

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miacalcic, 100 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Substancja czynna: syntetyczna kalcytonina łososiowa (*Calcitoninum salmonis*).
Jeden mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 j.m. syntetycznej kalcytoniny łososiowej.
Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) odpowiada 0,2 mikrograma substancji czynnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Miacalcic jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań lub wlewów w ampułkach o objętości 1 ml.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie nagłej utracie masy kostnej w wyniku unieruchomienia, np. u pacjentów ze świeżo przeżyтыми złamaniami w następstwie osteoporozy.

W leczeniu choroby Pageta, jedynie u pacjentów, którzy nie reagują na alternatywne sposoby leczenia lub dla których leczenie to nie jest odpowiednie, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Leczenie hiperkalcemii w przebiegu nowotworu złośliwego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci samodzielnie wykonujący wstrzyknięcia podskórne, powinni najpierw otrzymać dokładne wskazówki od lekarza lub pielęgniarki.

Z uwagi na istnienie dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu i ze względu na długotrwałe stosowanie kalcytoniny (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) należy maksymalnie ograniczyć czas trwania leczenia we wszystkich wskazaniach, a podawaną dawkę zredukować do minimalnej skutecznej dawki.

Zapobieganie nagłej utracie masy kostnej w wyniku unieruchomienia, np. u pacjentów ze świeżo przeżyтыми złamaniami w następstwie osteoporozy

Zalecane dawkowanie to 100 j.m. na dobę lub 50 j.m. podawane dwa razy na dobę podskórnie lub domięśniowo. Wraz z rozpoczęciem uruchamiania pacjenta dawkę można zmniejszyć do 50 j.m. Zalecany czas leczenia to 2 tygodnie i w żadnym wypadku nie powinno ono trwać dłużej niż 4 tygodnie, ze względu na związek między zwiększonym ryzykiem nowotworów złośliwych, a długotrwałym stosowaniem kalcytoniny.

Choroba Pageta

Zalecana dawka to 100 j.m. na dobę, podawana podskórnie lub domięśniowo, jednak minimalna dawka po której uzyskano poprawę kliniczną i poprawę wyników biochemicznych to 50 j.m. podawane trzy razy w tygodniu. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta. Leczenie należy przerwać po uzyskaniu reakcji na leczenie i po ustąpieniu objawów choroby. Z uwagi na to, że są dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu podczas długotrwałego stosowania kalcytoniny, czas trwania leczenia zwykle nie powinien przekraczać 3 miesięcy. W wyjątkowych okolicznościach, np. u pacjentów zagrożonych złamaniami patologicznymi, leczenie może zostać przedłużone maksymalnie do 6 miesięcy.

Można rozważyć podjęcie okresowo u tych pacjentów ponownego leczenia, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści, jak również dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu w przypadku długotrwałego stosowania kalcytoniny (patrz punkt 4.4).

Działanie kalcytoniny można monitorować oznaczając odpowiednie markery przebudowy kości, takie jak aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy lub stężenie hydroksyproliny lub deoksypirydynoliny w moczu.

Hiperkalcemia w przebiegu nowotworu złośliwego

Zalecana dawka początkowa wynosi 100 j.m. co 6 do 8 godzin we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym. Ponadto, kalcytonina łososiowa może być podawana we wstrzyknięciu dożylnym po wcześniejszym nawodnieniu pacjenta.

Jeśli po jednym lub dwóch dniach odpowiedź na leczenie nie jest zadowalająca, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 400 j.m. co 6 do 8 godzin. W ciężkich lub nagłych przypadkach można zastosować dawkę do 10 j.m./kg mc., we wlewie dożylnym w 500 ml fizjologicznego roztworu sodu chlorku, podawanym w ciągu co najmniej 6 godzin.

