GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM AP-HP
solution à diluer pour perfusion

Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 79450770

PRÉSENTATION
Solution incolore
Poche plastique de 500 mL présentée dans un suremballage plastique transparent
Carton de 20 poches

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver entre 15 °C et 30 °C

COMPOSITION
Gluconate de calcium monohydraté ..... 35 g (70 g/L)
Glucoheptonate de calcium ..... 16,4 g (32,8 g/L)
Excipient : eau pour préparations injectables ..... pour 500 mL

Apports :
Calcium = 0,22 mmol/mL = 8,9 mg/mL

SOLUTION HYPERTONIQUE
Osmolarité calculée : 669 mOsmol/L

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM
Apport de calcium en nutrition parentérale (solution utilisée pour fabriquer des mélanges de nutrition parentérale).
Cette solution doit exclusivement être utilisée par les Pharmacies à Usage Intérieur. Il convient de sécuriser le circuit du médicament, afin de limiter au maximum le risque de dispensation de poches de GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM AP-HP à un service de soins.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Posologie
Apports journaliers recommandés en calcium selon les âges lors d'une nutrition parentérale (1) :

Age		Apport recommandé en calcium
Prématuré	Premiers jours de vie	0,8 à 2 mmol/kg/j soit 32 à 80 mg/kg/j
	Phase de croissance	1,6 à 3,5 mmol/kg/j soit 64 à 140 mg/kg/j
Nouveau-né et Nourrisson < 6 mois		0,8 à 1,5 mmol/kg/j soit 32 à 60 mg/kg/j
Nourrisson de 7 à 12 mois		0,5 mmol/kg/j soit 20 mg/kg/j
Enfant et Adolescent de 1 à 18 ans		0,25 à 0,4 mmol/kg/j soit 10 à 16 mg/kg/j
Adulte (>18 ans)		A adapter selon le poids, l'état clinique et biologique du malade, en particulier la calcémie

Mode d'administration

- Solution utilisée par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) pour fabriquer des mélanges de nutrition parentérale. Ces mélanges sont ensuite administrés par perfusion intraveineuse lente.
- Ne retirer la poche du suremballage qu'immédiatement avant emploi. Utiliser immédiatement après l'insertion du dispositif de prélèvement (*Cf*. Mises en garde et précautions d'emploi).
- De nombreuses incompatibilités physico-chimiques existent (*Cf*. Incompatibilités physico-chimiques).

CONTRE-INDICATIONS (2–4)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Hypercalcémie, notamment chez les malades présentant une hyperparathyroïdie, une hypervitaminose D, des tumeurs malignes décalcifiantes, une insuffisance rénale, une ostéoporose du fait d'une immobilisation, une sarcoïdose, un syndrome du lait et des alcalins
- Hypercalciurie
- Traitement par les digitaliques (2) (*Cf.* Interactions médicamenteuses)

La seule exception pourrait être une administration intraveineuse de calcium impérative pour le traitement des symptômes d'hypocalcémie sévère en cas d'engagement du pronostic vital du malade si des alternatives thérapeutiques plus sûres ne sont pas disponibles et si l'administration de calcium par voie orale n'est pas possible.

- Ceftriaxone chez les nouveau-nés : la ceftriaxone ne doit pas être administrée simultanément, ni séquentiellement chez les nouveau-nés âgés de moins de 28 jours, par voie intraveineuse avec des solutions contenant du calcium en raison du risque de précipitation du sel de ceftriaxone-calcium, potentiellement fatal chez le nouveau-né prématuré ou non. Pour les malades âgées de plus de 28 jours, *cf*. Mises en garde et précautions d'emploi et Incompatibilités physico-chimiques.
- De nombreuses incompatibilités physico-chimiques existent (*Cf*. Incompatibilités physico-chimiques).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde

