

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miacalcic 100 IU/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 1 ml oppløsning inneholder 100 IU kalsitonin som kalsitonin (laks, syntetisk) hvor 1 IU tilsvarer 0,167 mikrogram virkestoff.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (injeksjon/infusjon).

Klar, fargeløs og vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kalsitonin er indisert til:

- Forebygging av akutt bentap som skyldes brå immobilisering, som hos pasienter med nyere osteoporotiske frakturer.
- Til behandling av Pagets sykdom, kun hos pasienter som ikke responderer på alternativ behandling eller der alternativ behandling ikke er egnet, som for eksempel hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- Behandling av malign hyperkalsemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Lakse-kalsitonin kan gis ved sengetid for å redusere insidensen av kvalme eller oppkast som kan forekomme, spesielt ved behandlingsstart.

På grunn av av bevis for økt risiko for maligniteter ved langtidsbruk av kalsitonin (se pkt. 4.4), bør behandlingsperioden ved alle indikasjoner begrenses til kortest mulig varighet og ved bruk av laveste effektive dose.

Forebygging av akutt bentap som skyldes brå immobilisering, som hos pasienter med nyere osteoporotiske frakturer

Anbefalt dose er 100 IU daglig eller 50 IU to ganger daglig som subkutan eller intramuskulær injeksjon. Dosen kan reduseres til 50 IU daglig ved begynnende remobilisering. Anbefalt behandlingsvarighet er 2 uker, og bør ikke under noen omstendigheter overskride 4 uker på grunn av økt risiko for maligniteter ved langtidsbruk av kalsitonin..

Pagets sykdom

Anbefalt dose er 100 IU daglig som subkutan eller intramuskulær injeksjon. Et minimum doseringsregime på 50 IU tre ganger i uken har imidlertid gitt klinisk og biokjemisk forbedring. Dosen skal tilpasses pasientens individuelle behov. Behandlingen bør avsluttes når pasienten har respondert og symptomene har gått bort. Behandlingsvarigheten bør vanligvis ikke overskride 3 måneder på grunn av økt risiko for maligniteter ved langtidsbruk av kalsitonin. Ved unntakstilfeller, f.eks. hos pasienter med truende patologisk fraktur kan behandlingsvarigheten forlenges opptil maksimalt anbefalt 6 måneder.

Periodisk behandling kan vurderes hos disse pasientene, og skal ta hensyn til de potensielle fordelene og bevis for en økt risiko for maligniteter og langtidsbruk av kalsitonin (se pkt. 4.4).

Effekten av kalsitonin kan monitoreres ved å måle relevante markører for benomsetning, som f.eks. serumnivå av alkalisk fosfatase eller utskillelsen av hydroksyprolin eller deoksypridinolin i urin. Dosen kan reduseres når pasientens tilstand er bedret.

Malign hyperkalsemi

Anbefalt startdose er 100 IU hver 6. til 8. time som subkutan eller intramuskulær injeksjon. Laksekalsitonin kan i tillegg gis som intravenøs injeksjon etter forutgående rehydrering.

Dersom responsen ikke er tilfredsstillende etter 1-2 dager, kan dosen økes til maksimalt 400 IU hver 6. til 8. time. I alvorlige tilfeller eller i nødsituasjoner kan en intravenøs infusjon med opptil 10 IU/kg kroppsvekt i 500 ml 0,9% w/v fysiologisk saltvann gis over en periode på minst 6 timer.

Ettersom laksekalsitonin er et peptid, kan det forekomme adsorpsjon til plasten på infusjonssettet. Dette kan potensielt redusere den totale dosen som pasienten mottar. Det anbefales hyppig monitorering av den kliniske responsen, med måling av laboratorieverdier, inkl. serumkalsium. Dette er spesielt viktig i den tidlige fasen av behandlingen. Doseringen av Miacalcic bør tilpasses individuelt til hver pasients spesifikke behov.

