

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİACALCİC® 100 IU Ampul

### 2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Etkin madde, sentetik somon kalsitoninidir (INN ismi: Kalsitonin).

1 steril ampul (1 ml'lik) 100 IU sentetik somon kalsitonini içerir.

Bir Uluslararası Birim (=IU), 0.2 mikrogram sentetik somon kalsitoninine karşılık gelir.

#### **Yardımcı madde:**

Sodyum klorür 7,5 mg

Sodyum asetat trihidrat 2,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

- Ani immobilizasyona bağlı akut kemik kaybının önlenmesi (tedavi süresi 2 haftadan maksimum 4 haftaya kadar),
- Alternatif tedavilere cevap vermeyen veya alternatif tedavilerin uygun olmadığı Paget hastalarında (genellikle 3 ayla sınırlı bir tedavi),
- Kanserin neden olduğu hiperkalsemi,
- Sudeck hastalığı (Algodistrofi) tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

##### **Tüm endikasyonlar**

Malignite gelişimi ve uzun süreli kalsitonin kullanımı arasındaki ilişki nedeniyle (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), tüm endikasyonlarda tedavi etkili en düşük dozda ve mümkün olan en kısa süre ile uygulanmalıdır.

##### **Ani immobilizasyona bağlı akut kemik kaybının önlenmesi**

Önerilen doz subkutan veya intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanan günde bir kere 100 IU veya günde iki kere 50 IU'dur. Doz yeniden hareketlenmenin başlangıcında günde 50 IU'ya düşürülebilir. Önerilen tedavi süresi 2 haftadır ve uzun süreli kalsitonin kullanımı ile artan malignite riski sebebiyle hiç bir durumda 4 haftayı geçmesi önerilmemektedir.

### Paget hastalığı

Paget hastalığında önerilen doz s.c. veya i.m. enjeksiyon şeklinde günlük 100 IU'dur, ancak haftada 3 kere 50 IU olan minimum doz rejimi ile klinik ve biyokimyasal gelişime ulaşılmıştır. Doz her hastanın ihtiyacına göre düzenlenmelidir. Hasta tedaviye yanıt verdikten ve semptomlar düzeldikten sonra tedavi kesilmelidir. Tedavi süresi uzun süreli kalsitonin kullanımı ile artan malignite riski sebebiyle normalde 3 ayı geçmemelidir. İstisnai durumlarda (örneğin patolojik kırık tehlikesi olan hastalarda) tedavi süresi maksimum 6 aya (önerilen) uzatılabilir.

Bu hastalarda periyodik tekrar tedavi düşünülebilir, ancak potansiyel yararlar ve artmış malignite riski ile kalsitoninin uzun süreli kullanımı arasındaki ilişki dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kalsitoninin etkisi kemik yeniden modellenmesinin uygun işaretleyicileri (serum alkalın fosfataz ya da üriner hidroksiprolin ya da deoksipiridinolin) ile izlenebilir.

Not: Tedavi esnasında serum alkalın fosfataz ve üriner hidroksiprolin atılımı belirgin olarak normal düzeylere iner. Bununla beraber, nadiren alkalın fosfataz ve hidroksiprolin atılım düzeylerinde başlangıçtaki düşüşü takiben bir yükselme görülebilir; bu durumda hekim klinik tabloya göre tedavinin kesilmesine ve ne zaman tekrar başlanması gerektiğine karar vermelidir.

Tedavinin kesilmesinden bir ya da birkaç ay sonra kemik metabolizma bozuklukları tekrarlayabilir ve yeni bir MİACALCİC kürüne ihtiyaç duyulabilir.

### Kanserin neden olduğu hiperkalsemi:

Önerilen başlangıç dozu, subkutan veya kas içine enjeksiyon yoluyla 6 ila 8 saatte bir 100 IU'dur. Ayrıca, öncesinde yapılan rehidrasyon sonrasında somon kalsitonini intravenöz enjeksiyon yoluyla da uygulanabilir. Bir veya iki gün sonra yanıt yeterli değilse, doz, 6 ila 8 saatte bir maksimum 400 IU'ya yükseltilebilir. Şiddetli ya da acil vakalarda, 500 ml %0.9 a/h sodyum klorür çözeltisi içinde, 10 IU/ kg vücut ağırlığına kadarki dozlar ile intravenöz infüzyon, en az 6 saat süreyle uygulanabilir.

Somon kalsitonini bir peptit olduğundan, infüzyon kitinin plastiği üzerinden adsorpsiyon meydana gelebilir. Bu durum, hastaya uygulanan toplam dozu azaltma potansiyeline sahiptir. Başta tedavinin erken fazlarında olmak üzere, serum kalsiyum ölçümü dahil laboratuvar ve klinik yanıtın sıklıkla izlenmesi önerilir. MİACALCİC ile doz uygulamaları, hastaya özgü gereklilikler doğrultusunda birey bazında belirlenmelidir.

