

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miacalcic 100 IU/ml injektio- ja infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml liuos sisältää 100 IU kalsitoniinia (lohen synteettinen), missä yksi IU vastaa noin 0,167 mikrog vaikuttavaa ainetta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (injektioneste/infuusioneste).

Kirkas, väritön vesipohjainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen, kuten potilaille joilla on viimeaikaisia osteoporoottisia murtumia.
- Pagetin luutaudin hoitoon, ainoastaan potilaille joille muut hoidot eivät tehoa tai ne eivät sovi, esimerkiksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.
- Maligniteettiin liittyvän hyperkalsemian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lohen kalsitoniini voidaan annostella juuri ennen nukkumaanmenoa etenkin hoidon alkuvaiheessa ilmenevien pahoinvointi- ja oksentelukohtausten ilmaantuvuuden pienentämiseksi.

Koska pahanlaatuisten sairauksien suurentuneen riskin ja kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön välisestä yhteydestä on näyttöä (katso kohta 4.4), hoidon kesto kaikissa käyttöaiheissa on rajoitettava lyhyimpään mahdolliseen aikaan, ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen, kuten potilaille joilla on viimeaikaisia osteoporoottisia murtumia

Suosittelava annos on 100 IU kerran vuorokaudessa tai 50 IU kahdesti vuorokaudessa annettuna ihon alle tai lihakseen. Annosta voidaan pienentää annokseen 50 IU kerran vuorokaudessa immobilisaation päätyttyä. Suositeltava hoidon kesto on 2 viikkoa, eikä sen tule koskaan ylittää 4 viikkoa pitkäkestoisen kalsitoniinin käytön ja maligniteettiriskin kasvun välisen yhteyden vuoksi.

Pagetin luutauti

Suosittelava annos on 100 IU kerran vuorokaudessa annettuna ihon alle tai lihakseen. Kliinistä ja biokemiallista paranemista on kuitenkin havaittu vähimmäisannoksella 50 IU kolme kertaa viikossa. Annos on sovitettava jokaisen potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Hoito tulee lopettaa, kun hoitovaste on saavutettu ja potilaan oireet ovat hävinneet. Hoito saa kestää normaalisti enintään kolme kuukautta, koska pahanlaatuisten sairauksien suurentuneen riskin ja kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön välisestä yhteydestä on näyttöä. Poikkeuksellisissa olosuhteissa, esim. kun potilaalla on patologisen murtuman vaara, hoidon kesto voidaan jatkaa suositeltuun maksimiin, joka on 6 kuukautta.

Jaksottaista uusintahoitoa voidaan harkita näillä potilailla. Tällöin on otettava huomioon mahdolliset hyödyt sekä näyttö pahanlaatuisten sairauksien suurentuneen riskin ja kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön välisestä yhteydestä (katso kohta 4.4).

Kalsitoniinin vaikutusta voidaan seurata mittaamalla soveltuvia luun aineenvaihdunnan merkkiaineita, kuten seerumin alkalista fosfataasia tai virtsan hydroksiproliinia tai deoksyrydiniolia.

Maligniteettiin liittyvä hyperkalsemia

Suosittu aloitusannos on 100 IU joka 6. - 8. tunti ihonalaisena tai lihaksensisäisenä injektiona. Lohen kalsitoniini voidaan antaa myös laskimonsisäisenä injektiona edeltävän rehydraation jälkeen.

Jos yhden tai kahden päivän kuluessa ei saavuteta tyydyttävää hoitovastetta, voidaan annosta suurentaa enintään annokseen 400 IU joka 6. - 8. tunti. Vakavissa tai hätätilanteissa voidaan antaa laskimoinfuusiona korkeintaan 10 IU /painokilo laimennettuna 500 ml:n 0,9 % w/v natriumkloridiliuokseen vähintään kuusi tuntia kestäväenä infuusiona.

Koska lohen kalsitoniini on peptidi, se voi adsorptoitua (tarttua) muoviseen infuusiolaitteistoon. Tämä voi vähentää potilaan saamaa kokonaisannosta. Erityisesti hoidon alkuvaiheissa suositellaan kliinisen- ja laboratoriovasteen tiheää seuranta mukana lukien seerumin kalsiumin mittausta. Miacalcic - valmisteen annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilaan tarpeisiin.

