

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Miacalcic 50 I.E./0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Miacalcic 100 I.E./ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 100 I.E. zalmcalcitonine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calcitonine is aangewezen bij:

- Preventie van acuut botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen.
- Behandeling van de ziekte van Paget, alleen bij patiënten die niet reageren op alternatieve behandelingen of voor wie dergelijke behandelingen niet geschikt zijn, bijvoorbeeld bij mensen met ernstige nierinsufficiëntie.
- Behandeling van hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vanwege het bewijs van een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine (zie rubriek 4.4) dient de behandelingsduur bij alle indicaties zo kort mogelijk te zijn en dient de minimaal effectieve dosis te worden gebruikt.

Dosering

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

De aanbevolen dosis is 100 IE per dag of tweemaal daags 50 IE, 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 dient in geen geval meer dan 4 weken te bedragen vanwege de associatie tussen het verhoogde risico op maligniteiten en langdurig calcitoninegebruik.

De ziekte van Paget

De aanbevolen dosis is 100 IE per dag, subcutaan of intramusculair toegediend. Echter, met een minimum doseringsschema van 50 IE driemaal per week werd klinische en biochemische verbetering bereikt. De dosis moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt. De behandeling dient te worden gestopt zodra de patiënt reageert en de klachten verdwenen zijn. De behandeling dient normaliter niet langer dan drie maanden te duren, omdat er bewijs bestaat voor een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine. Bij uitzonderlijke omstandigheden, bijv. bij patiënten met een dreigende pathologische fractuur, kan de behandelingsduur worden verlengd tot een aanbevolen maximum van 6 maanden.

Bij deze patiënten kan periodieke herbehandeling worden overwogen, waarbij rekening dient te

worden gehouden met de potentiële voordelen en het bewijs van een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine (zie rubriek 4.4).

Het effect van calcitonine kan worden gecontroleerd door het meten van geschikte markers van bot 'remodelling', zoals serum alkalische fosfatase of urine hydroxyproline of deoxypyridinoline.

Hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit

De aanbevolen dosering bij aanvang is 100 I.E. elke 6 tot 8 uur via subcutane of intramusculaire injectie. Daarnaast zou zalmcalcitonine kunnen toegediend worden door intraveneuze injectie na voorafgaande rehydratatie.

Indien de reactie op de dosering na een of twee dagen niet voldoende is, kan de dosis worden verhoogd tot maximum 400 I.E. elke 6 tot 8 uur. In ernstige gevallen of noodsituaties kan gedurende een periode van ten minste 6 uur een intraveneus infuus met 10 I.E./kg lichaamsgewicht in 500 ml 0,9% w/v natriumchloride worden toegediend.

Gebruik bij ouderen, bij hepatische stoornis en renale insufficiëntie

Ervaring met het gebruik van calcitonine bij ouderen gaf geen aanwijzingen voor verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten. Hetzelfde geldt voor patiënten met een gewijzigde leverfunctie. De metabole klaring is veel lager bij patiënten met nierfalen in het eindstadium dan bij gezonde personen. Nochtans is het klinisch belang van deze bevinding niet gekend (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor subcutaan, intramusculair of intraveneus gebruik bij patiënten van 18 jaar of ouder.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Calcitonine mag niet toegediend worden bij patiënten met hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat calcitonine een peptide is, bestaat de mogelijkheid op systemische allergische reacties. Reacties van het allergische type, met inbegrip van geïsoleerde gevallen van anafylactische shock, werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met calcitonine. Dergelijke reacties dienen onderscheiden te worden van veralgemeende of plaatselijke flushing, welke vaak voorkomen en niet-allergische effecten van calcitonine zijn (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met een vermoedelijke gevoeligheid voor calcitonine dienen huidtesten uitgevoerd te worden alvorens de behandeling met calcitonine te starten.