### Sudeck hastalığı (Algodistrofi):

Nörodistrofik bozuklukların erken teşhisi önemli olup, tedaviye teşhis konulduktan hemen sonra başlanmalıdır. Önerilen doz, s.c. veya i.m. enjeksiyonla 2-4 hafta boyunca günlük olarak uygulanan 100 IU'dur. Klinik tablodaki gelişmeye göre 6 haftaya kadar gün aşırı 100 IU ilave olarak uygulanabilir.

### Uygulama şekli:

Subkutan veya intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Osteoliz ve/veya osteopeniye bağı kemik ağrılarının tedavisinde serum fizyolojik içinde yavaş i.v. infüzyonla ya da gün içinde bölünmüş dozlar halinde s.c veya i.m. enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

Hiperkalsemik krizin acil tedavisinde en etkili uygulama yöntemi olan intravenöz infüzyon tercih edilmelidir.

Not: Subkutan enjeksiyonları kendileri uygulayacak olan hastalar, doktor veya hemşireden mutlaka uygulama şeklini öğrenmelidir. Uzun süreli tedavilerde kalsitoninlere karşı antikor gelişebilirse de, bu durum klinik cevabı etkilemez. Özellikle uzun süreli tedavi alan pagetik hastalarda, bağlanma yerlerinin doygunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan ve antikor oluşumu ile ilgili olmayan kaçış fenomeni görülebilir. Tedaviye ara verilmesiyle, MİACALCİC'e terapötik cevap yeniden oluşur.

Antikorların gelişimi

Tedavi mümkün olduğu kadar kısa süreli olmalıdır (yukarıdaki "tüm endikasyonlar" bölümüne bakınız).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen geniş deneyimde bu hasta popülasyonlarında tolerabilite azalması görülmemiştir ve doz ayarlamasına gerek yoktur.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolik klerens sağlıklı kişilere göre azalmıştır. Ancak bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon (0-18 yaş):**

Çocuklarda MİACALCİC Ampul kullanımına ait sınırlı deneyim olduğundan bu hasta grubuna hiçbir tavsiye yapılamamaktadır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Parenteral MİACALCİC'in yaşlılarda uygulanması ile ilgili geniş deneyimde tolerabilite azalması görülmemiştir ve doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Somon kalsitonine ya da içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve Bölüm 6.1. Yardımcı maddelerin listesi).

Hipokalsemisi olan hastalarda da kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Somon kalsitonininin peptid yapısından dolayı sistemik alerjik reaksiyonların oluşma olasılığı vardır ve MİACALCİC uygulanan hastalarda, tek tük anafilaktik şok vakalarını da içeren, alerjik tipte reaksiyonlar bildirilmiştir. Somon kalsitonine duyarlılığı

olabileceğinden şüphelenilen hastalarda tedavi öncesinde, seyreltilmiş steril MİACALCİC çözeltisi ile deri testi yapılması düşünülmelidir.

Osteoartriti ve osteoporozu olan hastalarda yürütülen randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği meta-analizlerde, uzun süreli kalsitonin kullanımının, plasebo ile karşılaştırıldığında malignite insidansında küçük, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu meta-analizler, plasebo ile karşılaştırıldığında kalsitonin ile tedavi edilmiş hastalar için malignitelerin mutlak meydana gelme oranında %0.7 ila %2.36 aralığında değişen bir artış olduğunu göstermiştir. 6 ila 12 aylık tedaviden sonra kalsitonin ve plasebo arasında sayısal dengesizlikler gözlenmiştir. Bu gözlemin mekanizması belirlenmemiştir. Bu çalışmalardaki hastalar oral veya intra-nazal formülasyonlarla tedavi edilmiş olmakla birlikte; kalsitoninin uzun süre subkutan, intramüsküler veya intravenöz yoldan uygulanmasına bağlı risk artışı olasılık dışı bırakılmaz. Tedavinin faydaları her hasta için bireysel olarak olası risklere karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

MİACALCİC Ampuller, 1 ml başına 23 mg'dan daha az sodyum içerdiklerinden dolayı "sodyum içermedikleri" düşünülebilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Kalsitonin ve lityumun bir arada kullanımı plazma lityum konsantrasyonlarını azaltabilir. Lityum dozunun ayarlanması gerekebilir.