Bruk hos eldre

Erfaring med bruk av kalsitonin hos eldre, tyder ikke på redusert toleranse eller behov for dosejusteringer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Erfaring med bruk av kalsitonin for pasienter med endret leverfunksjon tyder ikke på redusert toleranse eller behov for dosejusteringer.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Metabolsk clearance er mye lavere hos pasienter med nyresvikt i siste stadium enn hos friske individer. Den kliniske betydningen av dette funnet er imidlertid ukjent (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ikke tilstrekkelige data som støtter bruk av laksekalsitonin ved lidelser forbundet med pediatrisk osteoporose. Bruk av laksekalsitonin hos barn i alderen 0 til 18 år er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Intravenøs, subkutan eller intramuskulær bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kalsitonin er også kontraindisert hos pasienter med hypokalsemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da laksekalsitonin er et peptid, kan det oppstå systemiske allergiske reaksjoner. Allergiske reaksjoner, inkludert isolerte tilfeller av anafylaktisk sjokk, er rapportert hos pasienter behandlet med kalsitonin. Slike reaksjoner bør skilles fra generalisert eller lokal flushing som er vanlige ikke-allergiske effekter av kalsitonin (se pkt. 4.8). Hos pasienter med mistenkt overfølsomhet for kalsitonin, bør det utføres en hudtest før behandlingsstart.

Analyse av randomiserte, kontrollerte studier utført hos pasienter med osteoartritt og osteoporose har vist at kalsitonin er forbundet med en statistisk signifikant økning av risiko for kreft sammenlignet

med pasienter behandlet med placebo. Disse studiene viste en økt absolutt risiko, mellom 0,7% og 2,4%, for forekomst av kreft hos pasienter behandlet med kalsitonin sammenlignet med placebo ved langtidsbehandling. Pasientene i disse studiene ble behandlet med oral eller intra-nasal formulering. Det er imidlertid sannsynlig at økt risiko også er tilfelle ved administrering av kalsitonin subkutan, intramuskulært eller intrevenøst, spesielt ved langtidsbruk, da systemisk eksponering for kalsitonin hos slike pasienter er forventet å være høyere enn ved andre formuleringer.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Serumnivået av kalsium kan falle midlertidig til under normalverdiene etter administrasjon av kalsitonin, særlig ved behandlingsstart hos pasienter med unormal høy benomsetningshastighet. Denne effekten avtar når osteoklastaktiviteten reduseres. Forsiktighet bør imidlertid utvises hos pasienter som får samtidig behandling med hjerteglykosider eller kalsiumantagonister. Dosejustering av disse legemidlene kan være påkrevd da effekten kan endres ved forandringer i cellulære elektrolyttkonsentrasjoner.

Bruk av kalsitonin i kombinasjon med bisfosfonater kan resultere i en additiv kalsiumreduserende effekt.

Samtidig bruk av kalsitonin og litium kan medføre redusert litium plasmakonsentrasjon. Det kan være nødvendig å justere litiumdosen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kalsitonin er ikke undersøkt hos gravide kvinner. Kalsitonin bør kun brukes ved graviditet dersom legen vurderer behandling som absolutt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om kalsitonin går over i human melk. Det er vist at laksekalsitonin hemmer laktasjonen og utskilles i melk hos dyr (se pkt. 5.3). Amming anbefales derfor ikke under behandlingen.

Fertilitet

Det er ingen data på mulig påvirkning av kalsitonin på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av Miacalcic på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Miacalcic kan forårsake tretthet, svimmelhet og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8) som kan svekke pasientens reaksjonsevne. Pasientene må derfor gjøres oppmerksom på at disse effektene kan inntreffe, og at de i slike tilfeller ikke skal kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste observerte bivirkningene er kvalme, oppkast og flushing. Disse bivirkningene er doseavhengige og forekommer hyppigere etter intravenøs administrasjon sammenlignet med intramuskulær eller subkutan administrasjon.

Bivirkninger fra mange ulike kilder inkludert kliniske studier og erfaring etter markedsføring er oppsummert etter MedDRA organklasser. Bivirkningene er rangert etter hyppighet innenfor hver organklasse, med de mest hyppige bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene er angitt etter følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)

Vanlige: Maligniteter (ved langtidsbruk)

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: Hypersensitivitet.