SOLUTION HYPERTONIQUE : à diluer avant emploi

- Cette préparation hospitalière est réservée aux unités de production des PUI pour la préparation de poches de nutrition parentérale. En conséquence, il est recommandé de prendre toute disposition pour en garantir le bon usage (5).
- Aluminium présent à une concentration inférieure à 1 microgramme/mL (*Cf.* Annexe).
- Les sels de calcium doivent être utilisés avec précaution après confirmation de l'indication chez les malades présentant une néphrocalcinose, une maladie cardiaque, une sarcoïdose (maladie de Boeck), chez les patients recevant de l'adrénaline et chez les personnes âgées (2). L'insuffisance rénale peut être associée à une hypercalcémie et une hyperparathyroïdie secondaire. Chez les malades présentant une insuffisance rénale, le calcium ne doit donc être administré par voie parentérale qu'après confirmation de l'indication. De plus, le bilan phosphocalcique doit être surveillé (2).
- Chez les malades de plus de 28 jours, la ceftriaxone peut être administrée de manière séquentielle dans des lignes de perfusions différentes. Si la même ligne de perfusion est utilisée pour une administration séquentielle, la ligne doit être minutieusement rincée avec un liquide compatible (par exemple : solution de sérum physiologique) afin d'éviter toute précipitation (*Cf*. Incompatibilités physico-chimiques).

Précautions d'emploi

- Les solutions contenant du calcium doivent être administrées lentement pour minimiser la vasodilatation périphérique et la dépression cardiaque. Un contrôle de la fréquence cardiaque ou de l'ECG doit être effectué en cas d'injections intraveineuses ; en effet, une bradycardie avec vasodilatation ou une arythmie peuvent se produire en cas d'administration trop rapide de calcium (2).

- La solution doit être inspectée visuellement afin de détecter tout dommage de la poche, toute particule et tout signe visible de détérioration avant utilisation :
  - Ne pas utiliser si le suremballage ou la poche est endommagée.
  - Éliminer toute poche partiellement utilisée.
  - Ne pas reconnecter une poche partiellement utilisée.

- Modalités de manipulation de la poche Clear-Flex® :

1. Ouverture du suremballage :
   - Ouvrir le suremballage juste avant son utilisation.
   - Vérifier que la poche ne fuit pas en la comprimant fermement. Éliminer toute poche présentant une fuite.
   - Vérifier la limpidité de la solution.
2. Mise en place des tubulures
   - Prendre toutes les précautions usuelles d'asepsie.
   - Casser la languette de sécurité de la poche, par simple pression.
   - Enfoncer l'ensemble jusqu'à entendre un clic indiquant que le film Clear-flex® a été perforé et que la sécurité est bien enclenchée. Une fois enfoncé, il est déconseillé de percuter une seconde fois, afin d'éviter tout risque de fuite de la solution.
   - Connecter une tubulure Luer Lock femelle à l'aide d'un adaptateur mâle-mâle sur l'embout Luer-lock femelle de la poche plastique.

- ATTENTION : prendre toutes précautions pour éviter de percer la poche avec la pointe du perforateur.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

- **Évalué dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (6)

Associations contre-indiquées

+ L'association de la digoxine et des digitaliques avec les sels de calcium par voie IV est contre-indiquée, hormis supplémentation parentérale. Elle entraîne un risque de troubles du rythme graves, voire mortels.

Associations à prendre en compte (2,4)

+ Diurétiques thiazidiques et apparentés : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium, exposition à une insuffisance rénale fonctionnelle.

- **Quelques données supplémentaires** (2,4,7)

+ Adrénaline
+ Antagonistes calciques
+ Ceftriaxone chez les nouveau-nés (*Cf.* Contre-indications et Incompatibilités physico-chimiques)
+ Ceftriaxone chez les malades de plus de 28 jours(C*f*. Mises en garde et précautions d'emploi et Incompatibilités physico-chimiques)
+ Magnésium
+ Médicaments exposant à des lithiases rénales calciques : acétazolamide, dorzolamide, vitamine C à fortes doses, indinavir, sulfadiazine, triamtérène.
+ Vitamine D et dérivés : majoration du risque d'hypercalcémie par addition de l'effet hypercalcémiant.

INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES (2–4)

Les sels de calcium peuvent former des complexes avec beaucoup de médicaments, ce qui peut conduire à la formation d'un précipité.

+ Ceftriaxone
  - chez les nouveau-nés (≤ 28 jours), prématurés ou non :

L'utilisation simultanée de ceftriaxone et de produits contenant du calcium administrés par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les nouveau-nés (≤ 28 jours), prématurés ou non, même en

utilisant des lignes de perfusion ou des sites de perfusion différents. En effet, des réactions fatales associées à la précipitation de la ceftriaxone sous forme de sel de calcium dans les poumons et/ou les reins ont été décrites chez des nouveau-nés prématurés et des nouveau-nés à terme âgés de moins d'un mois, ayant reçu de la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium par voie intraveineuse.
La ceftriaxone ne doit pas être administrée simultanément, ni séquentiellement chez le nouveau-né (âgés de moins de 28 jours), par voie intraveineuse avec des solutions contenant du calcium.

- chez les malades > 28 jours :

Si nécessaire, la ceftriaxone peut être administrée chez les malades âgés de plus de 28 jours, de manière séquentielle en utilisant des lignes de perfusion différentes. Si la même ligne de perfusion est utilisée pour une administration séquentielle, la ligne doit être soigneusement rincée avec un liquide compatible (ex : solution saline physiologique) afin d'éviter toute précipitation.

+ Agents oxydants, bicarbonates, carbonates solubles, citrates, oxalates, phosphates, sulfates et tartrates

+ Amphotéricine, céfalotine de sodium, nafate de céfamandole, céfazoline de sodium, chlorhydrate de dobutamine, novobiocine de sodium, prochlorpérazine et tétracyclines

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour.
Toutefois, le suivi de grossesses exposées au calcium par voie injectable est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation du calcium injectable ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire (2–4)**.**

Allaitement

D'après l'OMS, l'administration de gluconate de calcium est possible pendant l'allaitement (8).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Effets sur la vigilance

Le gluconate et le glucoheptonate de calcium ne figurent pas dans les listes mentionnées dans les arrêtés du 8 août 2008 et du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (9,10).
Le gluconate de calcium entre dans la composition de spécialités commercialisées (2).
Le glucoheptonate de calcium entre dans la composition de spécialités commercialisées (3,4).
Ils n'ont aucun effet, ou un effet négligeable, sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections cardiaques : arythmie cardiaque, bradycardie
- Affections vasculaires : bouffée congestive principalement après une injection trop rapide, calcifications vasculaires, collapsus vasomoteur (potentiellement fatal), hypotension, vasodilatation
- Affections gastro-intestinales : nausée, vomissement
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : abcès, douleur au point d'injection, induration tissulaire, nécrose, précipitation de ceftriaxone sous forme de sels de calcium (C*f.* Incompatibilités physico-chimiques) (2–4), réaction inflammatoire, risque d'extravasation, sensation de brûlure, sensation de chaleur, sudation

Signalez tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE (2–4)

Plusieurs manifestations liées à l'hypercalcémie peuvent survenir en cas de surdosage :

- Manifestations psychiatriques : anorexie, confusion
- Manifestations neuromusculaires : coma, faiblesse musculaire
- Manifestations cardio-vasculaires : arythmie pouvant aller à l'arrêt cardiaque, déshydratation, hypertension
- Manifestations gastro-intestinales : constipation, douleur abdominale, nausée, polydipsie, vomissement
- Manifestations musculo-squelettiques et systémiques : douleur osseuse
- Manifestations rénales et urinaires : polyurie, calcification rénale
- Manifestations générales et anomalies au site d'administration : somnolence ; si l'injection intraveineuse est trop rapide, des symptômes d'hypercalcémie peuvent apparaître ainsi qu'un goût de craie, des bouffées de chaleur et de l'hypotension (2–4).