Iäkkäät henkilöt

Kokemus kalsitoniinin käytöstä vanhuksille ei ole viitannut siihen, että siedettävyyden tällä potilasryhmällä olisi huonompi tai että annosmuutoksia tarvittaisiin.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kokemus kalsitoniinin käytöstä potilaille, joilla on muuttunut maksan toiminta, ei ole viitannut huonompaan siedettävyyteen tai annosmuutosten tarpeellisuuteen tällä potilasryhmällä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metabolinen puhdistuma on paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Puutteellisen näytön vuoksi ei voida tukea lohen kalsitoniinin käyttöä pediatriiseen osteoporoosiin liitettyihin tiloihin. Lohen kalsitoniinin käyttöä ei siksi suositella 0-18 -vuotiaille lapsille.

Antotapa

Laskimoon, ihon alle tai lihakseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kalsitoniini on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on hypokalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Osteoartriittia ja osteoporoosia sairastavilla potilailla tehdyistä satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista tehdyt analyysit ovat osoittaneet, että kalsitoniiniin liittyy tilastollisesti merkitsevä syöpäriskin kasvu verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Nämä tutkimukset osoittivat absoluuttisen syöpäriskin kasvun olleen kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla 0,7 % - 2,4 % lumelääkkeellä hoidettuihin verrattuna pitkäkestoisessa hoidossa. Vaikkakin havainto perustuu pieniin potilasmääriin, myös syöpäkuolleisuus oli näissä tutkimuksissa korkeampi kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla, mikä voi tarkoittaa hoidosta johtuvaa kasvainten etenemisen lisääntynyttä riskiä. Näissä

tutkimuksissa potilaita hoidettiin oraalisella tai intranasaalisella lääke muodolla. On kuitenkin todennäköistä, että lisääntynyt riski on olemassa myös silloin, kun kalsitoniinia annostellaan ihon alle, lihakseen tai laskimoon erityisesti pitkäkestoisessa käytössä, koska kalsitoniinin systeeminen altistus näillä potilailla on oletettavasti suurempi kuin käytettäessä muita lääke muotoja.

Koska kalsitoniini on peptidi, on systeeminen allerginen reaktio mahdollinen. Kalsitoniinia käyttävillä potilailla on raportoitu allergistyyppisiä reaktioita, mukaan lukien yksittäisiä tapauksia anafylaktista shokkia. Tällaiset reaktiot tulee erottaa yleisestä tai paikallisesta punoituksesta, joka on kalsitoniinin tavallinen ei-allerginen vaikutus (ks. kohta 4.8). Potilaille, joiden epäillään olevan yliherkkiä kalsitoniinille, tulee tehdä ihotesti ennen hoidon aloittamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kalsitoniinin annostelun jälkeen seerumin kalsiumpitoisuus saattaa tilapäisesti laskea normaalin pitoisuuden alapuolelle etenkin hoidon aloituksen yhteydessä potilailla, joilla on todettu epätavallisen voimakas luun vaihtuvuus. Vaikutus heikkenee osteoklastien aktiivisuuden vähentyessä. Erityistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa niiden potilaiden hoidossa, jotka käyttävät samanaikaisesti sydänglykosideja tai kalsiumkanavan salpaajia. Näiden lääkeaineiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan, sillä solujen elektrolyyttipitoisuuksien muutokset voivat vaikuttaa niiden tehoon.

Kalsitoniinin käyttö yhdessä bisfosfonaattien kanssa saattaa aiheuttaa additiivisen kalsiumia vähentävän vaikutuksen.

Kalsitoniinin ja litiumin yhteiskäyttö voi johtaa plasman litiumpitoisuuksien pienenemiseen. Litiumannosta voidaan joutua säätelemään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kalsitoniinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kalsitoniinia tulee käyttää raskauden aikana vain siinä tapauksessa, että lääkäri katsoo käytön ehdottoman tärkeäksi.

