

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caddera 100 mmol/l, oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Caddera is beschikbaar in een infuuszak met 1500 ml kant-en-klare oplossing.

1000 ml oplossing bevat:

Calciumchloride dihydraat	14,7 g
Ca <sup>2+</sup>	100 mmol
Cl <sup>-</sup>	200 mmol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

De oplossing is helder, kleurloos en praktisch vrij van deeltjes.

Theoretische osmolariteit: 300 mOsm/l  
pH: 5,0 – 7,0

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Caddera wordt gebruikt voor calciumsubstitutie in continue niervervangende therapie (CRRT, *continuous renal replacement therapy*), langzame laag-efficiency dagelijkse dialyse (SLEDD, *sustained low-efficiency daily dialysis*), en plasmafiltraat (TPE, *therapeutic plasma exchange*) met het gebruik van citraat voor antistolling.

Caddera is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Caddera dient alleen te worden toegepast op basis van het voorschrift van een arts die bekend is met citraatantistolling in de specifieke toepassing bij CRRT, SLEDD en TPE.

#### Dosering

##### ***Volwassenen***

Caddera wordt toegediend in een zodanige hoeveelheid dat het systemisch geïoniseerd calcium binnen het gewenste bereik blijft. Tenzij anders wordt voorgeschreven, dient het normale fysiologische bereik voor systemisch geïoniseerd calcium te worden aangehouden. De beoogde bereik mag niet onder 0,9 mmol/l systemisch geïoniseerd calcium liggen.

De hoeveelheid Caddera die nodig is om de systemische, geïoniseerde calciumconcentratie binnen de gewenste bereik te houden, is afhankelijk van:

- De hoeveelheid calcium die verwijderd wordt tijdens CRRT, SLEDD en TPE

- De hoeveelheid calcium die nodig is om de effecten van het citraat in de systemische circulatie te compenseren, dat afkomstig kan zijn van de citraatoplossing die gebruikt wordt voor de regionale antistolling of van plasmapreparaten die worden gebruikt als substitutievloeistof in TPE.
- Calciumuitwisseling tussen het plasma en andere delen van het lichaam van de patiënt.
- Elke bedoelde verandering aan de basale systemische calciumconcentratie.
- Elk effect op de geïoniseerde calciumconcentratie van de patiënt door andere medische ingrepen.

Bij het inschatten van de hoeveelheid calcium die is verwijderd tijdens CRRT, SLEDD en TPE, dient de arts het volgende in overweging te nemen:

- Permeabiliteit van het filtermembraan voor calcium en calcium-citraat-complexen.
- De calciumconcentratie in de toegepaste vloeistoffen tijdens CRRT, SLEDD en TPE, zoals dialysevloeistoffen, hemofiltratie-oplossingen of substitutievloeistoffen in TPE.
- De voorgeschreven bloedstroomsnelheid en andere voorgeschreven stromen van vloeistoffen tijdens de therapie; dit omvat specifiek de 'effluent flow', d.w.z. de vloeistof verwijderd uit het extracorporale circuit waarmee calcium wordt geëlimineerd. In CRRT is een gebruikelijke calciumdosering 1,7 – 1,8 mmol/l effluent.

De dosering van Caddera dient te worden gecontroleerd door het regelmatig meten van het systemisch geïoniseerd calcium. Op basis van deze controles worden aanpassingen gedaan in de stroomsnelheid van Caddera, zodat de beoogde bereik voor het systemisch geïoniseerd calcium wordt bereikt.

Een maximale dosering van 3 liter per dag is aanbevolen en chronisch gebruik wordt afgeraden.

#### ***Pediatrische patiënten***

De dosering van Caddera bij kinderen is gelijk aan de dosering in volwassenen. Doordat er bij kinderen over het algemeen lagere 'effluent flows' worden voorgeschreven, zullen de absolute stroomsnelheden van Caddera in kinderen ook lager zijn.