Özellikle kemik yıkımı anormal düzeyde yüksek oranda olan hastalarda belirgin olmak üzere, kalsitonin uygulamasından sonra serum kalsiyum düzeyleri, normal düzeylerin altına geçici olarak düşebilir. Osteoklastik aktivite azaldıkça bu etki de hafifler. Bununla birlikte, kardiyak glikozitler veya kalsiyum kanal blokerleri ile eşzamanlı tedavi görmekte olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hücrel elektrolit konsantrasyonlarındaki değişiklikler nedeniyle etkilerinin modifiye olabileceği göz önünde bulundurularak, bu ilaçların dozajlarında ayarlamaya gidilmesi gerekebilir. Kalsitoninin bifosfonatlar ile kombinasyon halinde kullanımı, aditif kalsiyum düşürücü etki ile sonuçlanabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Hiçbir çalışma yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çalışma yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalı, eğer hamile kalmaya karar verirlerse hekimlerine danışmalıdır. MİACALCİC'in doğum kontrol yöntemleri ile bilinen bir etkileşimi yoktur.

#### **Gebelik dönemi**

MİACALCİC'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve- veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda çalışma yapılmadığından, MİACALCİC gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Emziren annelerde çalışma yapılmadığından ve somon kalsitonininin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, tedavi sırasında annenin bebeğini emzirmesi tavsiye edilmemektedir.

#### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Hayvan çalışmaları MİACALCİC'in embriyotoksik ve teratojenik potansiyel taşımadığını göstermiştir. Somon kalsitonininin hayvanlarda plasenta bariyerini geçmediği görülmektedir (bkz. bölüm 5.3).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

MİACALCİC'in araba ve makine kullanımı üzerine etkisine ait hiçbir çalışma bulunmamaktadır. MİACALCİC hastanın reaksiyonlarını azaltan halsizlik, sersemlik ve görme bozukluklarına (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler) neden olabilir. Bu nedenle, hastalar, bu etkilerin meydana gelebileceği ve böyle durumlarda araç ya da makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Bulantı, kusma, ateş basması ve baş dönmesi doza bağımlı olup, i.m. veya s.c. uygulamalardan daha sık i.v. uygulamada görülür. Poliüri ve üşüme hissi bildirilmiştir. Bu etkiler genellikle kendiliğinden azalır ve sadece az sayıda vakada geçici doz indirimi gerekir.

Advers reaksiyonlar sıklıklarına göre, en sık görülen en üstte olacak şekilde sıralanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek:

Aşırı duyarlılık.

Çok seyrek:

Anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar, anafilaktik şok.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Baş ağrısı, baş dönmesi, tat alma duyusunda değişiklik (disgözi).

Bilinmiyor: Tremor

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan:  
Görme bozukluğu.

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın:  
Ciltte kızarıklık, ateş basması.

Yaygın olmayan:  
Hipertansiyon.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok Yaygın:  
Bulantı, kusma

Yaygın:  
Diyare, abdominal ağrı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan:  
Yaygın döküntü, pruritus

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın:  
Artralji, kas-iskelet ağrısı.

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan:  
Poliüri.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın:  
Halsizlik.

Yaygın olmayan:

Grip benzeri semptomlar, ödem (yüz, ekstremitelerde ve yaygın), enjeksiyon yeri reaksiyonları, kaşıntı.

Araştırmalar:

Seyrek:

Kalsitonine antikor gelişimi

Osteoartriti ve osteoporozu olan hastalarda yürütülen randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği meta-analizlerde, uzun süreli kalsitonin kullanımının, plasebo ile karşılaştırıldığında malignite insidansında küçük, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemin mekanizması belirlenmemiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

MİACALCİC parenteral uygulandığında bulantı, kusma, sıcak basması ve baş dönmesi doza bağlı bilinen etkilerdir. Bulantı ve kusma parenteral MİACALCİC'in aşırı dozda verilmesi sonucu oluşur, ancak aşırı doza bağlı ciddi istenmeyen etkiler bildirilmemiştir. Tedavi semptomatiktir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum homeostazı düzenleyicisi  
ATC kodu: H05BA01

Etki mekanizması:

Bütün kalsitonin yapıları, dizilim açısından türden türe farklılık gösteren N-terminalinde yedi amino asit kalıntısından oluşmuş halka içeren tek sıra halinde 32 aminoasit içermektedir. Somon kalsitonini, reseptör bağlantı bölgelerine, memelilerden elde edilen kalsitoninlerden daha çok afinite gösterdiğinden daha güçlü ve daha uzun etkilidir. Spesifik reseptörleri üzerinden osteoklast aktivitesini inhibe eden somon kalsitonini, kemik rezorpsiyon hızının arttığı osteoporoz gibi durumlarda kemik yıkımını belirgin olarak azaltır. Hem hayvan modellerinde hem de insanda somon kalsitoninin, muhtemelen merkezi sinir sistemine doğrudan bir etki yolu ile analjezik etkili olduğu saptanmıştır.