Kalcytonina łososiowa jest peptydem, dlatego możliwa jest jej adsorpcja na plastikowym zestawie do infuzji, co może zmniejszać całkowitą dawkę przyjętą przez pacjenta. Zaleca się częste monitorowanie klinicznej i laboratoryjnej odpowiedzi na leczenie, w tym poprzez oznaczanie stężenia wapnia w surowicy szczególnie we wczesnych fazach leczenia. Dawkowanie produktu leczniczego Miacalcic należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Brak jest wystarczających danych potwierdzających zasadność stosowania kalcytoniny łososiowej w schorzeniach, którym towarzyszy osteoporoza u dzieci. W związku z tym nie zaleca się stosowania kalcytoniny łososiowej u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Rozległe doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Miacalcic pozajelitowo u osób w podeszłym wieku nie wykazało dowodów na zmniejszenie tolerancji leku lub konieczność zmiany dawkowania.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby brak jest dowodów na zmniejszenie tolerancji leku lub konieczność zmiany dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na kalcytoninę łososiową lub którykolwiek ze składników produktu leczniczego (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, 4.8 „Działania niepożądane” oraz 6.1 „Wykaz substancji pomocniczych”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Analiza randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z zapaleniem kości i stawów oraz z osteoporozą wykazały, że kalcytonina ma związek z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka zachorowania na nowotwór w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Badania te wykazały zwiększenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów leczonych kalcytoniną w porównaniu z placebo, które wahało się pomiędzy 0,7% a 2,4% w długotrwałej terapii. W badaniach tych pacjenci byli leczeni doustnymi lub donosowymi postaciami leku, jednak jest prawdopodobne, że zwiększone ryzyko dotyczy również kalcytoniny stosowanej podskórnie, domięśniowo lub dożylnie, szczególnie w długotrwałym stosowaniu, gdyż ogólnoustrojowa ekspozycja na kalcytoninę u tych pacjentów wydaje się być większa niż w przypadku stosowania innych postaci tego leku.

Ponieważ kalcytonina łososiowa jest peptydem, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia uogólnionych reakcji alergicznych i reakcji typu alergicznego, w tym pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego, które odnotowano u pacjentów otrzymujących Miacalcic. U pacjentów, u których podejrzewa się nadwrażliwość na kalcytoninę łososiową, należy rozważyć celowość wykonania testów skórnych przed rozpoczęciem leczenia, używając w tym celu rozcieńczonego, jałowego roztworu produktu leczniczego Miacalcic.

Ampułki Miacalcic zawierają mniej niż 23 mg sodu na 1 ml, stąd uważa się iż są „pozbawione sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie kalcytoniny i litu może prowadzić do zmniejszenia stężenia litu w osoczu krwi. Może być konieczne dostosowanie dawki litu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących specjalnych zaleceń w czasie stosowania produktu leczniczego Miacalcic u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Miacalcic kobietom ciężarnym, ponieważ nie przeprowadzono badań u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jednak, że kalcytonina łososiowa nie wykazuje działania embriotoksycznego ani teratogennego oraz że nie przenika przez barierę łożyskową u zwierząt.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kalcytonina łososiowa jest wydzielana do mleka kobiet, ze względu na niewystarczająco udokumentowane doświadczenia u kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Miacalcic.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu produktu leczniczego Miacalcic na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Miacalcic na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Miacalcic może powodować zmęczenie, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”), które mogą spowolnić reakcje pacjenta. Należy zatem ostrzec pacjenta o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych. W przypadku ich wystąpienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nudności, wymioty, zaczerwienienie twarzy i zawroty głowy zależą od wielkości dawki i są częstsze po podaniu dożylnym niż domięśniowym, czy podskórnym. Wielomocz i dreszcze mijają zwykle samoistnie i tylko sporadycznie konieczne jest tymczasowe zmniejszenie dawek.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane z różnych źródeł, w tym z raportów badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione w Tabeli 1 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane pogrupowano pod względem częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem oraz zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III):

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zebrane z różnych źródeł w tym z raportów badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nowotwór złośliwy (w długotrwałym stosowaniu).
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Nadwrażliwość.
Bardzo rzadko:	Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego:	
Często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku.
Nieznana	Drżenie
Zaburzenia oka:	
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia naczyniowe:	
Często:	Nagłe zaczerwienienie twarzy.
Niezbyt często:	Nadciśnienie.
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Często:	Nudności, biegunka, ból brzucha.
Niezbyt często:	Wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Rzadko:	Wysypka uogólniona.
Nieznana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle stawów.
Niezbyt często:	Bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Wielomocz.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Zmęczenie.

Niezbyt często: Objawy grypopodobne, obrzęk (twarzy, kończyn i uogólniony).

Rzadko: Reakcje w miejscu iniekcji, świąd.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Stwierdzono, że nudności, wymioty, zaczerwienienie twarzy i zawroty głowy zależą od wielkości dawki przy pozajelitowym podawaniu produktu leczniczego Miacalcic.

Po przedawkowaniu produktu leczniczego Miacalcic w postaci roztworu do wstrzykiwań występują nudności i wymioty. Nie odnotowano dotychczas ciężkich działań niepożądanych po przedawkowaniu.