#### **Wijze van toediening**

- Infusie alleen door een pomp van het extracorporale hemodialyseapparaat, die door de fabrikant bedoeld is voor infusie van een 100 mmol/l calciumchloride-oplossing en een passende afstemming van vloeistofvolumes bepaald.
- Infusie alleen in het extracorporale bloedcircuit of, indien aanbevolen in de gebruiksaanwijzing van het extracorporale hemodialyseapparaat, via een separate centrale veneuze katheter. Caddera is niet geschikt voor intramusculaire of subcutane toediening.
- De gebruiksaanwijzingen van de fabrikant van het gebruikte extracorporale hemodialyseapparaat en van de katheter moeten worden gevolgd.

Voor instructies over het gereedmaken van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Hypercalciëmie (zie rubriek 4.4)
- Hyperchloremie (zie rubriek 4.4)

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Calciumchloride-infusieoplossingen moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met digitalisglycosiden. Bij patiënten met een verhoogd risico op hartritme stoornissen moet continue monitoring van het electrocardiogram worden overwogen tijdens antistolling met citraat en de toediening van calcium (zie rubriek 4.5).

Bijkomende ziekten waarbij het metabolisme en de excretie van calcium wordt beïnvloed, zoals onder andere bij, maar niet alleen nefrocalcinose, hypercalciurie en overdosering van vitamine D, moeten

zorgvuldig in overweging genomen worden bij het voorschrijven van Caddera. Aanpassingen van de dosering kunnen nodig zijn en de serumcalciumconcentraties moeten nauwgezet worden gemonitord. Bij een al bestaande hypercalciëmie dient de initiële infuussnelheid van het calcium te worden verlaagd en dient nauwgezette monitoring van de serumcalciumconcentraties plaats te vinden. Een bestaande hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd vóór de start van antistolling met citraat. Een bestaande hyperchloremie kan worden gecorrigeerd door adequate dialysecondities; als alternatief kan een aangepaste toediening van chloride-arme infuusoplossingen worden overwogen.

De voorzorgsmaatregelen moeten tijdens de toegepaste extracorporale hemodialyse worden voortgezet. De elektrolyt- en zuur-base-balans moeten regelmatig worden gecontroleerd tijdens extracorporale hemodialysebehandelingen met citraatantistolling. Wanneer het infuus wordt toegediend via het extracorporale circuit dan dient de plaats waar Caddera wordt toegediend regelmatig te worden gecontroleerd op tekenen van lokale bloedstolling en wanneer dit optreedt, moet een aanpassing van het extracorporale circuit worden overwogen.

Tijdens de toepassing van Caddera, dient de geïoniseerde calciumconcentratie in het serum regelmatig te worden gecontroleerd. De calciumstatus van de patiënt en de verandering tijdens hemodialyse moet worden gevolgd. Als hypocalciëmie aanwezig is of neigt te ontstaan, dan is het mogelijk nodig om aanvulling van calcium te starten of te verhogen. Als hypercalciëmie aanwezig is of neigt te ontstaan (bijv. door accumulatie van calcium veroorzaakt door inefficiënte bloedzuivering als gevolg van een verstopt membraan of overdosering), dan is het mogelijk nodig om de calciumaanvulling te verlagen. Hypocalciëmie en een onverwacht hoge behoefte aan Caddera om de systemische, geïoniseerde calciumconcentratie te stabiliseren binnen de gewenste bereik, kan worden veroorzaakt door accumulatie van citraat: citraatantistolling resulteert meestal in een matige toename van de systemische citraatconcentratie en van systemisch aanwezige calciumcitraatchelaatcomplexen. Een verstoord citraatmetabolisme kan leiden tot de accumulatie van citraat. Een ratio van systemisch totaal calcium tot systemisch geïoniseerd calcium boven 2,25 kan duiden op klinisch relevante citraataccumulatie en manieren om de systemische citraatconcentratie te verlagen moeten worden geëvalueerd of er moet overwogen worden in zijn geheel te stoppen met de citraatantistolling in combinatie met extracorporale hemodialyse. Naast het monitoren van systemisch geïoniseerd calcium kan het monitoren van parathyroïdhormoon en andere parameters van botmetabolisme worden overwogen, met name wanneer de duur van de behandeling is verlengd (d.w.z. langer dan 2 weken) of wanneer behandelingen met citraatantistolling herhaaldelijk worden toegepast.