Imetys

Lääkeaineen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Eläimillä lohen kalsitoniinin on osoitettu vähentävän maidon eritystä ja erittyvän maitoon eläimillä (ks. kohta 5.3). Siksi imetystä ei suositeta hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja kalsitoniinia mahdollisesta vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Miacalcin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkimustietoa. Miacalcin saattaa aiheuttaa, väsymystä, huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8), joka voi heikentää potilaan reaktiokykyä. Potilaita on siksi varoitettava siitä, että näitä oireita saattaa esiintyä, jolloin heidän ei tulisi kuljettaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu ja punoitus. Nämä ovat annosriippuvaisia ja esiintyvät useammin laskimon annon jälkeen kuin ihon alle - tai lihakseen -annon jälkeen.

Useista lähteistä (mukaan lukien kliiniset tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeinen käyttö) saadut tiedot haittavaikutuksista on listattu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät ensin mainittuina. Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaiseen järjestykseen seuraavan jaottelun mukaan: 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 arviointiin).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Yleinen: maligniteetit (pitkäkestoisessa käytössä)

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: yliherkkyys

Hyvin harvinainen: vakavat yliherkkyystyyppiset reaktiot, kuten bronkospasmit, kielen ja kurkun turpoaminen, anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinainen: ohimenevä kalsiumpitoisuuden pieneneminen³

Tuntematon: hypokalsemia

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus, päänsärky, makuhäiriö

Tuntematon: vapina

Silmät

Melko harvinainen: näön heikkeneminen

Verisuonisto

Hyvin yleinen: ihon punoitus (kasvojen tai ylävartalon)⁴

Melko harvinainen: verenpaineen nousu

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua²

Yleinen: ripuli, vatsakipu

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: laajalle levinnyt ihottuma, kutina

Tuntematon: nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: luusto- ja lihaskipu, mukaan lukien nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: polyuria

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: väsymys

Melko harvinainen: influenssan kaltainen sairaus, turvotus (kasvojen, raajojen ja laaja-alainen), reaktio injektion pistoskohdassa

Tutkimukset

Harvinainen: neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen kalsitoniinille¹

Yllä lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat osittain Miacalcic Nasal - nenäsumutteella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin.

¹ Neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen kalsitoniinille. Vasta-aineiden kehittymiseen ei yleensä liity kliinisen vasteen menetys, vaikka niiden ilmeneminen pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen kalsitoniinihoidon seurauksena saattaa aiheuttaa vasteen heikkenemisen valmisteelle. Vasta-aineiden esiintymisellä ei näytä olevan yhteyttä allergisiin reaktioihin, jotka ovat harvinaisia.

Kalsitoniinireseptorien toiminnan heikkeneminen (down-regulation) saattaa myös olla syynä kliinisen vasteen heikkenemiselle pienellä prosentilla potilaista pitkäaikaisen hoidon seurauksena.

² Pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua havaitaan noin 10 %:lla kalsitoniinihoitoa saaneista potilaista. Vaikutus on huomattavampi hoidon aloituksen yhteydessä ja tavallisesti lievenee tai häviää jatkuvan hoidon tai annoksen pienentämisen myötä. Pahoinvointilääkitystä voidaan antaa tarvittaessa. Pahoinvointi/oksentelu on harvinaisempaa, jos injektio annetaan iltaisin ja aterian jälkeen.

³ Potilailla, joilla on todettu voimakas luun uudelleenmuodostus (Pagetin luutauti ja nuoret potilaat) saattaa ilmetä tavallisesti oireetonta ohimenevää kalsiumpitoisuuden pienenemistä 4 - 6 tuntia annostelun jälkeen.

⁴ Punoitus (kasvojen tai ylävartalon). Tämä ei ole allerginen reaktio, vaan johtuu farmakologisesta vaikutuksesta, ja havaitaan tavallisesti 10 - 20 minuuttia annostelun jälkeen.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pahoinvoinnin, oksentelun, punoituksen ja huimauksen tiedetään olevan annosriippuvaisia annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti. Lohen kalsitoniinia on annettu parenteraalisina kerta-annoksina (enimmillään 10 000 IU), jolloin ei ole havaittu muita haittavaikutuksia kuin pahoinvointi ja oksentelu, sekä farmakologisten vaikutusten pahenemista.