Svært sjeldne: Alvorlige allergiske reaksjoner, som bronkospasme, opphovning av tunge og hals, anafylaktisk sjokk.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: Forbigående reduksjon av serum kalsium.³

Ikke kjent: Hypokalsemi.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet, hodepine, endret smakssans.

Ikke kjent: Tremor.

Øyesykdommer

Mindre vanlige: Synssvekkelser.

Karsykdommer

Svært vanlige: Flushing (i ansikt eller øvre del av kroppen) ⁴.

Mindre vanlige: Hypertensjon.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme, med eller uten oppkast.²

Vanlige: Diaré, abdominale smerter.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Generelt utslett, kløe.

Ikke kjent: Urticaria.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Smerter i muskler og skjelett, inkl. artralgi.

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Polyuri.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Tretthet.

Mindre vanlige: Influensalignende sykdom, ødem (ansiktsødem, perifere og generelle ødem), reaksjoner på administrasjonsstedet.

Undersøkelser

Sjeldne: Dannelse av nøytraliserende antistoffer mot kalsitonin.¹

Frekvensene for ovennevnte bivirkninger er delvis basert på resultater fra kliniske studier med kalsitonin nespray.

¹ Dannelse av nøytraliserende antistoffer mot kalsitonin. Dannelsen av disse antistoffene er vanligvis ikke forbundet med tap av klinisk effekt, selv om deres tilstedeværelse kan resultere i en redusert respons av legemidlet hos en liten prosentdel av pasientene som langtidsbehandles med kalsitonin. Tilstedeværelse av antistoffer synes ikke å ha noen sammenheng med allergiske reaksjoner, som er sjeldne. Nedregulering av kalsitoninreseptorer kan også føre til nedsatt klinisk respons hos en liten prosentdel av pasientene som langtidsbehandles.

² Kvalme, med eller uten oppkast er sett hos ca. 10% av pasientene som behandles med kalsitonin. Effekten er mest uttalt ved behandlingsstart og er tilbøyelig til å avta eller forsvinne ved fortsatt behandling eller dosereduksjon. Om nødvendig kan antiemetika gis. Kvalme/oppkast opptrer mindre hyppig dersom injeksjonen gis om kvelden og etter måltid.

³ Hos pasienter med høy benomsetning (Pagets sykdom og unge pasienter) kan en forbigående reduksjon av serum kalsium opptre mellom 4. og 6. time etter administrasjon. Denne reduksjonen er vanligvis asymptomatisk.

⁴ Flushing (i ansikt eller øvre del av kroppen) er ikke allergiske reaksjoner, men skyldes en farmakologisk effekt. Ses vanligvis 10-20 minutter etter administrasjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kvalme, oppkast, flushing og svimmelhet er kjente doseavhengige bivirkninger ved parenteral administrasjon av kalsitonin. Enkelt doser (opptil 10 000 IU) av laksekalsitonin er administrert uten andre bivirkninger enn kvalme og oppkast, samt en forsterket farmakologisk effekt.

Dersom symptomer på overdosering oppstår, skal symptomatisk behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

De farmakologiske egenskapene til de syntetiske og rekombinante peptidene er vist å være kvalitativt og kvantitativt ekvivalente.

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparathyroideahormoner, ATC-kode: H05BA01 (kalsitonin, laks, syntetisk).

Virkningsmekanisme

Kalsitonin er et kalsiotropt hormon som hemmer benresorpsjon ved en direkte effekt på osteoklastene. Ved å hemme osteoklastaktiviteten via spesifikke reseptorer, reduserer laksekalsitonin benresorpsjonen. I farmakologiske studier med dyremodeller, er det vist at kalsitonin har en analgetisk effekt.

Farmakodynamiske effekter

Kalsitonin reduserer benomsetningen i utstrakt grad ved tilstander med økt benresepsjonshastighet, som ved Pagets sykdom og akutt tap av bensubstans på grunn av plutselig immobilisering.

Fravær av mineraliseringsdefekt ved bruk av kalsitonin er vist i benhistomorfometriske studier hos både mennesker og dyr.

