

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Miacalcic 50 IE/ml oplossing voor injectie en infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml oplossing geeft 50 IE calcitonine als calcitonine (zalm, synthetisch), waarvan één IE overeenkomt met 0,167 microgram van het werkzame bestanddeel.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 1 ml oplossing geeft 3,3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie (injectie / infusie).

Een heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calcitonine is geïndiceerd voor:

- Preventie van acuut botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen.
- De ziekte van Paget, maar alleen voor patiënten die niet reageren op alternatieve behandelingen of voor degenen voor wie dergelijke behandelingen niet geschikt zijn, bijvoorbeeld degenen met een ernstige nierfunctiestoornis.
- Behandeling van hypercalciëmie als gevolg van maligniteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Miacalcic moet worden gebruikt bij personen van 18 jaar of ouder met een subcutane of intramusculaire injectie, of intraveneus infuus (productspecifiek).

Zalmcalcitonine kan worden toegediend voor het slapengaan om de kans op misselijkheid of braken te verminderen. Misselijkheid en braken kunnen voornamelijk voorkomen in het begin van de behandeling.

Vanwege aanwijzingen voor een verhoogd risico van maligniteiten en langdurig gebruik van calcitonine (zie rubriek 4.4), moet de behandelingsduur voor alle indicaties worden beperkt tot de kortst mogelijke periode en met gebruikmaking van de minimale effectieve dosis.

Preventie van acuut botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen:

De aanbevolen dosering is 100 IE per dag of 50 IE tweemaal daags, subcutaan of intramusculair toegediend. De dosis kan bij aanvang van de remobilisatie verlaagd worden tot 50 IE per dag. De aanbevolen behandelingsduur is 2 weken en mag in geen geval niet langer zijn dan 4 weken vanwege de relatie tussen een verhoogd risico op maligniteiten en langdurig gebruik van calcitonine.

Ziekte van Paget:

De aanbevolen dosering is 100 IE per dag, subcutaan of intramusculair toegediend. Met een minimum doseringsschema van 50 IE driemaal per week werd echter klinische en biochemische verbetering bereikt. De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt.

De behandeling moet worden stopgezet zodra de patiënt een respons heeft vertoond en de symptomen zijn verdwenen. De behandelingsduur mag normaal gesproken niet langer zijn dan 3 maanden vanwege aanwijzingen voor een verhoogd risico op maligniteiten bij langdurig gebruik van calcitonine. Onder uitzonderlijke omstandigheden, bijv. bij patiënten met een dreigende pathologische fractuur, mag de behandelingsduur tot een aangeraden maximum van 6 maanden worden verlengd. Bij deze patiënten kan periodieke herbehandeling worden overwogen, waarbij rekening moet worden gehouden met de potentiële voordelen en aanwijzingen voor een verhoogd risico op maligniteiten en langdurig gebruik van calcitonine (zie rubriek 4.4).

Het effect van calcitonine kan worden gecontroleerd door het meten van geschikte markers van de 'remodelling' van het bot, zoals alkalische fosfatase in serum of urinair hydroxyproline of deoxyypyridinoline. De dosis kan worden verminderd nadat de aandoening van de patiënt verbeterd is.

Hypercalciëmie als gevolg van maligniteit

De aanbevolen startdosis is 100 IE elke 6 tot 8 uur met een subcutane of intramusculaire injectie. Daarnaast zou zalmcalcitonine kunnen worden toegediend met een intraveneuze injectie na voorafgaande rehydratie.

Als de respons na één of twee dagen niet bevredigend is, kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 400 IE om de 6 tot 8 uur. In ernstige gevallen of noodsituaties kan gedurende een periode van ten minste 6 uur een intraveneus infuus met maximaal 10 IE/kg lichaamsgewicht in 500 ml 0,9% g/v natriumchlorideoplossing worden toegediend.

Aangezien zalmcalcitonine een peptide is, kan er adsorptie aan het plastic van de infuusset plaatsvinden. Hierdoor is het mogelijk dat de totale toegediende dosis aan de patiënt minder is. Frequentie controle van de klinische respons en laboratoriumwaarde, met inbegrip van de bepaling van serumcalcium wordt aanbevolen, met name in de beginfase van de behandeling. Het doseren van Miacalcic moet aan de individuele behoeften van de patiënt worden aangepast.