Jos yliannostuksen oireita ilmenee, tulee hoidon olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Synteettisten ja rekombinantipeptidien farmakologiset ominaisuudet on osoitettu laadullisesti ja määrällisesti yhdenmukaisiksi.

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät hormonit, ATC-koodi: H05BA01 (lohen kalsitoniini synteettinen).

Vaikutusmekanismi

Kalsitoniini on kalsiotrooppinen hormoni, joka estää luun resorptiota vaikuttamalla suoraan osteoklasteihin. Estämällä osteoklastien aktiivisuutta spesifisten reseptoriensa kautta lohen kalsitoniini vähentää luun resorptiota. Farmakologisissa tutkimuksissa kalsitoniinilla on osoitettu eläinmalleissa olevan analgeettista vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kalsitoniini vähentää merkittävästi luun vaihtuvuutta sairauksissa, joihin liittyy suurentunut luun resorptionopeus, kuten Pagetin luutauti ja akuutista immobilisaatiosta johtuva äkillinen luukato.

Kalsitoniinin käytön yhteydessä ei ole esiintynyt puutoksia luun mineralisaatioissa ja tämä on osoitettu luun histomorfometrisissä tutkimuksissa sekä ihmisillä että eläimillä.

Luun resorption väheneminen arvioituna virtsaan erittyvien hydroksiproliinin ja deoksiipyridinoliinin määrien pienenemisenä kalsitoniinihoidon seurauksena on havaittu sekä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä että luustohäiriöitä sairastavilla potilailla, mukaan lukien Pagetin luutautia ja osteoporoosia sairastavat potilaat.

Kalsitoniinin kalsiumpitoisuutta pienentävä vaikutus aiheutuu sekä luusta solunulkoiseen nesteeseen irtoavan kalsiumin määrän pienentymisestä että kalsiumin tubulaarisen takaisinimeytymisen estymisestä munuaisissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Lohen kalsitoniini imeytyy nopeasti. Kalsitoniinin imeytymisen puoliintumisaika on 10 - 15 minuuttia. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan ensimmäisen tunnin kuluessa annostelusta. Ihonalaisen injektion jälkeen plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 23 minuutissa. Ihmiselle ihon alle tai lihakseen annetun injektion biologinen hyötyosuus on suuri, ja samankaltainen molempien antotapojen yhteydessä (71 % ja 66 %).

Jakautuminen

Kalsitoniinista 30 - 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Eläinkokeissa on osoitettu, että parenteraalisesti annettu kalsitoniini metaboloituu lähinnä munuaisissa tapahtuvan proteolyysin seurauksena. Metaboliiteilla ei ole kalsitoniinille tyypillistä biologista vaikutusta.

Eliminaatio

Lohen kalsitoniini eliminoituu nopeasti. Eliminaation puoliintumisaika on noin 60 minuuttia lihakseen annetun injektion jälkeen ja 60 - 90 minuuttia ihonalaisen injektion jälkeen. Lohen kalsitoniini hajoaa pääsääntöisesti ja lähes yksinomaan munuaisissa, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivisia molekyylifragmentteja. Metabolinen puhdistuma on siksi paljon hitaampaa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, kuin terveillä koehenkilöillä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Ihon alle annetun kalsitoniiniannoksen ja plasman huippupitoisuuden välillä on yhteys. Annettaessa kalsitoniinia parenteraalisesti 100 IU, plasman huippupitoisuus on noin 200 - 400 pg/ml. Suurempien veren kalsitoniinipitoisuuksien yhteydessä pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantuvuus saattaa olla suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä on tehty tavanomaisia pitkäaikaisia toksisuus-, lisääntymis-, mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia. Lohen kalsitoniinilla ei ole embryotoksista, teratogeenista eikä mutageenista vaikutusta.

Aivolisäkekasvainten ilmaantuvuuden on raportoitu suurenevan rotilla, joille on annettu synteettistä lohen kalsitoniinia yhden vuoden ajan. Vaikutusta pidetään lajikohtaisena, eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

Ei tiedetä, läpäiseekö lohen kalsitoniini istukkaa.

Imettäville eläimille annetun kalsitoniinin on havaittu vähentävän maidon eritystä. Kalsitoniini erittyy maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Väkevä etikkahappo
Natriumasetaattitrihydraatti,
Natriumkloridi,
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lasisia tai kovamuovisia infuusionestepakkauksia ei tule käyttää.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäättyä.