Na het stopzetten van extracorporale hemodialyse met citraatantistolling zal het citraatmetabolisme doorgaan en de calcium die vrijkomt uit de calciumcitraatchelaatcomplexen kan leiden tot geïoniseerd hypercalciëmie.

Een calciumchloride-injectie is irriterend voor de aders en mag niet worden geïnjecteerd in weefsels, omdat ernstige necrose en huiderosie kan optreden. Zorgvuldige voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om extravasatie of toevallige infusie in perivasculaire weefsels te voorkomen. In geval van perivasculaire infiltratie dient de intraveneuze toediening op die plek onmiddellijk te worden gestopt. Ongecontroleerde toediening moet worden voorkomen (d.w.z. gebruik een pomp die alleen wordt gebruikt voor de toediening van calcium) om risico's die gerelateerd zijn aan onjuistheden m.b.t. dosering te verlagen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aanvullende toepassingen van calcium door de toediening van andere infuusoplossingen of geneesmiddelen moeten worden meegenomen bij het bepalen van de dosering.

Er mogen geen andere stoffen of oplossingen worden toegevoegd aan Caddera. Wanneer Caddera niet wordt toegepast via het extracorporale circuit maar via een separate centraal veneuze katheter, dan mag het overeenkomstige katheterlumen niet worden gebruikt voor een ander, parallel infuus. Let op, calciumchloride-oplossingen zijn niet verenigbaar met verschillende andere oplossingen die bijv. inorganisch fosfaat, carbonaat, tetracycline antibiotica, ceftriaxon en andere stoffen bevatten.

Patiënten die worden behandeld met digitalisglycosiden kunnen symptomen van overdosering van digitalisglycosiden vertonen na toepassing van calciumbevattende oplossingen (zie rubriek 4.4).

Thiazidediuretica verlagen de calciumexcretie via de urine. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer deze geneesmiddelen worden toegediend met zowel calciumchloride als andere calciumbevattende preparaten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van calciumchloride in zwangere vrouwen.

Er zijn onvoldoende dierstudies op het gebied van reproductieve toxiciteit uitgevoerd (zie rubriek 5.3). Caddera wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische conditie van de vrouw CRRT, SLEDD of TPE vereist.

##### Borstvoeding

Calcium wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar met therapeutische doseringen van calciumchloride wordt er geen effect op het kind verwacht. Caddera kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt, tenzij de klinische conditie van de vrouw dit vanwege andere redenen niet toelaat.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens van de effecten van calciumchloride op de vruchtbaarheid in de mens beschikbaar.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn te verwachten tijdens de behandelingsmethode:

##### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

- Hypothermie

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

- Hyper- of hypohydratie
- Hypercalciëmie bij een dosering van Caddera die als juist wordt beschouwd. In dit geval moet gelet worden op accumulatie van calcium door inefficiënte hemodialyse als gevolg van een verstopt membraan (zie rubriek 4.4)
- Hypocalciëmie door onderdosering van Caddera. In dit geval moet gelet worden op een accumulatie van citraat, die gerelateerd is aan het gebruik van citraatantistolling tijdens CRRT, SLEDD en TPE (zie rubriek 4.4)
- Metabole acidose of alkalose
- Andere elektrolytstoornissen (bijv. hypokaliëmie, hypofosfatemie)

##### *Bloedvataandoeningen*

- Hypotensie

De volgende bijwerkingen moeten worden beschouwd als specifiek gerelateerd aan de toepassing van Caddera:

##### *Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties*

- Toepassing van Caddera anders dan via de bedoelde toedieningsroutes (d.w.z. infusie in het extracorporale circuit of centraal veneuze infusie). In deze context kan er irritatie op de plaats

van toediening optreden. Extravasatie kan leiden tot verbranding, necrose en huiderosie van weefsel, cellulitis en verkalking van zacht weefsel

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

- Hypercalciëmie door overdosering van Caddera (zie rubriek 4.9).

De precieze frequentie van het optreden van deze bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## 4.9 Overdosering

Snelle of excessieve toediening van calciumzouten kan leiden tot hypercalciëmie (met respectievelijk een totale plasmaconcentratie > 3 mmol/l en geïoniseerd calcium > 1,2 mmol/l). Te snelle injectie van calciumzouten kan ook leiden tot kenmerken en symptomen van hypercalciëmie alsmede krijtachtige smaak, tintelen, opvliegers, misselijkheid, braken en perifere vasodilatatie met hypotensie, bradycardie, syncope en hartritme stoornissen met de mogelijkheid tot hartstilstand.