Ouderen

Ervaring met het gebruik van calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor een verminderde verdraagbaarheid of gewijzigde doseringsvereisten.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Ervaring met het gebruik van calcitonine bij patiënten met een gewijzigde leverfunctie gaf geen aanwijzingen voor een verminderde verdraagbaarheid of gewijzigde doseringsvereisten.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De metabole klaring is veel lager bij patiënten met terminaal nierfalen dan bij gezonde personen. Desalniettemin is het klinisch belang van deze bevinding niet bekend (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende bewijs om het gebruik van zalmcalcitonine te ondersteunen bij aandoeningen die verband houden met pediatriese osteoporose. Het gebruik van zalmcalcitonine wordt daarom niet aanbevolen bij kinderen van 0 tot 18 jaar.

Wijze van toediening

Intraveneus, subcutaan of intramusculair gebruik.

4.3 Contraindicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Calcitonine is ook gecontraïndiceerd bij patiënten met hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat calcitonine een peptide is, bestaat de kans op systemische allergische reacties. Reacties van het allergische type, met inbegrip van geïsoleerde gevallen van anafylactische shock, zijn gerapporteerd bij patiënten die calcitonine toegediend kregen. Dergelijke reacties dienen onderscheiden te worden van algemene of plaatselijke flushing, die vaak voorkomende nietallergische effecten zijn van calcitonine (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met een vermoedelijke gevoeligheid voor calcitonine moeten huidtests worden uitgevoerd voordat een behandeling met calcitonine wordt gestart.

Uit analyses van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met osteoartritis en osteoporose is gebleken dat calcitonine gepaard gaat met een statistisch significante toename van het risico op kanker in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. Deze onderzoeken hebben een toename aangetoond van het absolute risico op de ontwikkeling van kanker voor patiënten behandeld met calcitonine in vergelijking met placebo, variërend van 0,7% tot 2,4% bij langdurige behandeling. Patiënten in deze onderzoeken werden behandeld met orale of intranasale toedieningsvormen; het is echter waarschijnlijk dat een verhoogd risico ook geldt wanneer calcitonine subcutaan, intramusculair of intraveneus wordt toegediend, met name bij langdurige gebruik aangezien systemische blootstelling aan calcitonine bij dergelijke patiënten naar verwachting hoger is dan met andere toedieningsvormen.

Dit geneesmiddel bevat 3,3 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,16% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het calciumgehalte in serum kan na toediening van calcitonine tijdelijk dalen tot beneden de normale waarden, met name bij de aanvang van de behandeling van patiënten met een abnormaal hoge graad van botomzetting. Dit effect neemt af als de osteoclastische activiteit wordt verminderd. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met hartglycosiden of calciumkanaalblockers. Het kan nodig zijn de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen, aangezien de effecten ervan mogelijk worden beïnvloed door veranderingen in de cellulaire elektrolytenconcentraties.

Het gebruik van calcitonine in combinatie met bisfosfonaten kan leiden tot bijkomende calciumverlagende effecten.

Het gelijktijdige gebruik van calcitonine en lithium kan leiden tot een daling van de lithiumpiegels in plasma. Het kan nodig zijn om de dosis lithium aan te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Calcitonine is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Calcitonine mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als de arts de behandeling absoluut noodzakelijk acht.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de stof in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieren is aangetoond dat zalmcalcitonine de lactatie vermindert en dat het wordt uitgescheiden in de melk (zie rubriek 5.3). Daarom wordt borstvoeding tijdens de behandeling niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een potentiële invloed van calcitonine op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Miacalcic op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Miacalcic kan vermoeidheid, duizeligheid en visusstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.8), wat een invloed kan hebben op het reactievermogen van de patiënt. Patiënten moeten daarom worden gewaarschuwd dat deze effecten kunnen optreden; in zo'n geval mogen zij geen voertuigen besturen noch machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst waargenomen bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en flushing. Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en komen vaker voor na intraveneus dan na intramusculair of subcutaan toediening.

Bijwerkingen afkomstig van meerdere bronnen, waaronder klinische onderzoeken en postmarketing-ervaring, zijn vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt aan de hand van de frequentie, met de meest voorkomende reacties als eerste. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

De bijwerkingen worden gerangschikt onder hoofdjess van frequentie, met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Vaak: Maligniteit (bij langdurig gebruik).