Redusert benresorpsjon, vurdert etter nedsatt utskillelse av hydroksyprolin og deoksyipyridinolin i urin, er observert etter behandling med kalsitonin hos både friske frivillige og hos pasienter med benrelaterte sykdommer, inkludert Pagets sykdom og osteoporose.

Den kalsiumreduserende effekten av kalsitonin skyldes både redusert effluks av kalsium fra ben til ekstracellulær væske samt hemmet renal tubulær reabsorpsjon av kalsium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Laksekalsitonin absorberes raskt. Kalsitonin har en kort absorpsjonshalveringstid på 10-15 minutter. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås innen den første timen etter administrasjon. Ved subkutan administrasjon oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner innen ca. 23 minutter. Biotilgjengelighet etter subkutan og intramuskulær injeksjon hos mennesker er høy og lik for de to administrasjonsveiene (henholdsvis 71% og 66%).

Distribusjon

Proteinbinding i plasma er 30-40%.

Biotransformasjon

Dyrestudier har vist at kalsitonin primært metaboliseres ved proteolyse i nyrene etter parenteral administrasjon. Metabolittene er biologisk uvirksomme.

Eliminasjon

Laksekalsitonin elimineres raskt. Eliminasjonshalveringstiden er på ca. 1 time ved intramuskulær administrasjon og på 1-1,5 timer ved subkutan administrasjon. Laksekalsitonin nedbrytes primært og nesten utelukkende i nyrene der det dannes farmakologisk inaktive fragmenter av molekylet. Metabolsk clearance er derfor mye lavere hos pasienter med nyresvikt i siste stadium enn hos friske individer. Den kliniske betydningen av dette funnet er imidlertid ikke kjent.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er en sammenheng mellom subkutan dose kalsitonin og maksimale plasmakonsentrasjoner. Etter parenteral administrasjon av kalsitonin 100 IU, ligger den maksimale plasmakonsentrasjonen på 200-400 pg/ml. Høyere plasmakonsentrasjoner kan føre til økt insidens av kvalme og oppkast.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle langtidsstudier på toksisitet, reproduksjon, mutagenitet og karsinogenitet er utført i laboratoriedyr. Laksekalsitonin har ikke embryotoksisk, teratogent eller mutagent potensiale.

Det er rapportert om økt insidens av hypofyseadenomer hos rotter som fikk syntetisk laksekalsitonin i ett år. Dette anses som en artsspesifikk effekt og er uten klinisk betydning. Laksekalsitonin krysser ikke placentabarrieren.

Det er observert hemmet melkeproduksjon hos lakterende dyr som får kalsitonin. Kalsitonin går over i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Konsentrert eddiksyre
Natriumacetattrihydrat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

I.v. beholdere av glass eller hard plast bør ikke benyttes.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Må ikke fryses.

Av mikrobiologiske årsaker bør dette legemidlet brukes umiddelbart etter at romtemperatur er nådd når det skal injiseres, eller umiddelbart etter fortynning i 0,9% w/v NaCl i myk PVC-pose ved infusjon.

For ytterligere instruksjoner, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I, gjennomsiktige glassampuller som inneholder 1 ml løsning. Miacalcic 100 IU/ml ampuller leveres som pakninger som inneholder 5, 10, 50 og 100 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Miacalcic 100 IU/ml ampuller bør undersøkes visuelt. Legemidlet må ikke benyttes dersom væsken ikke er klar og fargeløs, dersom den inneholder partikler, eller dersom ampullen er ødelagt.

Infusjonsvæske, oppløsning bør tilberedes umiddelbart før bruk i infusjonsposer av myk PVC-plast. I.v. beholdere av glass eller hard plast bør ikke benyttes.

Ampullene er kun til engangsbruk. Rester bør kastes. Varmes opp til romtemperatur før intramuskulær eller subkutan bruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr. 6184

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato første markedsføringstillatelse:	19. november 1976
Dato for siste fornyelse:	7. mai 2007

10. OPPDATERINGSDATO

26.09.2022