Conduite à tenir en cas de surdosage (4)
Réhydrater le malade pour diminuer la calcémie et augmenter le volume extracellulaire, si nécessaire administrer une perfusion de chlorure de sodium. Si besoin administrer de la calcitonine pour diminuer la concentration en calcium sérique.
Administrer du furosémide pour augmenter l'excrétion du calcium (ne pas utiliser les diurétiques thiazidiques car ils augmentent l'absorption rénale du calcium).
En cas d'échec de ces traitements, envisager une hémodialyse ou dialyse péritonéale si les symptômes aigus persistent.
Tout au long du traitement, surveiller les électrolytes plasmatiques.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

• Classe et code ATC : B-Sang et organes hématopoïétiques. B05BB- Solutions modifiant le bilan électrolytique. B05BB01

• Propriétés pharmacologiques (2,4)
Le calcium est l'élément minéral le plus abondant dans l'organisme humain (approximativement 1,5 % du poids corporel total). Plus de 99 % du calcium total de l'organisme sont localisés au niveau des os et des dents, approximativement 1 % est dissous dans le liquide intra et extracellulaire.
La concentration physiologique plasmatique du calcium se situe entre 2,25 et 2,62 mmol/L. Environ 50 % du calcium plasmatique sont fixés à l'albumine, le calcium total plasmatique est donc associé à la concentration de protéine plasmatique. La concentration de calcium ionisé est comprise entre 1,23 et 1,43 mmol/L, régulée par la calcitonine et la parathormone.
L'hypocalcémie (calcium total inférieur à 2,25 mmol/L ou calcium ionisé inférieur à 1,23 mmol/L, respectivement) peut être induite par une insuffisance rénale, un déficit en vitamine D, un déficit en magnésium, une transfusion sanguine massive, des tumeurs ostéoblastiques malignes, un hypoparathyroïdisme ou une intoxication aux phosphates, oxalates, fluorures, strontium ou radium.
L'hypocalcémie peut être accompagnée des symptômes suivants : excitabilité neuromusculaire accrue allant jusqu'à la tétanie, paresthésie, spasme carpo-pédal (contracture touchant à la fois les muscles supérieurs et inférieurs accompagnée de fourmillements), spasme des muscles lisses, par exemple, sous la forme de colique intestinale, faiblesse musculaire, dysarthrie, confusion et crise convulsive cérébrale.
Le gluconate et le glucoheptonate de calcium sont administrés à des doses visant à restaurer ou maintenir les concentrations physiologiques de calcium.

Propriétés pharmacocinétiques

Distribution
Après injection, le calcium administré montre le même comportement de distribution que le calcium endogène. Environ 50 % du calcium plasmatique total sont sous la forme ionisée physiologiquement active, environ 45 % sont liés aux protéines, principalement à l'albumine et 5 % sont complexés avec des anions.

Biotransformation
Après injection, le calcium administré s'ajoute au pool de calcium intravasculaire et est assimilé par l'organisme de la même manière que le calcium endogène.
Élimination
L'excrétion du calcium s'effectue dans l'urine bien qu'une large proportion subisse une réabsorption tubulaire rénale (2,4).

Données de sécurité non clinique (2)
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. Clin Nutr. 2018;37:2360-5.

2. ANSM. RCP GLUCONATE DE CALCIUM 10%® B. BRAUN, solution pour perfusion [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69270457

3. ANSM. RCP GLUCONATE DE CALCIUM 10%® LAVOISIER, solution pour perfusion [Internet]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=66842675 (dernière consultation le 10/09/2018)

4. ANSM. RCP GLUCONATE DE CALCIUM 10 %® PROAMP, solution injectable [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: Title: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68332774

5. HAS. Nutrition parentérale en néonatologie - Méthode Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. 2018 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-18-23_280.pdf

6. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

7. Application Prescrire. Interactions médicamenteuses, Calcium. Association Mieux Prescrire, Paris; janvier 2024.

8. World Health Organization. Breastfeeding and maternal medication : recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/62435

9. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

10. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

ANNEXE

Risques associés à la teneur en aluminium observée dans la solution GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM AP-HP utilisée pour la préparation de mélanges de nutrition parentérale

Octobre 2019

La solution à diluer pour perfusion GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM AP-HP contient de l'aluminium à des teneurs reconnues dans la zone à risque de toxicité notamment lors d'un usage pour administration parentérale prolongée.