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheid.

Zeer zelden: Ernstige allergieachtige reacties zoals bronchospasmen, zwelling van de tong en keel, anafylactische shock.

Voedings en stofwisselingsstoornissen

Zelden: Voorbijgaande vermindering van calciëmie.³

Niet bekend: Hypocalciëmie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie.

Niet bekend: Tremor.

Oogaandoeningen

Soms: Visusstoornissen.

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Flushing (aangezicht of bovenlichaam).⁴

Soms: Hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid met of zonder braken.²

Vaak: Diarree, buikpijn.

Huid en onderhuidaandoeningen

Soms: Gegeneraliseerde uitslag, pruritus.

Niet bekend: Urticaria.

Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen

Vaak: Skeletspierpijn, waaronder artralgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Polyurie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid.

Soms: Griepachtige ziekte, oedeem (gezichts, perifeer en gegeneraliseerd), reactie op de injectieplaats.

Onderzoeken

Zelden: Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen calcitonine.¹

De frequenties van de hierboven vermelde bijwerkingen zijn gedeeltelijk gebaseerd op de resultaten van klinische studies met Miacalcic neusspray.

¹ Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen calcitonine. De ontwikkeling van deze antilichamen is gewoonlijk niet gerelateerd aan een verlies van klinische werkzaamheid, hoewel hun aanwezigheid bij een klein percentage patiënten, na een langdurige behandeling met calcitonine, kan leiden tot een verminderde respons op het product. De aanwezigheid van antilichamen blijkt geen verband te hebben met allergische reacties, die zeldzaam zijn. Downregulatie van de calcitoninereceptor kan ook leiden tot een verminderde klinische respons bij een klein percentage patiënten na een langdurige behandeling.

² Misselijkheid met of zonder braken wordt waargenomen bij ongeveer 10% van de patiënten die met calcitonine worden behandeld. Het effect is duidelijker bij het begin van de behandeling en heeft de neiging te verminderen of te verdwijnen bij voortzetting van de toediening of bij een dosisverlaging. Indien nodig kan een anti-emeticum worden toegediend. Misselijkheid/braken komen minder vaak voor wanneer de injectie 's avonds wordt gegeven en na de maaltijden.

³ Bij patiënten met een hoge mate van 'remodeling' van het bot (ziekte van Paget en jonge patiënten) kan een voorbijgaande vermindering van calciëmie optreden tussen het 4^{de} en 6^{de} uur na toediening, die gewoonlijk asymptomatisch verloopt.

⁴ Flushing (aangezicht of bovenlichaam) is geen allergische reactie maar is te wijten aan een farmacologisch effect en wordt gewoonlijk 10 tot 20 minuten na toediening waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Galileelaan 5/03
1210 Brussel
of
Postbus 97
1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Het is bekend dat misselijkheid, braken, flushing en duizeligheid afhankelijk zijn van de dosis wanneer calcitonine parenteraal wordt toegediend. Eenmalige doses (tot 10.000 IE) van injecteerbaar zalmcalcitonine werden toegediend zonder andere bijwerkingen dan misselijkheid en braken, en exacerbatie van farmacologische effecten.

Ingeval symptomen van overdosering optreden, dient de behandeling symptomatisch te zijn.

Mia50IU AmpSFI-SPC-BE-4a-nl

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Het is aangetoond dat de farmacologische eigenschappen van de synthetische en de recombinant peptides kwalitatief en kwantitatief equivalent zijn.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparathyroïd hormoon, ATCcode: H05BA01 (calcitonine, zalm, synthetisch).

Werkingsmechanisme

Calcitonine is een calciotropisch hormoon, dat de botresorptie remt door een directe werking op de osteoclasten. Door remming van de activiteit van de osteoclasten via de specifieke receptoren ervan, vermindert zalmcalcitonine de botresorptie. In farmacologische studies werd in diermodellen aangetoond dat calcitonine een analgetische activiteit heeft.

Farmacodynamische effecten

Calcitonine vermindert op uitgesproken wijze de botomzetting bij situaties met een verhoogde graad van botresorptie, zoals de ziekte van Paget en acuut botverlies door plotselinge immobilisatie. De afwezigheid van mineralisatiedefect met calcitonine werd aangetoond door histomorfometrische botstudies bij mens en dier.