Mikrobiologisten syiden vuoksi tämä lääke tulee antaa välittömästi kun se on huoneenlämpöistä, jos se injisoidaan tai välittömästi 0,9 % w/v natriumkloridilla laimentamisen (ainoastaan pehmeissä PVC-pusseissa) jälkeen, jos valmiste infusoidaan.

Lisäohjeiden saamiseksi katso kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I, kirkas lasiampulli sisältää 1 ml liuosta.
Miacalcic 100 IU/ml -ampullien pakkauskoot ovat 5, 10, 50 ja 100 ampullia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Miacalcic 100 IU/ml ampulli tulee tarkistaa silmämääräisesti. Jos neste ei ole kirkas ja väritön tai se sisältää partikkeleita tai jos ampulli on vahingoittunut, älä käytä lääkettä.

Infuusioneste tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä pehmeisiin PVC-infuusiomuovipusseihin. Lasisia tai kovamuovisia infuusionestepakkauksia ei tule käyttää.

Ampullit on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Ylijäävä sisältö tulee hävittää. Anna valmisteen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen intramuskulaarista tai subkutaanista käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Essential Pharma (M) Ltd
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7325

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.10.1976
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.05.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.02.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Miacalcic 100 IE/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 100 IE kalcitonin som kalcitonin (lax, syntetiskt), motsvarande 0,167 mikrogram läkemedelssubstans per IE.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (injektion/infusion).

Klar, färglös, vattnig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering, som t.ex. hos patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer
- För behandling av Pagets sjukdom, endast hos patienter som inte svarar på alternativa behandlingar eller för vilka sådan behandling inte är lämplig, t.ex. de med gravt nedsatt njurfunktion
- Behandling av hyperkalcemi vid malignitet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Laxkalcitonin administreras lämpligast vid sänggåendet för att minska illamående och kräkningar som kan inträffa, särskilt i början av behandlingen.

På grund av bevis för ökad risk för maligniteter vid långvarig användning av kalcitonin (se avsnitt 4.4), ska behandlingstiden vid alla indikationer begränsas till kortast möjliga tidsperiod samt användande av minsta effektiva dos.

Förebyggande av akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering, som t.ex. hos patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer

Den rekommenderade dosen är 100 IE dagligen eller 50 IE två gånger dagligen subkutant eller intramuskulärt. Dosen kan reduceras till 50 IE dagligen vid början av mobiliseringen. Den rekommenderade behandlingstiden är 2 veckor och bör inte i något fall överstiga 4 veckor på grund av associationen till den ökade risken för maligniteter vid långvarig användning av kalcitonin.

Pagets sjukdom

Den rekommenderade dosen är 100 IE per dag subkutant eller intramuskulärt, dock har en dosregim på minst 50 IE tre gånger i veckan gett klinisk och biokemisk förbättring. Doseringen ska anpassas till den enskilda patientens behov. Behandlingen bör avbrytas när patienten har svarat och symtomen har försvunnit. Behandlingstiden får normalt inte överstiga 3 månader på grund av ökad risk för maligniteter vid långvarig användning av kalcitonin. I undantagsfall, t.ex. hos patienter med hotande patologisk fraktur, kan behandlingstiden förlängas upp till en rekommenderad tid på högst 6 månader.

Periodiskt återkommande behandling kan övervägas hos dessa patienter och ska ta hänsyn till den potentiella nyttan och bevisen för ökad risk för maligniteter vid långvarig användning av kalcitonin (se avsnitt 4.4).

Effekten av kalcitonin kan mätas med lämpliga markörer för benremodellering, såsom serumalkalinofosfat eller hydroxiprolin och deoxipyridinolin i urinen. Doseringen kan minskas när patientens tillstånd har förbättrats.

Hyperkalcemi vid malignitet

Rekommenderad startdos är 100 IE var sjätte till åttonde timme subkutant eller intramuskulärt. Dessutom kan laxkalcitonin ges som intravenös injektion efter föregående rehydrering.