Farmakodinamik etkiler:

MİACALCİC tek bir dozun ardından insanda, kalsiyum, fosfor ve sodyumun idrarla atımında (tübüler geri emilimlerini azaltarak) artış ve hidroksprolinin idrarla atımında azalma şeklinde ortaya çıkan, klinik açıdan anlamlı bir biyolojik yanıt oluşturur. Parenteral MİACALCİC'in uzun süreli uygulanması kemik yıkımının biyomedikal göstergeleri olan piridinolin-çapraz bağları ve alkalin fosfatazın iskelet izoenzimlerini anlamlı olarak baskılar.

### 5.2 Farmakokinetik özellikleri

#### Genel özellikler

##### Emilim:

İntramüsküler veya subkutan enjeksiyonlardan sonra MİACALCİC'in mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %70'dir. Doruk plazma konsantrasyonları 1 saat içinde elde edilir. Subkutan uygulama sonrasında, doruk plazma düzeylerine 23 dakikada ulaşılır.

##### Dağılım:

Sanal dağılım hacmi 0.15-0.3 L/kg ve protein bağlanma oranı %30-40'dır.

##### Biyotransformasyon:

Somon kalsitonin ile yapılan hayvan çalışmalarından ve insan kaynaklı kalsitoninler ve domuz kalsitoninleri ile yapılan klinik çalışmalardan alınan bilgiler somon kalsitoninin, öncelikli olarak böbreklerde ve bunun yanında kan ve periferik dokularda inaktif küçük parçalara dönüşerek hızlıca metabolize olduğunu gösterir. Değişmeyen küçük miktar hormon ve inaktif metabolitleri idrar ile atılır.

##### Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü intramüsküler uygulama sonrası 1 saat ve subkutan uygulama sonrası 1 – 1,5 saattir. Ana ilaç fraksiyonu %2 olmak üzere, somon kalsitonini ve metabolitleri %95 oranında böbrekten atılırlar.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Laboratuvar hayvanlarında konvansiyonel uzun-sürelili toksisite, üreme, mutajenisite ve karsinojenisite çalışmaları yapılmıştır.

Toksisite çalışmalarındaki minör etkiler, somon kalsitoninin farmakolojik etkisine bağlanmaktadır. Somon kalsitonini embriyotoksik, teratojenik ve mutajenik potansiyel göstermez. Toksisite ve karsinojenisite çalışmaları somon kalsitonininin klinik kullanımdan daha düşük miktarlarda, sıçanlarda hipofiz tümörlerini artırdığını göstermiştir. Ancak, yapılan daha ileri prelinik çalışmalarda, özellikle farelerde yürütülen karsinojenisite çalışmalarında en yüksek maruziyetin insanda 50 IU dozda uygulamadan sonraki maruziyetten 760 kez fazla olduğu bulunmuştur. Bu da, hipofiz tümörü indüksiyonunun sadece sıçanlara özgü bir durum olduğunu düşündürmektedir. *In vivo* klinik dışı güvenlilik verileri somon kalsitonin tedavisi ile malignite gelişimi arasında bir ilişkiyi desteklememekte ve tümör progresyonuna yönelik herhangi bir kanıt sunmamaktadır.

Bunun yanında, hastalarda hipofiz tümörleriyle ilgili hiçbir advers olay bildirilmemiştir.

Buradan da, hipofiz tümörü indüksiyonunun sıçana özgü vaka olduğu ve sıçan hipofizer tümörlerinin MİACALCİC'in klinik kullanımına ait konuyla ilgili olmadığına dair yeterli kanıtın olduğu sonucuna varılmıştır.

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
Asetik asit  
Sodyum asetat trihidrat  
Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

Açılmadığı takdirde 5 yıl

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

Buzdolabında 2 - 8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız.  
Ampul bir kez açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır ve koruyucu içermediğinden saklanmamalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tek noktadan kırılabilen 1 ml'lik renksiz, Tip I cam ampuller

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**



MİACALCİC ampulleri, görsel olarak incelenmelidir. Ampuller berrak ve renksiz değil ise ve partikül içeriyorsa ya da ampuller hasar görmüş ise çözelti kullanılmamalıdır.

Ampuller tek kullanımlıktır. Kalan çözeltiler atılmalıdır. İntramüsküler ya da subkutan uygulamadan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.

Ampuller bir noktadan kırılan tiptedir.

Aşağıda açıklandığı gibi testeresiz olarak açılır.

1. Ampul bir elle gövdeden diğer elle baş tarafından nokta görülecek şekilde tutulur.
2. Noktanın tersi yönünde baş taraf geriye doğru bastırılarak kırılır.



#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - İstanbul

Novartis Pharma Stein AG, İsviçre'de üretilmiştir.

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

102/20

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29 Temmuz 1997

Ruhsat yenileme tarihi: 28 Temmuz 2009

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-