

PRODUKTRESUMÉ

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. LÄKEMEDELFORM

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

Klar, färglös, vattnig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalcitonin är indicerat för:

- 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 serumalkalinofosfatase eller hydroxiprolin och deoxypyridinolin 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 calciotropiskt 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 benhistomorfometrisk 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 molekylen. 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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1977-11-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-05-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-27