Om patienten inte svarar tillfredsställande efter en eller två dagar, kan dosen ökas till maximalt 400 IE var sjätte till åttonde timme. I svåra eller akuta fall, kan en intravenös infusion på upp till 10 IE/kg kroppsvikt administreras i 500 ml fysiologisk natriumkloridlösning (9 mg/ml) under minst 6 timmar.

Då laxkalcitonin är en peptid kan den absorberas in i plast vid infusion. Det kan ske i sådan mängd att den totalt givna dosen till patienten reduceras. Frekvent övervakning av kliniskt svar och laboratorieprover inklusive mätning av serumkalcium rekommenderas särskilt i början av behandlingen. Doseringen av Miacalcic ska anpassas individuellt för patientens enskilda behov.

Äldre patienter

Erfarenheter av användning av kalcitonin hos äldre har inte visat någon reducerad tolerabilitet eller krav på förändrad dosering.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Erfarenheter av användning av kalcitonin hos patienter med förändrad leverfunktion har inte visat någon reducerad tolerabilitet eller krav på förändrad dosering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metaboliskt clearance är mycket lägre hos patienter med njursvikt i slutstadiet än hos friska försökspersoner. Klinisk relevans för denna slutsats är emellertid inte känd (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns inte tillräckligt med stöd för användning av laxkalcitonin vid tillstånd associerade med osteoporos hos barn. Användning av laxkalcitonin hos barn under 18 år rekommenderas därför inte.

Administreringssätt

Intravenös, subkutan eller intramuskulär användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kalcitonin är också kontraindicerat hos patienter med hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom kalcitonin är en peptid, finns det risk för systemiska, allergiska reaktioner. Allergiliknande reaktioner, inkluderande isolerade fall av anafylaktisk chock, har rapporterats hos patienter som fått kalcitonin. Sådana reaktioner bör särskiljas från generaliserade eller lokala rodnader, vilket är vanliga icke-allergiska effekter av kalcitonin (se avsnitt 4.8). Hudtester bör göras på patienter med misstänkt överkänslighet mot kalcitonin innan de behandlas med kalcitonin.

Analyser av randomiserade, kontrollerade studier som genomförts på patienter med artros och osteoporos har visat att kalcitonin är associerat med en statistiskt signifikant ökning av risken för cancer jämfört med patienter som behandlats med placebo. Dessa studier visade en ökning av den

absoluta risken för cancerförekomst för patienter som behandlades med kalcitonin jämfört med placebo, som varierade mellan 0,7 % och 2,4 % vid långtidsbehandling. Även om det baseras på ett litet antal, var cancerdödligheten också högre hos patienter som behandlats med kalcitonin i dessa studier, vilket kan tyda på en behandlingsberoende, ökad risk för tumörtillväxt. Patienterna i dessa studier behandlades med orala eller intranasala formuleringar, men det är troligt att en ökad risk gäller även när kalcitonin administreras subkutant, intramuskulärt eller intravenöst, speciellt vid långtidsanvändning, eftersom systemisk exponering av kalcitonin för dessa patienter förväntas vara högre än för andra formuleringar.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serumkalciumnivåerna kan tillfälligt minska till under normalnivå efter administrering av kalcitonin, särskilt i början av behandlingen på patienter med extremt hög benomsättning. Denna effekt avtar när den osteoklastiska aktiviteten minskar. Försiktighet bör emellertid iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med hjärtglykosider eller kalciumantagonister. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras med hänsyn till att effekten av dem kan ändras genom förändringar av de cellulära elektrolytkoncentrationerna.

Användning av kalcitonin i kombination med bisfosfonater kan ha en additiv, kalciumsänkande effekt.

Samtidig behandling med kalcitonin och litium kan leda till att koncentrationen av litium i plasma sänks. Litiumdosen kan behöva justeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kalcitonin har inte studerats på gravida kvinnor. Kalcitonin bör endast användas under graviditet om behandlingen anses absolut nödvändig.

Amning

Det är inte känt om substansen utsöndras i human bröstmjolk. Hos digivande djur har laxkalcitonin visat sig minska mjölkproduktionen. Kalcitonin utsöndras i mjölk hos djur (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas inte amning under behandlingen.