Kenmerken en symptomen van hypercalciëmie

- Centraal zenuwstelselaandoeningen, zoals lethargie, desoriëntatie, hyporeflexie
- Hartaandoeningen, zoals tachycardie en neiging om hartritme stoornissen te ontwikkelen, hypertensie, veranderingen in het electrocardiogram (verkorting van QT-interval)
- Maag-darmstelselaandoeningen, zoals misselijkheid, braken, constipatie, neiging om maag-darmzweren te ontwikkelen
- Nier- en urinewegaandoeningen, zoals verhoogde diurese, dorst, excretie van water, afzetting van calciumzouten in de nieren
- Algemene aandoeningen, zoals moeheid.

Hypercalcemische crisis (totale plasma calciumconcentratie > 4 mmol/l) leidt tot braken, koliek, intestinale atonie, intestinale obstructie, gegeneraliseerde asthenie, bewustzijnsstoornissen, initiële verhoogde diurese die vervolgens vaak vermindert of volledig verdwijnt.

Therapie

Stop onmiddellijk met Caddera of verlaag de dosering.

Vooraf in gevallen van sterk verhoogde calciumconcentraties is een acute verlaging van de calciumconcentratie noodzakelijk. Daarom moet in het geval van voldoende nierfunctie geforceerde diurese met gelijktijdige toediening van normale zoutoplossing (0,9% NaCl) worden overwogen onder strikte controle van de vloeistofbalans en plasma-elektrolytenconcentraties. Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie kan dialyse tegen een calciumvrij dialysaat geïndiceerd zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Electrolytoplossingen, calciumchloride

ATC-code: B05XA07

Oplossing voor calciumsubstitutie in CRRT, SLEDD en TPE bij gebruik van regionale citraatantistolling.

Basisprincipes van extracorporale hemodialyse en regionale citraatantistolling zoals CRRT, SLEDD en TPE

Extracorporale hemodialysetherapieën worden toegepast bij verschillende indicaties, bijvoorbeeld CRRT, SLEDD en TPE. Deze therapieën hebben gemeen dat het bloed uit de bloedcirculatie van de patiënt wordt genomen en wordt geleid door een extracorporaal circuit. Hierin wordt het bloed gezuiverd van toxische stoffen, waarbij het type afhankelijk is van het soort extracorporale hemodialyse. Nadat het bloed is gezuiverd, wordt het bloed terug naar de bloedcirculatie van de patiënt geleid.

Extracorporale hemodialysetechnieken vereisen over het algemeen antistolling om te voorkomen dat het bloed stolt in het extracorporale circuit. Afhankelijk van de status van de patiënt en het soort extracorporale hemodialyse, besluit de voorschrijvend arts om regionale antistolling met citraat toe te passen. In deze gevallen wordt het citraat toegediend aan het bloed van de patiënt zodat het oplosbare chelaatcomplexen vormt met het geïoniseerde calcium, waardoor de geïoniseerde calciumconcentratie in het bloed dat door het extracorporale circuit stroomt wordt verminderd.

Afhankelijk van de individuele extracorporale hemodialysetherapie in combinatie met citraatantistolling wordt calcium in variabele hoeveelheden geëxtraheerd uit het bloed van de patiënt waardoor calciumsubstitutie nodig is. Bovendien bereikt een deel van het citraat dat wordt toegediend voor regionale antistolling met het gezuiverde bloed onvermijdelijk de systemische circulatie van de patiënt. Dit induceert een verhoging van de systemische citraatconcentratie, welke over het algemeen stabiliseert op een nieuw niveau afhankelijk van de werkelijke citraatinfuussnelheid en het citraatmetabolisme in de lever en andere weefsels. In het extracorporale circuit bindt het citraat aan het geïoniseerde calcium en vermindert de systemische, geïoniseerde calciumconcentratie, wat kan worden tegengegaan door calciumsubstitutie.