Vermindering van de botresorptie, beoordeeld op basis van een vermindering van urinair hydroxyproline en deoxyypyridinoline, is waargenomen na behandeling met calcitonine van zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met botgerelateerde aandoeningen, waaronder de ziekte van Paget en osteoporose.

Het calciumverlagende effect van calcitonine wordt veroorzaakt door een verminderde efflux van calcium vanuit het bot naar de extracellulaire vloeistof en door remming van de renale tubulaire reabsorptie van calcium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zalmcalcitonine wordt snel geabsorbeerd. Calcitonine heeft een korte absorptiehalfwaardetijd van 10-15 minuten.

Piekplasmaconcentraties worden bereikt binnen het eerste uur na toediening. Na subcutane toediening worden piekplasmaspiegels bereikt na ongeveer 23 minuten.

De biologische beschikbaarheid na subcutane of intramusculaire injectie bij de mens is hoog en vergelijkbaar voor beide toedieningswijzen (respectievelijk 71% en 66%).

Distributie

Binding aan plasmaeiwit is 30 tot 40%.

Biotransformatie

Dierstudies hebben aangetoond dat calcitonine hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd via proteolyse in de nieren na parenterale toediening. De metabolieten beschikken niet over de specifieke biologische activiteit van calcitonine.

Eliminatie

Zalmcalcitonine wordt snel geëlimineerd. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 1 uur na intramusculaire toediening en 1 tot 1,5 uur na subcutane toediening. Zalmcalcitonine wordt hoofdzakelijk en bijna volledig afgebroken in de nieren, waarbij farmacologisch inactieve fragmenten van het molecuul worden gevormd. Daarom is de metabole klaring bij patiënten met terminaal nierfalen veel lager dan bij gezonde personen. Desalniettemin is het klinisch belang van deze

bevinding niet bekend.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er is een verband tussen de subcutane dosis van calcitonine en piekplasmaconcentraties. Na parenterale toediening van 100 IE calcitonine ligt de piekplasmaconcentratie tussen ongeveer 200 en 400 pg/ml. Hogere concentraties in het bloed kunnen verband houden met het vaker optreden van misselijkheid en braken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit, reproductie, mutageniciteit en carcinogeniciteit op lange termijn zijn uitgevoerd met laboratoriumdieren. Zalmcalcitonine bezit geen embryotoxisch, teratogeen en mutageen potentieel.

Een verhoogde incidentie van hypofyseadenomen is gerapporteerd bij ratten die gedurende 1 jaar synthetisch zalmcalcitonine toegediend kregen. Dit wordt beschouwd als een species-specifiek effect en zonder klinische betekenis.

Het is niet bekend of zalmcalcitonine de placentabarière passeert.

Bij zogende dieren die calcitonine toegediend kregen, werd een onderdrukking van de melkproductie waargenomen. Calcitonine wordt uitgescheiden in de melk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ijsazijn
Natriumacetaattrihydraat
Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

IV containers van glas of hard plastic mogen niet worden gebruikt.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet dit geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt nadat het op kamertemperatuur is gebracht wanneer het moet worden geïnjecteerd of onmiddellijk na verdunning in 0,9% g/v natriumchloride in infuuszakken van zacht pvc wanneer het met een infuus moet worden toegediend.

Voor aanvullende instructies, zie rubriek 6.3 en 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I ampul van helder glas met 1 ml oplossing. Miacalcic ampullen 50 IE/ml worden geleverd in verpakkingen van 5, 10, 50 en 100 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Miacalcic ampullen 50 IE/ml moet visueel worden gecontroleerd. Als de oplossing niet helder en kleurloos is of deeltjes bevat, of als de ampul beschadigd is, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.

De oplossing voor infusie moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid in infuuszakken van zacht pvc. IV containers van glas of hard plastic mogen niet worden gebruikt.

De ampullen dienen uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventueel overgebleven inhoud moet worden weggegooid. Vóór intramusculair of subcutaan gebruik op kamertemperatuur laten komen.

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

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

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

BE126901

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 1984

Datum van laatste verlenging: 18 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2022