Fertilitet

Data saknas rörande en möjlig effekt av kalcitonin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga studier från hur Miacalcic påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Miacalcic kan orsaka trötthet, yrsel och synstörningar (se avsnitt 4.8), vilket kan sätta ned patientens reaktionsförmåga. Patienterna måste därför varnas för att dessa effekter kan inträffa, och att de då bör avhålla sig från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste förekommande biverkningarna är illamående, kräkning och rodnad. Dessa är dosberoende och förekommer oftare efter intravenös än efter intramuskulär eller subkutan administrering.

Biverkningar från flera källor, inklusive kliniska studier och efter marknadsföring anges enligt MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar rangordnas nedan utifrån följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Vanliga: Malignitet (vid långtidsanvändning).

Immunsystemet

Mindre vanliga: Överkänslighet.

Mycket sällsynta: Allvarliga allergiliknande reaktioner såsom bronkospasm, uppsvälld tunga och svalg, anafylaktisk chock.

Metabolism och nutrition:

Sällsynta: Tillfällig kalcemiminskning.³

Ingen känd frekvens: Hypokalcemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Yrsel, huvudvärk, dysgeusi.

Ingen känd frekvens: Tremor

Ögon:

Mindre vanliga: Synnedsättning

Blodkärl:

Mycket vanliga: Rodnader (i ansiktet eller på överkroppen).⁴

Mindre vanliga: Högt blodtryck.

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga: Illamående med eller utan åtföljande kräkningar²

Vanliga: Diarré, magsmärtor.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: Generella utslag, klåda.

Ingen känd frekvens: Urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: Muskuloskeletala värk inklusive ledvärk.

Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: Polyuri.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Trötthet

Mindre vanliga: Influensaliknande sjukdom, ödem (i ansiktet, perifert och generaliserade), reaktioner på administreringsstället efter injektion.

Undersökningar:

Sällsynta: Utveckling av neutraliserande antikroppar mot kalcitonin.¹

Frekvenserna för biverkningar listade ovan är delvis baserade på resultat från kliniska prövningar med Miacalcic nässpray.

¹ Utveckling av neutraliserande antikroppar mot kalcitonin. Utvecklingen av dessa antikroppar är vanligtvis inte relaterad till nedsatt klinisk effekt, trots att de existerar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling med kalcitonin och kan resultera i ett reducerat svar på produkten. Förekomsten av antikroppar tycks inte ha något samband med allergiska reaktioner, som är sällsynta.

Nedreglering av kalcitoninreceptorer kan också resultera i ett nedsatt kliniskt svar hos en liten andel av de patienter som står på långtidsbehandling.

² Illamående med eller utan åtföljande kräkningar har noterats hos cirka 10 % av de patienter som behandlas med kalcitonin. Denna biverkan är mer märkbar i början av behandlingen och brukar minska eller helt försvinna vid fortsatt behandling eller dosminskning. Ett antiemetikum kan vid behov sättas in. Besvären uppträder mindre frekvent om injektionen ges på kvällen och efter måltid.

³ Hos patienter med hög grad av benremodellering (Pagets sjukdom och unga patienter), kan en tillfällig kalcemiminskning inträffa mellan den fjärde och den sjätte timmen efter administreringen, vanligtvis asymtomatisk.

⁴ Rodnader (i ansiktet eller på överkroppen) är inte en allergisk reaktion, utan beror på en farmakologisk effekt och kan vanligen iakttas 10-20 minuter efter administreringen.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, rodnader och yrsel är kända för att vara dosberoende när kalcitonin administreras parenteralt. Engångsdoser (upp till 10 000 IE) av injicerbart laxkalcitonin har administrerats utan andra biverkningar än illamående och kräkningar samt förvärrande av de farmakologiska effekterna.

Om symptom på överdosering uppträder, bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiparatyroideahormon, ATC-kod: H05BA01 (kalcitonin, lax, syntetiskt).

De farmakologiska egenskaperna hos de syntetiska och rekombinanta peptiderna har visats vara kvalitativt och kvantitativt likvärdiga.

Verkningsmekanism

Kalcitonin är ett kalciotropiskt hormon, som hämmar bennedbrytningen genom direktverkan på osteoklasterna. Genom att hämma aktiviteten hos osteoklasterna via specifika receptorer minskar laxkalcitonin bennedbrytningen. I farmakologiska studier har kalcitonin visats ha analgetisk effekt i djurmodeller.