Przedawkowanie leczy się objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na homeostazę wapnia, kod ATC: H05B A01

Wszystkie kalcytoniny składają się z 32 aminokwasów tworzących pojedynczy łańcuch z pierścieniem złożonym z siedmiu reszt aminokwasowych przy N-końcowej grupie polipeptydu, ale kolejność aminokwasów w łańcuchu różni się u różnych gatunków. Ze względu na większe powinowactwo do receptorowych miejsc wiązania, kalcytonina łososiowa działa silniej i dłużej niż kalcytoniny ssaków.

Hamując czynność osteoklastów poprzez swoiste receptory, w warunkach zwiększonej resorpcji kości, takich jak osteoporoza, kalcytonina łososiowa znacznie zmniejsza tempo przemiany kostnej, aż do poziomu prawidłowego. Zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi wykazano również, że kalcytonina łososiowa działa przeciwbólowo, co prawdopodobnie wynika głównie z jej bezpośredniego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy.

Miacalcic wywołuje klinicznie istotną odpowiedź biologiczną u ludzi po podaniu pojedynczej dawki, co wyraża się zwiększonym wydalaniem wapnia, fosforu i sodu z moczem (poprzez zmniejszenie ich wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych) oraz w zmniejszeniu wydalania hydroksyproliny z moczem. Długotrwałe podawanie produktu leczniczego Miacalcic pozajelitowo wpływa na znaczne obniżenie biochemicznych wskaźników przemiany kostnej, takich jak wiązania pyrolidyny oraz kostne izoenzymy fosfatazy alkalicznej.

Kalcytonina zmniejsza wydzielanie żołądkowe oraz wewnątrzwydzielniczą czynność trzustki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bezwzględna dostępność biologiczna kalcytoniny łososiowej wynosi około 70% zarówno po podaniu domięśniowym jak i podskórnym. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest w ciągu jednej godziny po podaniu domięśniowym i w przeciągu około 23 minut po podaniu podskórnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny po podaniu domięśniowym i od 1 do 1,5 godziny po podaniu podskórnym. Kalcytonina łososiowa i jej metabolity są wydalane do 95% przez nerki, a frakcja nie zmienionego leku stanowi 2%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi od 0,15 do 0,3 l/kg, a od 30% do 40% leku wiąże się z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Standardowe badania toksyczności przewlekłej, toksycznego wpływu na zdolności rozrodcze, jak również mutagennego i rakotwórczego działania leku przeprowadzono na zwierzętach doświadczalnych.

Niewielka toksyczność leku wynika z działania farmakologicznego kalcytoniny łososiowej.

Kalcytonina łososiowa nie działa embriotoksycznie, teratogennie ani mutagennie. Badania toksyczności i rakotwórczych właściwości produktu leczniczego wykazały, że kalcytonina łososiowa zwiększa częstość występowania guzów przysadki u szczurów, którym podawano dawki mniejsze niż te stosowane w praktyce klinicznej. Jednakże, dalsze badania przedkliniczne, dotyczące zwłaszcza działania rakotwórczego u myszy, w których maksymalna dawka badanej substancji była około 760 razy większa niż dawka 50 j.m. stosowana u ludzi wykazały, że wywoływanie guzów przysadki przez kalcytoninę łososiową jest specyficzne dla szczurów.

Ponadto, nie ma doniesień o występowaniu guzów przysadki spowodowanych przyjmowaniem tego leku przez ludzi. Z tego względu, dostępne dane pozwalają stwierdzić, że wywoływanie przez kalcytoninę łososiową guzów przysadki jest specyficzne dla szczurów oraz, że guzy te nie mają żadnego znaczenia dla klinicznego stosowania produktu leczniczego Miacalcic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań
Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Produktu leczniczego Miacalcic nie wolno zamrażać.

Po otwarciu ampułki, produkt leczniczy Miacalcic należy zastosować natychmiast. Po otwarciu nie należy go przechowywać, ponieważ nie zawiera środków konserwujących. Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła..

Opakowanie: 5 ampulek 1 ml, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułki Miacalcic należy ocenić wizualnie. Nie należy stosować produktu leczniczego Miacalcic w przypadku, gdy roztwór nie jest klarowny i bezbarwny lub zawiera jakieś cząstki, lub gdy ampułka jest uszkodzona.

Ampułki przeznaczone są do jednorazowego użytku. Roztwór pozostały po wykonaniu wstrzyknięcia należy wyrzucić. Przed podaniem domięśniowym lub dożylnym, należy poczekać aż ampułki osiągną temperaturę pokojową.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1194

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.04.1984 r. / 31.05.13 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO