

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miacalcic Nasal 200, 200 j.m./dawkę donosową, aerozol donosowy

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Substancją czynną jest: syntetyczna kalcytonina łososiowa (*Calcitoninum salmonis*).

Jedna odmierzona dawka zawiera 200 j.m. (jednostek międzynarodowych) syntetycznej kalcytoniny łososiowej.

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) odpowiada około 0,2 mikrograma syntetycznej kalcytoniny łososiowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol donosowy w butelkach z pompką dozującą, dostarczającą co najmniej 14 dawek po 200 j.m. kalcytoniny łososiowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się podawanie Miacalcic Nasal 200 naprzemiennie do obydwu otworów nosowych.

Zalecana dawka Miacalcic Nasal 200 w leczeniu osteoporozy to 200 j.m. na dobę.

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 z preparatami wapnia i witaminy D w celu zapobiegania postępującej utracie masy kostnej.

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej produktem leczniczym Miacalcic Nasal 200 powinno być długotrwałe (patrz punkt 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne”).

#### Długotrwałe leczenie

U chorych leczonych długotrwałe mogą pojawić się przeciwciała przeciw kalcytoninie, jednakże jej skuteczność kliniczna zwykle nie jest przez to zmniejszona. Po przerwie w leczeniu, odpowiedź terapeutyczna na Miacalcic Nasal 200 powraca.

#### Stosowanie u dzieci

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.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku / w specjalnych grupach pacjentów

Rozległe doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 u osób w podeszłym wieku nie wykazało dowodów na zmniejszenie tolerancji leku lub konieczność zmiany

dawkowania. Dotyczy to również pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, chociaż nie przeprowadzono ukierunkowanych badań w tych grupach pacjentów.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Znana nadwrażliwość na syntetyczną kalcytoninę łososiową lub którąkolwiek z substancji pomocniczych (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**

Ponieważ kalcytonina łososiowa jest peptydem, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia uogólnionych reakcji alergicznych i reakcji typu alergicznego, włączając w to pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego, które odnotowano u pacjentów otrzymujących Miacalcic Nasal 200. U pacjentów, u których podejrzewa się nadwrażliwość na kalcytoninę łososiową, należy rozważyć celowość wykonania testów skórnych za pomocą rozcieńzonego, jałowego roztworu z ampulek Miacalcic, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Miacalcic Nasal 200.

#### **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**

##### **Ciąża**

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 kobietom ciężarnym, ponieważ nie przeprowadzono badań u kobiet w ciąży. Jednakże badania na zwierzętach wykazały, że kalcytonina łososiowa nie wykazuje działania embriotoksycznego ani teratogennego. Okazało się, że kalcytonina łososiowa nie przenika przez barierę łożyskową u zwierząt.

##### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy kalcytonina łososiowa jest wydzielana do mleka kobiet, ponieważ nie przeprowadzono badań u kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 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**

Miejscowe działania niepożądane są zazwyczaj łagodne (w 80% przypadków) i tylko w mniej niż 5% przypadków wymagają przerwania stosowania produktu leczniczego.

Działania niepożądane (Tabela 1) pogrupowano pod względem częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących, w następujący sposób: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Tabela 1

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko:	Nadwrażliwość.
Bardzo rzadko:	Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny.
<b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>	
Często:	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku.
<b>Zaburzenia oka:</b>	
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia.
<b>Zaburzenia naczyniowe:</b>	
Często:	Nagłe zaczerwienienie twarzy.
Niezbyt często:	Nadciśnienie.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często:	Nieprzyjemne odczucia w obrębie nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, obrzęk błony śluzowej nosa, kichanie, nieżyt nosa, suchość śluzówek nosa, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie nosa, nieprzyjemny zapach z nosa, rumień śluzówki nosa, otarcie śluzówki nosa.
Często:	Krwawienie z nosa, zapalenie zatok, nieżyt wrzodziejący, zapalenie gardła.
Niezbyt często:	Kaszel.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>	
Często:	Nudności, biegunka, ból brzucha.
Niezbyt często:	Wymioty.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>	
Rzadko:	Wysypka uogólniona.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często:	Bóle stawów.
Niezbyt często:	Bóle mięśniowo-szkieletowe.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>	
Często:	Zmęczenie.
Niezbyt często:	Objawy grypopodobne, obrzęk (twarzy, kończyn i uogólniony).
Rzadko:	Świąd.

#### **Działania niepożądane odnotowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz danych literaturowych (częstość nieznana)**

Następujące działanie niepożądane zidentyfikowano na podstawie zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz na podstawie przeglądu literaturowego. Ze względu na fakt, że działanie to zgłoszono dobrowolnie w populacji o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości jego występowania, dlatego częstość sklasyfikowano jako nieznana.

**Zaburzenia układu nerwowego:** drżenie.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Stwierdzono, że nudności, wymioty, zaczerwienienie twarzy i zawroty głowy zależą od wielkości dawki przy pozajelitowym podawaniu produktu leczniczego Miacalcic. Można oczekiwać, że takie same objawy mogą wystąpić przy przedawkowaniu produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200.

Jednak podawanie produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 w dawce pojedynczej do 1600 j.m. i w dawce do 800 j.m. na dobę przez trzy dni, nie powodowało żadnych poważnych działań niepożądanych. Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania. 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 Nasal 200 wywołuje klinicznie istotną odpowiedź biologiczną u ludzi już 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 Nasal 200 (do 5 lat) wpływa na znaczne obniżenie biochemicznych wskaźników przemiany kostnej, takich jak stężenie w surowicy C-telopeptydów (sCTX) oraz kostnych izoenzymów fosfatazy alkalicznej.

