

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 0270/17.07.07

2/26.06.07 *[Signature]*

## 1. Име на лекарствения продукт

MIACALCIC® sol. inj. 100 IU/ ml – 1 ml x 5.

## 2. Количествен и качествен състав

Всеки ml съдържа 100 IU Calcitonin (от съомга), като 1 IU съответства на 0.167 mcg от лекарственото вещество.

За помощните вещества вж. раздел 6 1.

## 3. Лекарствена форма

Инжекционен или инфузионен разтвор.

MIACALCIC® 100 IU/ml е прозрачен, безцветен воден разтвор.

## 4. Клинични данни

### 4.1. Терапевтични показания

MIACALCIC® е показан при.

*Превенция на костна загуба поради внезапно обездвижаване, напр. при пациенти с остеопорозни фрактури.*

*Костна болест на Пейджет*

*Малигнена хиперкалциемия.*

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

За подкожна или интрамускулна инжекция или интравенозна инфузия (според продукта), MIACALCIC® 100 IU/ml може да се използва при пациенти над 18-годишна възраст

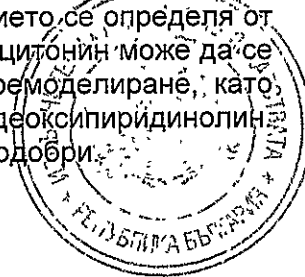
Калцитонин от съомга може да се прилага вечер, преди лягане, за да се предотврати гаденето и повръщането, които може да възникнат особено при започване на терапията.

*Предотвратяване на остра костна загуба:*

Препоръчителната дозировка е 100 IU или 50 IU два пъти дневно за 2 до 4 седмици, приложена подкожно или интрамускулно. Дозата може да се понижи до 50 IU дневно при започване на раздвижване. Лечението трябва да продължи, докато пациентите възстановят подвижността си напълно.

*Костна болест на Пейджет*

Препоръчителната дозировка е 100 IU дневно, приложени чрез подкожна или интрамускулна инжекция. Все пак, и с минимална доза от 50 IU три пъти седмично се постига клинично и биохимично подобрене. Дозата трябва да се адаптира според индивидуалните нужди на пациента. Продължителността на лечението се определя от терапевтичните показания и отговора на пациента. Ефектът на калцитонин може да се наблюдава чрез измерване на съответните маркери на костно ремоделиране, като серумна алкална фосфатаза или уринен хидроксипролин или деоксиридинолин. Дозата може да се понижи след като състоянието на пациента се подобри.



### *Хиперкалциемия*

Препоръчителната начална доза е 100 IU на всеки 6 до 8 часа като подкожна или интрамускулна инжекция. Освен това, калцитонин може да се прилага чрез интравенозна инжекция след предварителна рехидратация. Ако терапевтичният отговор не е задоволителен след един или два дни, дозата може да се повиши до максимум 400 IU на всеки 6 до 8 часа. При тежки или спешни случаи, може да бъде приложена интравенозна инфузия до 10 IU/kg в 500 ml 0.9 % разтвор на натриев хлорид, в продължение на най-малко 6 часа.

*Приложение при пациенти в напреднала възраст/специални контингенти от пациенти.*

Опитът от приложението на калцитонин при пациенти в напреднала възраст показва, че няма данни за необходимост от промяна в дозировката или намаляване на поносимостта към лекарствения продукт. Същото се отнася и за пациенти с променена чернодробна функция. Метаболитният клирънс е много по-нисък при пациенти с крайна фаза на бъбречна недостатъчност, отколкото при здрави хора. Все пак клиничната значимост на тази находка не е известна (вж. 5.2).

Тъй като калцитонинът от съомга е пептид, е възможна адсорбция по инфузионната система. Препоръчва се често мониториране на клиничния и лабораторния отговор, включително измерване на серумния калцитонин, особено в ранните фази на лечение. Досирането на Miacalcic трябва да става индивидуално според специфичните нужди на пациента.

### **4.3. Противопоказания**

Свърхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества. Калцитонинът е противопоказан при пациенти с хипокалциемия.

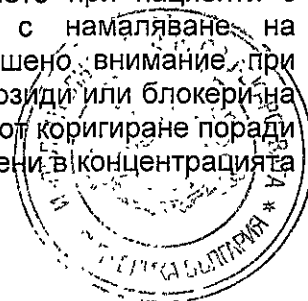
### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Тъй като калцитонин е пептид, съществува възможност за поява на алергични реакции, и при пациенти получаващи калцитонин са били докладвани подобни на алергични реакции, както изолирани случаи на анафилактичен шок. Такива реакции трябва да бъдат разграничавани от общо или локално зачервяване, които са чести неалергични ефекти на калцитонин. При съмнения за свръхчувствителност към калцитонин трябва да се направи кожен тест преди започване на лечението.