Analyses van gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten met osteoartritis en osteoporose hebben aangetoond dat calcitonine wordt geassocieerd met een statistisch significante toename van het risico op kanker in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. Deze studies toonden een toename van het absolute risico van het optreden van kanker aan bij patiënten die werden behandeld met calcitonine in vergelijking met placebo, variërend van 0,7% en 2,4% bij langdurige behandeling. De patiënten in deze studies werden behandeld met orale of intranasale formuleringen maar het is waarschijnlijk dat een verhoogd risico ook geldt wanneer calcitonine subcutaan, intramusculair of intraveneus wordt toegediend, in het bijzonder bij langdurig gebruik, aangezien systemische blootstelling aan calcitonine bij deze patiënten naar verwachting hoger zal zijn dan voor andere formuleringen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het calciumgehalte in serum kan na toediening van calcitonine tijdelijk dalen tot beneden het normale niveau, met name bij aanvang van de behandeling van patiënten met abnormaal hoge bot ‘turn over’. Dit effect neemt af als de osteoclastische activiteit wordt verminderd. Behoedzaamheid is echter geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met hartglycosiden of calciumkanaal blokkerende agentia. Het kan nodig zijn de doseringen van deze geneesmiddelen aan te passen, aangezien de effecten van deze middelen mogelijk worden beïnvloed door veranderingen in de cellulaire elektrolytenconcentraties.

Het gebruik van calcitonine in combinatie met bisfosfonaten of mitramycine kan resulteren in additionele calciumverlagende effecten.

Concomitant gebruik van calcitonine en lithium kan leiden tot een reductie in plasma lithium concentraties. De dosis lithium moet mogelijks aangepast worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van zalm calcitonine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Miacalcic te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Bij dieren is aangetoond dat zalmcalcitonine de melkproductie vermindert en in de moedermelk wordt uitgescheiden. Zalmcalcitonine mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een mogelijke invloed van Miacalcic op de vruchtbaarheid bij mensen. Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek met zalmcalcitonine bij dieren uitgevoerd.

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

Er bestaan geen studies over de effecten van Miacalcic op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Miacalcic kan vermoeidheid, duizeligheid en gezichtsstoornissen (zie 4.8 Bijwerkingen) veroorzaken die het reactievermogen van de patiënt nadelig kunnen beïnvloeden. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden dat deze effecten kunnen optreden, in welk geval zij niet zouden mogen rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit verscheidene bronnen, inclusief klinische onderzoeken en postmarketingervaring, zijn volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen ingedeeld. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen als eerste. Binnen elke frequentiecategorie worden bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst. Bovendien is de overeenkomstige frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen gemeld door verscheidene bronnen, inclusief klinische onderzoeken en postmarketingervaring

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

Vaak: maligniteit (bij langdurige behandeling)

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea met of zonder braken wordt genoteerd bij ongeveer 10% van de patiënten behandeld met calcitonine. Het effect is duidelijker bij het begin van de behandeling en heeft de neiging te verminderen of te verdwijnen bij verdergezette toediening of bij dosisreductie. Een anti-emeticum kan worden toegediend indien nodig.

Nausea/braken zijn minder frequent wanneer de injectie 's avonds wordt gegeven en na de maaltijden.

Vaak: buikpijn

Soms: diarree

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: flushing (aangezicht of bovenlichaam). Dit zijn geen allergische reacties maar zijn te wijten aan een farmacologisch effect, en worden gewoonlijk 10 tot 20 minuten na toediening waargenomen.

Soms: hypertensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak : vermoeidheid

Soms: influenza-achtige symptomen, oedeem (aangezicht, perifeer en gegeneraliseerd), plaatselijke ontstekingsreactie op de plaats van subcutane of intramusculaire injectie

Zelden: pruritus

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: gegeneraliseerde rash

Niet bekend: urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak : arthralgie

Soms : musculoskeletale pijn

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, dysgeusie

Soms: metaalsmaak in de mond, duizeligheid

Niet bekend: tremor

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: polyurie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: bij patiënten met hoge bot 'remodeling' (ziekte van Paget en jonge patiënten) kan een voorbijgaande vermindering in calciëmie optreden tussen het 4de en 6de uur na toediening, gewoonlijk asymptomatisch.