Miacalcic Nasal 200 powoduje statystycznie znamienne 1-2% zwiększenie gęstości masy kostnej (BMD- Bone Mineral Density) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, które jest widoczne po roku stosowania i utrzymuje się przez 5 lat leczenia. Gęstość masy kostnej (BMD) stawu biodrowego jest zachowana.

Podawanie produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 w dawce 200 j.m. na dobę powoduje statystycznie i klinicznie znaczące (36%) zmniejszenie ryzyka powstania nowych złamań kręgosłupa w porównaniu do leczenia samymi preparatami witaminy D i wapnia („placebo”). Ponadto, częstość występowania wielokrotnych złamań kręgosłupa jest zmniejszona o 35%, również w porównaniu do placebo.

Kalcytonina zmniejsza wydzielanie żołądkowe oraz zewnątrzwydzielniczą czynność trzustki.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 w porównaniu z podaniem parenteralnym wynosi od 3% do 5%. Miacalcic wchłania się szybko przez błonę śluzową nosa i maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu pierwszej godziny po podaniu (mediana ok. 10 minut). Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 minut. Nie zaobserwowano dowodów świadczących o kumulacji leku po wielokrotnym podaniu. Dawki większe od zalecanych powodują większe stężenie leku we krwi (zwiększone AUC), ale biodostępność względna nie zwiększa się. Podobnie jak w przypadku innych hormonów polipeptydowych, bardzo małe wartości stężeń kalcytoniny łososiowej w osoczu

uniemożliwiają bezpośrednie przewidywanie odpowiedzi terapeutycznej. Aktywność produktu leczniczego Miacalcic należy zatem oceniać na podstawie klinicznych wskaźników skuteczności.

### **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.

Kalcytonina łososiowa jest pozbawiona potencjalnego toksycznego wpływu na zarodek, działania teratogenne oraz mutagenne.

U szczurów, którym podawano syntetyczną kalcytoninę łososiową przez okres 1 roku odnotowano zwiększoną częstość występowania gruczolaków przysadki. Uważa się, iż działanie to jest specyficzne dla szczurów, a fakt ten nie ma znaczenia klinicznego.

Kalcytonina łososiowa nie przenika przez barierę łożyskową.

U zwierząt, którym podawano kalcytoninę w czasie laktacji, zaobserwowano zahamowanie produkcji mleka. Kalcytoniny są wydzielane z mlekiem.

Dostępne w literaturze dane przedkliniczne wskazują, iż substancja pomocnicza- chlorek benzalkoniowy wywiera, zależne od stężenia i czasu, działanie niepożądane na rzęski nosowe, w tym powoduje ich nieodwracalny paraliż. Wykazano to zarówno *in vitro* jak i *in vivo* na zwierzętach modelowych- szczurach. Chlorek benzalkoniowy stosowany w stężeniach 0,021% i większych (co odpowiada podwójnej wartości stężenia chlorku benzalkoniowego wchodzącego w skład dostępnego na rynku produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 zawierającego 0,01%) wywołuje zmiany histopatologiczne w śluzówce nosa szczurów.

Jednakże, placebo zawierające 0,01% chlorek benzalkoniowy lub duże dawki mieszaniny kalcytoniny z 0,01% benzalkoniowym chlorkiem, podawane donosowo codziennie przez okres 26 tygodni, były dobrze tolerowane przez małpy.

W drogach oddechowych nie zaobserwowano żadnych zmian powiązanych z leczeniem. U psów otrzymujących kalcytoninę łososiową z 0,01% benzalkoniowym chlorkiem donosowo nie wykryto żadnych istotnych zmian w jamie nosowej i górnych drogach oddechowych. Miacalcic Nasal 200 z 0,01% benzalkoniowym chlorkiem nie powodował zmian w częstości ruchu rzęsek nosowych u świnek morskich ani u pacjentów z chorobą Pageta, odpowiednio przez okres 4 tygodni i 6 miesięcy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

benzalkoniowy chlorek, sodu chlorek, kwas solny (do uzyskania właściwego pH), woda oczyszczona.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie są znane.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata (w opakowaniu oryginalnym)

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Miacalcic Nasal 200 należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C unikając przemrożenia (nie przechowywać w temperaturze poniżej 2°C).

Produkt po pierwszym otwarciu można używać przez 1 miesiąc, przechowując w temperaturze poniżej 25°C.

Pojemnik aerozolu donosowego należy przechowywać w pozycji pionowej w celu zmniejszenia ryzyka przedostawania się pęcherzyków powietrza do rurki zanurzonej wewnątrz pojemnika. Miacalcic Nasal 200 należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik aerozolowy składa się z bezbarwnej, szklanej butelki (szkło typu I) oraz urządzenia rozpylającego z automatycznym licznikiem dawek i kapturkiem ochronnym. Opakowanie stanowi jedna butelka szklana o pojemności 2 ml, zawierająca co najmniej 14 dawek po 200 j.m. umieszczona w tekturowym pudełku.

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

Należy dokładnie zapoznać się z treścią instrukcji dotyczącej użytkowania leku przed zastosowaniem produktu leczniczego Miacalcic Nasal 200 po raz pierwszy. Instrukcja jest dołączona do informacji o leku dla pacjenta.

Przed pierwszym użyciem należy zalać pompkę; w tym celu trzymając butelkę w pozycji pionowej, należy zerwać kapturek ochronny i przycisnąć górną część aż do usłyszenia kliknięcia. Czynność tę należy powtórzyć dwukrotnie. Za pierwszym razem w okienku licznika dawek pojawią się białe i czerwone linie, za drugim razem - biała, a za trzecim razem zielona. Dopiero wtedy urządzenie jest gotowe do użycia.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 7916

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

22.09.1998 r.; 02.10.2003 r.; 06.10.2004 r.; 16.07.2008 r., 29.05.2015 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**