Calciumcitraatchelaatcomplexen die aanwezig zijn in het bloed van de patiënt vallen uiteen wanneer meer citraat wordt gemetaboliseerd dan er systemisch binnenkomt. Als netto-effect, blijft het vrij geïoniseerde calcium in het bloed van de patiënt en wordt daarna opnieuw gedistribueerd in het lichaam, waar het zijn essentiële functies uitoefent in de botvorming en als een elektrolyt met cruciale cellulaire functies in het lichaam (zoals in spiercellen en neuronen).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Caddera moet worden toegediend via een pomp van het extracorporale hemodialyseapparaat, die is bedoeld voor het toedienen van calcium.

### Distributie/Biotransformatie/Eliminatie

Aangezien het therapeutisch doel van Caddera in calciumsubstitutie in CRRT, SLEDD en TPE met gebruik van regionaal citraatantistolling beperkt is tot het stabiliseren van het calcium in het bloed van de patiënt binnen de fysiologische concentraties, worden de farmacokinetische eigenschappen van calcium dat door toediening van Caddera in het bloed terechtkomt gelijkgesteld aan die van endogeen calcium in de systemische circulatie en die als gevolg van de fysiologische regulering van het calcium in het bloed.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver beschikbaar.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Voor stoffen waarvan bekend is dat zij onverenigbaar zijn met calcium wordt verwezen naar rubriek 4.5.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Houdbaarheid na opening: de inhoud dient onmiddellijk te worden gebruikt.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Infuuszak is beschikbaar in een infuuszak met 1500 ml kant-en-klare oplossing.

Het geneesmiddel wordt per paar geleverd als twee identieke infuuszakken die kunnen worden gescheiden door middel van een scheurrand. De infuuszak is gemaakt van een op polyolefine gebaseerde folie. Elke infuuszak heeft een verbindingskanaal gemaakt van polyolefine en een connector gemaakt van polycarbonaat en is omhuld door een meerlagig beschermingsfolie.

### Verpakkingsgrootte

8 zakken van 1500 ml

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Verwijdering

De oplossing is voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing en beschadigde verpakkingen moeten worden weggegooid.

### Gebruik

De volgende punten moeten worden uitgevoerd voordat de infuuszak wordt gebruikt:

1. Splits de twee zakken door middel van de scheurrand.
2. Verwijder de omverpakking pas direct voor gebruik. Controleer de infuuszak (etiket, houdbaarheidsdatum, helderheid van de oplossing, geen beschadigingen aan zak en omverpakking).  
Plastic verpakkingen kunnen soms beschadigd raken tijdens transport van de fabrikant naar de dialysekliniek of ziekenhuis of binnen de kliniek of het ziekenhuis zelf. Dit kan leiden tot contaminatie en de groei van bacteriën of schimmels in de oplossing. Het zorgvuldig controleren van de infuuszak en de oplossing is daarom essentieel. In het bijzonder moet gelet worden op zelfs de kleinste beschadiging aan de sluiting van de infuuszak, de gelaste naden en de hoeken van de infuuszak. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze kleurloos en helder is en als de infuuszak en de connector intact en niet beschadigd zijn.
3. Hang de infuuszak aan de daarvoor bestemde plaats met het ophangpunt.
4. Om verbinding te maken verwijder de dop van de connector. De connector past alleen aan zijn tegenhanger zodat een verkeerde verbinding wordt voorkomen. Raak het onbeschermde deel niet aan, in het bijzonder de punt van de connector. De binnenkant van de connector is steriel en niet bedoeld om verder te worden behandeld met chemische desinfectiemiddelen. Verbind de connector met de juiste tegenhanger en druk deze samen totdat deze met de richting van de klok mee kan worden gedraaid tegen de weerstand in tot het stoppunt. Een 'klik' geluid is te horen wanneer de verbinding is gemaakt.
5. Ga verder met de volgende stappen zoals aangegeven in de omschrijving van de behandeling.

Aan de oplossing mogen geen andere geneesmiddelen worden toegevoegd of mag niet gebruikt worden als perifere intraveneuze infusie. Zie ook rubriek 4.2.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 121305

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2019  
Datum laatste verlenging: 14 november 2023

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 25 augustus 2023