Miacalcic sol. inj. 100 IU/mL съдържа по-малко от 23 mg натрий в 1 ml и може да се счита за свободен от натрий.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Серумните нива на калция може временно да се понижат под нормалните, в следствие от приема на калцитонин, особено при започване на лечението при пациенти с особено висок костен търновър. Този ефект отшумява с намаляване на остеокластната активност. Въпреки това е необходимо повишено внимание при пациенти получаващи едновременно лечение със сърдечни гликозиди или блокери на калциевите канали. Дозата на тези лекарства може да се нуждае от коригиране поради факта, че техните ефекти може да бъдат модифицирани от промени в концентрацията на клетъчните електролити.



Едновременната употреба на калцитонин с бисфосфонати може да доведе до допълнителен калций-понижаващ ефект.

Едновременната употреба на калцитонин с литий може да доведе до понижение на плазмените концентрации на литий. Може да е необходимо адаптиране на дозата на лития.

#### **4.6. Употреба по време на бременност и кърмене**

Калцитонин не е изследван при бременни жени. Калцитонин може да се употребява по време на бременност, само ако е преценено като абсолютно наложително от лекаря. Не е известно дали субстанцията преминава в човешката кърма. При животни калцитонин от съомга намалява лактацията и преминава в кърмата (вж. 5.3). Поради тази причина кърменето по време на лечение не се препоръчва.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефекта на Miacalcic върху способността за шофиране и работа с машини. Miacalcic може да предизвика умора, замаяност и зрителни нарушения (вж. раздел 4.8), която да влоши реакциите на пациента. По тази причина пациентите трябва да бъдат предупредени, че е възможно да настъпят такива ефекти, при което не трябва да шофират или да работят с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Определение на честотата:

Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1,000, <1/100), редки (>1/10,000, <1/1,000), много редки (<1/10,000), вкл. изолирани съобщения.

##### **Стомашно-чревни нарушения**

Много чести. гадене с или без повръщане се наблюдава при около 10% от пациентите лекувани с калцитонин. Ефектът е по-изразен при започване на лечението и има тенденция да отслабва или отзвучава с напредване на терапията или при понижаване на дозата. Може да се приложи антиеметик, ако е необходимо. Гаденето/повръщането се срещат по-рядко, когато инжекцията се прилага вечер, след хранене.

Чести: диария, коремна болка.

##### **Съдови нарушения**

Много чести. зачервяване (по лицето или по тялото). Тези реакции не са алергични, а се дължат на фармакологичния ефект, и обикновено се наблюдават 10 до 20 минути след приложението.

Нечести: хипертония

##### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

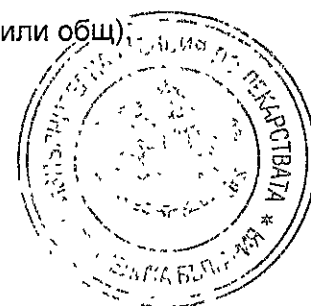
Чести: умора.

Нечести: грипоподобни симптоми, едем (на лицето, крайниците или общ)

Редки: пруритус

##### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Нечести: общ обрив



### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Чести: артралгия.

Нечести: мускулно-скелетна болка

### **Нарушения на нервната система**

Чести: замаяност, главоболие, дисгезия.

### **Нарушения на очите**

Нечести: нарушено зрение.

### **Бъбречни и уринарни нарушения**

Нечести: полиурия.

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Редки: при пациенти с сериозно костно ремоделиране (болест на Пейджет и млади пациенти) може да настъпи временно намаляване на калция в кръвта, между четвъртия и шестия час след приема, което обикновено е асимптоматично.

### **Изследвания**

Редки: рядко се развиват неутрализиращи антитела към калцитонина. Развитието на тези антитела обикновено не е свързано със загуба на клинична ефективност, въпреки, че наличието им в малък процент пациенти, подложени на дългосрочно лечение с калцитонин може да доведе до намален отговор към продукта. Наличието на антитела не свидетелства за връзка с алергичните реакции, които са редки. Калцитонин рецепторна регулация за понижаване, може също да доведе до намален клиничен отговор при малък процент от пациентите след дългосрочно лечение.

### **Нарушения на имунната система**

Редки: свръхчувствителност

Много редки: сериозни алергични реакции като бронхоспазъм, подуване на езика или гърлото, и в изолирани случаи анафилактичен шок.

## **4.9 Предозиране**

Известно е, че при парентерално приложение на калцитонин се наблюдават дозозависими реакции: гадене, повръщане, флъш-синдром и замаяност.

Еднократна доза (до 10 000 IU) от инжекционен калцитонин от съомга е приложена без други нежелани реакции, освен гадене, повръщане и екзацербация на фармакологичните ефекти.

При поява на симптоми от предозиране, лечението е симптоматично.

## **5. Фармакологични характеристики**

Фармакотерапевтична група антипаратиреоиден хормон, АТС код: H05BA01 (калцитонин от съомга).

Доказано е, че фармакологичните свойства на синтетичните и рекомбинантни пептиди са количествено и качествено еквивалентни.