Niet bekend: hypocalciëmie

Onderzoeken

Zelden: neutraliserende antilichamen tegen calcitonine ontwikkelen zich zelden. De ontwikkeling van deze antilichamen is gewoonlijk niet gerelateerd aan een verlies van klinische doeltreffendheid, hoewel hun aanwezigheid bij een klein percentage patiënten, na langetermijn behandeling met hoge doses calcitonine, kan resulteren in een verminderde respons op het product. De aanwezigheid van antilichamen blijkt geen verband te hebben met allergische reacties, die zeldzaam zijn. Down-regulering van de calcitonine receptor kan ook resulteren in een verminderde klinische respons bij een klein percentage patiënten na langetermijn behandeling.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: hypersensitiviteit

Zeer zelden: ernstige allergisch-achtige reacties zoals bronchospasmen, zwelling van de tong en keel en in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten

Meta-analysen van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met osteoartritis en osteoporose hebben aangetoond dat langdurig gebruik van calcitonine gepaard gaat met een geringe maar statistisch significante toename van de incidentie van maligniteiten in vergelijking met patiënten die met placebo zijn behandeld. Er is geen mechanisme voor deze waarneming geïdentificeerd (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparathyroid hormoon, ATC-code: H05BA01 (calcitonine, zalm)

Het is aangetoond dat de farmacologische eigenschappen van de synthetische en recombinante peptiden kwalitatief en kwantitatief equivalent zijn.

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

Calcitonine vermindert op uitgesproken wijze de bot 'turn over' bij toestanden met een verhoogde graad van botresorptie, zoals de Ziekte van Paget en acuut botverlies door plotse 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 deoxypyridinoline, is waargenomen na behandeling met calcitonine van zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met bot-gerelateerde aandoeningen, inclusief Ziekte van Paget en osteoporose.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van het actieve bestanddeel

Zalmcalcitonine wordt snel geabsorbeerd en geëlimineerd.

Piek plasmaconcentraties worden bereikt binnen het eerste uur na toediening. Na subcutane toediening, werden piekplasmaniveaus bereikt na ongeveer 23 minuten.

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

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

Calcitonine heeft korte absorptietijd van 10-15 minuten. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 1 uur voor intramusculaire toediening en 1 tot 1,5 uur voor subcutane toediening. Zalmcalcitonine wordt hoofdzakelijk en bijna volledig afgebroken in de nieren, waarbij farmacologisch inactieve fragmenten van het molecuule worden gevormd. Daarom is de metabole klaring bij patiënten met nierfalen in het eindstadium veel lager dan bij gezonde personen. Nochtans is het klinisch belang van deze bevinding niet gekend.

De plasmaproteïnenbinding is 30 tot 40%.

Kenmerken bij patiënten

Er is een verband tussen de subcutane dosis van calcitonine en piek plasmaconcentraties. Na parenterale toediening van 100 I.E. calcitonine ligt de piek plasmaconcentratie tussen ongeveer 200 en 400 pg/ml. Hogere concentraties in het bloed kunnen verband houden met het vaker optreden van nausea en braken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele langetermijn toxiciteits-, reproductie-, mutageniciteits- en carcinogeniciteitsstudies werden uitgevoerd bij laboratoriumdieren. Zalmcalcitonine bezit geen embryotoxisch, teratogeen en mutageen potentieel.

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

In zogende dieren die calcitonine kregen, werd een onderdrukking van de melkproductie waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur – natriumacetaat – natriumchloride – water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Miacalcic 50 I.E./0,5 ml: dozen met 5, 15 en 30 voorgevulde spuitjes van 0,5 ml

Miacalcic 100 I.E./ml: dozen met 5, 15 en 30 voorgevulde spuitjes van 1 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Essential Pharma (M) Ltd,
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

Miacalcic 50 I.E./0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: BE168524

Miacalcic 100 I.E./ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: BE173031

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 1977

Datum van laatste hernieuwing: 31 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2020