Farmakodynamisk effekt

Kalcitonin minskar benomsättningen påtagligt vid ökad grad av bennedbrytning som vid Pagets sjukdom och akut förlust av benmassa på grund av plötslig immobilisering.

Vid benhistomorfometriska studier på både människa och djur har avsaknad av mineraliseringsdefekt med kalcitonin påvisats.

Minskad bennedbrytning, att döma av minskningen av hydroxiprolin och deoxypyridinolin i urinen, har iakttagits efter kalcitoninbehandling hos både friska frivilliga och patienter med benrelaterade sjukdomar, inkluderande Pagets sjukdom och osteoporos.

Den kalciumsänkande effekten hos kalcitonin beror både på en minskning av utflödet av kalcium från benmassan till ECF och på en hämning av den njurtubulära reabsorptionen av kalcium.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Laxkalcitonin absorberas snabbt. Kalcitonin har en kort halveringstid för absorption på 10-15 minuter. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom den första behandlingstimmen. Efter subkutan injektion uppnås maximala plasmakoncentrationer ungefär inom 23 minuter. Biotillgängligheten efter subkutan och intramuskulär injektion hos människa är hög och likvärdig för de två administreringsvägarna (71 % respektive 66 %).

Distribution

Plasmaproteinbindningen är 30-40 %.

Metabolism

Resultat från djurstudier har visat att kalcitonin efter parenteral administrering främst metaboliseras via proteolys i njuren. Metaboliterna saknar kalcitonins specifika biologiska aktivitet.

Eliminering

Laxkalcitonin elimineras snabbt. Halveringstid för elimination är ca 1 timme efter intramuskulär injektion och 1-1,5 timme efter subkutan administrering. Laxkalcitonin nedbryts primärt och nästan helt i njurarna och bildar farmakologiskt inaktiva fragment av molekylerna. Därför är metaboliskt clearance mycket lägre hos patienter med njursvikt i slutstadiet än hos friska försökspersoner. Klinisk relevans för denna slutsats är emellertid inte känd.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det finns ett samband mellan den subkutana dosen av kalcitonin och de maximala plasmakoncentrationerna. Efter parenteral administrering av 100 IE kalcitonin ligger den C_{max} mellan cirka 200 och 400 pg/ml. Högre blodnivåer kan vara förknippade med ökad frekvens av illamående och kräkningar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella långtidsstudier av toxicitet, reproduktion, mutagenicitet och karcinogenicitet har utförts på laboratoriedjur. Laxkalcitonin saknar embryotoxisk, teratogen och mutagen potential.

En ökad frekvens av godartade hypofystumörer har rapporterats hos råttor som fått syntetiskt laxkalcitonin i 1 år. Detta betraktas som en artspecifik effekt som saknar klinisk relevans. Det är inte känt om laxkalcitonin passerar placentabarriären.

Hos digivande djur som fått kalcitonin har en hämning av mjölkproduktionen iakttagits. Kalcitonin utsöndras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Glas eller i.v. behållare av hårdplast ska inte användas.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Från mikrobiologisk synpunkt bör detta läkemedel användas omedelbart efter att den antagit rumstemperatur om den ska injiceras, eller omedelbart efter spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml i mjuk PVC-påse om den ska ges som infusion.

För ytterligare instruktioner se avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara glasampuller av typ I-glas innehållande 1 ml lösning. Miacalcic 100 IE/ml tillhandahålls i förpackningar om 5, 10, 50 och 100 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Miacalcic 100 IE/ml ampuller ska synas visuellt. Använd inte läkemedlet om vätskan inte är klar och färglös, om den innehåller några partiklar eller om ampullen är skadad.

Lösningar för infusion ska beredas omedelbart före användning i mjuk plastpåse av PVC. Glas eller i.v. behållare av hårdplast ska inte användas.

Ampullerna är enbart för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras. Låt lösningen få rumstemperatur innan intramuskulär/subkutan injektion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Essential Pharma (M) Ltd
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7325

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.10.1976

Datum för den senaste förnyelsen: 07.05.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.02.2023