrammet (förkortning av QT-intervall)
- Symtom i magtarmkanalen, t.ex. illamående, kräkningar, förstoppning, tendens att utveckla ulcus
- Symtom i njurar och urinvägar, t.ex. ökad diures, törst, aquaresis, utfällning av kalciumsalter i njurar
- Allmänna symtom, t.ex. trötthet

Snabb administrering av kalciumsalter kan också leda till kritsmak i munnen, pirningar, vallningar, perifer vasodilatation med hypotension, bradykardi, synkope och arytmier med risk för hjärtstillestånd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Elektrolytlösningar, kalciumklorid

ATC-kod: B05XA07

Icalziss är en lösning som administreras intravenöst. Den är avsedd att användas som kalciumersättning under regional citratantikoagulation (RCA) vid kontinuerliga njurersättningssterapier (CRRT och terapeutiskt plasmautbyte (TPE)), antingen som enskild behandling eller i kombination.

Kalcium är det femte vanligaste grundämnet i kroppen och därmed avgörande för nerv- och muskelsystemets funktionella integritet och för normal hjärtkontraktion. Det fungerar också som en enzymkofaktor och påverkar sekretionsaktiviteten hos endokrina och exokrina körtlar. Totala kalciumnivåer i serum varierar från 8,8 – 10,4 mg/dl (2,2 – 2,6 mmol/l) hos friska personer. Detta består av fria joner (cirka 51 %), proteinbundna komplex (cirka 40 %) och jonkomplex (cirka 9 %).

När koncentrationen av kalcium i serum understiger det normala området uppstår hypokalcemi som initialt tar sig uttryck som neuromuskulär irritabilitet vilket kan eskalera till njur- och hjärtkomplikationer. Kalcium har också en viktig roll i de kemiska reaktioner som är involverade i blodkoagulering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos det kalcium som tillhandahålls via infusion av Icalziss anses vara identiska med egenskaperna hos det kalcium som finns endogent i systemiska cirkulationen och härrör från den fysiologiska regleringen av blodkalcium.

Njurutsöndringen av kalcium påverkas av normala eller onormala fysiologiska förändringar (t.ex. förändringar i bisköldkörtelhormonnivån, njursvikt) och andra läkemedelsklasser (t.ex. D-vitamin, tiaziddiuretika) (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Under RCA-CRRT beror kalciumutsöndringen huvudsakligen på förluster av citrat-kalciumkomplex genom filtret. När CRRT avbryts, på grund av njuråterhämtning, sker utsöndring av kalcium främst i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data som anses relevanta för klinisk säkerhet utöver de data som ingår i andra avsnitt av denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Se avsnitt 6.6 för ytterligare instruktioner om användning av produkten med tillsatser.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i förpackning: 18 månader.

Hållbarhet vid användning: 72 timmar efter att det yttre omslaget har avlägsnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Påsen är en mjuk plastpåse som tillverkats av en flerskiktsfolie som består av polypropen (PP), polyamid (PA) och polyeten (PE).

Portsystemet för påsen består av en administreringsport gjord av högdensitetspolyeten, som ger tillgång till påsens innehåll, och en icke-tillgänglig medicinport, som förhindrar tillsats av medicin. Administreringsporten kommer bara att droppa när spiken har införts genom administreringsporten.

Varje fylld påse innehåller 500 ml Icalziss och är innesluten i en genomskinlig omslagspåse tillverkad av film av co-extruderad polypropen (PP) och polyamid (PA).

Förpackningsstorlek: 20 x 500 ml i en kartong

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Följande bruksanvisning ska följas:

Aseptisk teknik ska användas under hela hanteringen och administreringen till patienten.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Administrera endast om lösningen är klar och färglös och förseglingen är intakt. Vid skada ska påsen kasseras.

Avlägsna det yttre omslaget från påsen omedelbart före användning. När det yttre omslaget har avlägsnats måste Icalziss användas inom 72 timmar. Tryck ordentligt på påsen för att kontrollera att den inte läcker. Om läckage upptäcks ska lösningen omedelbart kasseras eftersom sterilitet inte längre kan garanteras. Lösningen ska användas omedelbart efter att påsen öppnats för att undvika mikrobiologisk kontaminering.

Kalciumkloridlösning har visat sig vara inkompatibelt med lösningar som innehåller bland annat oorganiskt fosfat, karbonater, tetracyklinantibiotika, ceftriaxon med flera.

Hos patienter äldre än 28 dagar (inklusive vuxna) får ceftriaxon inte administreras tillsammans med intravenösa kalciuminnehållande lösningar genom samma infusions slang (t.ex. via Y-kontakt). Om samma infusions slang används för flera infusioner i följd måste slangen spolas noggrant mellan infusionerna med en kompatibel vätska.

Avlägsna plastskyddet från administreringsporten i botten av påsen. Ta tag i den lilla vingen på porten med ena handen. Ta tag i den stora vingen på locket med andra handen och vrid. Locket kommer att lossna.

För in spiken genom gummiseptumet. Se anvisningarna för setet för anslutning. Kontrollera att vätskan flödar fritt.

Återanslut inte delvis använda påsar. Lösningen är endast för engångsbruk. Kassera all överbliven lösning. Om produkten inte används enligt bruksanvisningen är förvaringstiden och omständigheterna användarens ansvar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Lösningen kan hällas ut i avloppet utan att skada miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vantive Belgium SRL
Boulevard d'Angleterre 2
1420 Braine-l'Alleud
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65097

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-12-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-30