Le risque de toxicité par apport d'aluminium, initialement mis en évidence pour les solutés de dialyse de grand volume utilisés en administration chronique, suscite de nouvelles investigations pour les solutions utilisées en nutrition parentérale, et notamment dans le domaine pédiatrique compte tenu des facteurs de co-morbidité. Quelques éléments d'information et de réflexion sur ce risque sont résumés ci-après.

L'aluminium présent dans la solution de gluconate-glucoheptonate de calcium provient des matières premières elles-mêmes (gluconate de calcium et glucoheptonate de calcium). Ainsi, la présence d'aluminium dans la solution de gluconate-glucoheptonate de calcium est une caractéristique intrinsèque à cette formulation.

Les données dont nous disposons à ce jour sur un nombre limité de lots conditionnés en poche plastique étudiés au cours du temps montrent que la présence d'aluminium dans la solution reste à un niveau inférieur à 1 microgramme d'Al/mL.

Enfin, les publications rappellent que les malades peuvent être exposés à d'autres sources d'aluminium, notamment les solutions de phosphates inorganiques, les solutions concentrées de glucose conditionnées en flacons de verre et les dispositifs d'administration.

Différents travaux internationaux concluent à des zones de risque de toxicité en fonction de l'apport quotidien en aluminium par la voie parentérale. Bien qu'il n'y ait pas de consensus international établi, **il est admis qu'un apport parentéral total d'aluminium dépassant 4 à 5 microgrammes/kg/jour constitue un seuil de risque pour les malades ayant une fonction rénale altérée, notamment les nouveau-nés prématurés, les insuffisants rénaux, les malades âgés, les femmes enceintes, les malades atteints de brûlures**[1,2]**.** La toxicité porte sur le SNC et le squelette. Dans le code fédéral américain, il est indiqué qu'une accumulation tissulaire pourrait se produire à des niveaux d'administration même inférieurs à ce seuil de 4 à 5 microgrammes/kg/jour. Dans la littérature médicale, certains auteurs considèrent que, chez le nouveau-né prématuré, une quantité même inférieure à 2 microgrammes/kg/jour peut être toxique[2].

Compte tenu de ces différents éléments de connaissance quant à l'apport d'aluminium par la solution de gluconate-glucoheptonate de calcium et des évaluations de risque proposées au niveau international, **il est recommandé de tenir compte de la présence d'aluminium lors de la prescription et de la fabrication des mélanges de nutrition parentérale en fonction des différents constituants susceptibles d'apporter de l'aluminium en quantité significative.**

Il n'est pas possible actuellement de proposer une évaluation générale du rapport bénéfices-risques des solutions de nutrition parentérale contenant du gluconate-glucoheptonate de calcium. Cette évaluation ne peut se faire qu'individuellement, pour chaque malade, en tenant compte de :

- la situation clinique : âge, état de la fonction rénale,
- la quantité d'aluminium apportée par la solution de gluconate-glucoheptonate de calcium AP-HP. Celle-ci est inférieure à 1 microgramme/mL.
- la durée d'exposition à cette source d'aluminium,
- les alternatives éventuelles : possibilité de prescrire des poches de nutrition parentérale ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) – Privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication est une recommandation de l'IGAS dans son rapport n°2014-168R de janvier 2015 « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique ».

1. FDA - CFR - Code of Federal Regulations Title 21; Hernandez-Sanchez A *et al*.
2. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2013 ; 6, 230-8.