## 5.1. Фармакодинамични свойства

Калцитонин е калцитропен хормон, който инхибира резорбцията на костите чрез директен ефект върху остеокластите. Калцитонин от съомга намалява костната резорбция чрез инхибиране на остеокластната активност посредством специфични рецептори.

При фармакологични изследвания, калцитонинът демонстрира аналгетична активност при експериментални животински модели.

Калцитонин значително намалява костния търновър в условия на повишена костна резорбция като болестта на Пейджет и тежка костна загуба дължаща се на внезапно обездвижаване.

Липсата на дефекти в минерализацията при употребата на calcitonin са доказани в хода на костни хистоморфометрични проучвания, проведени както при хора, така и при животни.

Намаляването на костната резорбция, оценено чрез намаляване в уринния хидроксипролин и деоксипиридинолин са наблюдавани по време на лечение с калцитонин, както при здрави доброволци, така и при пациенти с костни нарушения като болест на Пейджет и остеопороза.

Калций-понижаващия ефект на калцитонин се дължи както на намаленото преминаване на калций от костта към извънклетъчната течност, така и на инхибиране на бъбречната тубулна реабсорбция на калций.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

*Обща характеристика на лекарственото вещество.*

Калцитонин от съомга се абсорбира и елиминира бързо.

Пиковите плазмени нива се достигат в рамките на един час. След подкожно приложение, пикови плазмени концентрации се достигат след около 23 минути.

Изследвания при животни са показали, че калцитонин се метаболизира първично чрез протеолиза в бъбреците след парентерално приложение. Метаболитите нямат специфичната биологична активност на калцитонин.

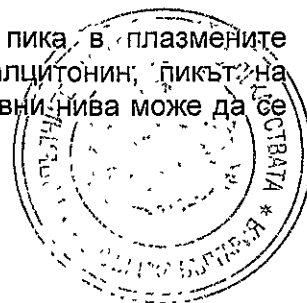
Бионаличността след подкожно и интрамускулно приложение при хора е висока и сходна и при двата начина на приложение (съответно 71 % и 66 %).

Калцитонин има бърза абсорбция от около 10-15 min. Елиминационният полуживот е около един час при интрамускулно приложение и 1 до 15 часа при подкожно приложение. Калцитонин от съомга главно и почти изцяло се разгражда от бъбреците, образувайки фармакологично неактивни фрагменти на молекулата. Поради тази причина метаболитният клирънс е много по-нисък при пациенти с крайна фаза на бъбречна недостатъчност, отколкото при здрави пациенти. Въпреки това клиничната значимост на тази находка не е известна.

Свързването с плазмените протеини е 30-40%.

*Характеристики при пациенти*

Съществува връзка между подкожната доза на Calcitonin и пика в плазмените концентрации. След парентерално приложение на 100 I.U. калцитонин, пикът на плазмената концентрация е между 200 и 400 pg/ml. Високите кръвни нива може да се свържат с по-честа поява на гадене и повръщане.



### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Проведени са конвенционални дългосрочни проучвания за токсичност, репродуктивна токсичност, мутагенност и канцерогенност, при лабораторни животни. Калцитонин от съомга не притежава ембриотоксичен, тератогенен и мутагенен потенциал.

Докладвано е за нараснала честота на аденоми на щитовидната жлеза при плъхове, на които е прилаган синтетичен калцитонин от съомга в продължение на 1 година. Това се счита за видово-специфичен ефект и няма клинично значение

Калцитонин от съомга не преминава плацентарната бариера.

При бозайници, на които е приложен калцитонин, се наблюдава потискане на млечната продукция. Калцитонин се екскретира в млякото.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, натриев хлорид, вода за инжекции.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

5 години, преди отваряне.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2-8 °C).

Да не се замразява.

От микробиологична гледна точка, ампулите трябва да се приложат незабавно след достигане на стайна температура, ако ще се инжектира, или, в случай на инфузия, веднага след разреждане в 0.9% разтвор на натриев хлорид само в меки, PVC торби.

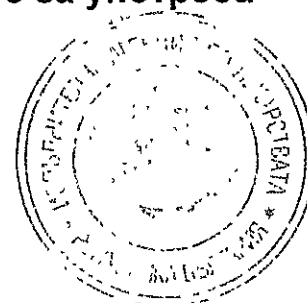
За допълнителна информация вж 6.3 и 6.6

### **6.5. Данни за опаковката**

Ампули от безцветно стъкло, хидролитичен клас I съдържащи 1 ml разтвор.

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Novartis Pharma GmbH,  
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Germany



## **8. Представител на притежателя на разрешението за употреба**

Novartis Pharma Services Inc.  
Бизнес Парк София, Сграда 11А, ет 1, Младост 1  
София 1766  
Тел: 02 /976 98 28  
Факс. 02 / 976 98 29

## **9. Регистрационен номер в България – 20000833**

**10. Дата на първото разрешение за употреба в България -**  
08 Септември 2000

## **11. Дата на последна редакция на КХП**

Декември 2006

