

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CALCITON[®] 200
КАЛЦИТОН 200

| | |
|---|---------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗЕ | |
| Приложение към разрешение за употреба № 115910/19.08.02г | |
| 627/16.07.02 | <i>Маджар</i> |

1. Търговско име на лекарствения продукт

CALCITON[®] 200

КАЛЦИТОН 200

2. Количествен и качествен състав

Активно вещество:

Calcitonin – salmon, 1 доза съдържа 200 IU /1 IU = 0.2 µg активно вещество/

3. Лекарствена форма

Спрей за нос, разтвор

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на постменопаузална остеопороза. Костна болка свързана с остеолиза и/или остеопения. Болест на Пейджет. Невродистрофични заболявания (алгодистрофия или болест на Зудек) предизвикани от различни етиологични и предразполагащи фактори като посттравматична болезнена остеопороза, рефлексна дистрофия, синдром "ръка-рамо", каузалгия, лекарствено-индуцирани невротрофични нарушения.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Болест на Paget – 200 IU дневно, в определени случаи 400 IU дневно, разделени на две отделни дози. Промяна на клиничните и биохимичните параметри (понижаване на серумната алкална фосфатаза и пикочния хидроксипролин) се наблюдава след първите месеци на лечението. При някои пациенти се наблюдава увеличаване на алкалната фосфатаза и екскрецията на



хидроксипролин с урината след първоначалното спадане на тези стойности. Образуването на антитела и развитието на вторичен хиперпаратироидизъм служат като едно възможно обяснение. Лечението продължава от 3 месеца до 1 година и дори повече. Адаптирането на дозировката по време на лечението е в зависимост от клиничното състояние, резултата от радиографията, промяна в нивата на серумната алкална фосфатаза и екскрецията на пикочния хидроксипролин и интензитета на нежеланите лекарствени реакции. В случай, че нарушенията на костната обмяна се възобновят след няколкомесечно прекъсване на лечението, желателно е да се предприеме нов терапевтичен курс с калцитонин.

Остеопороза – 200 IU един път дневно. Освен това, трябва да бъде осигурен адекватен внос на калций и витамин D (1.5 g елементарен калций и 400 IU витамин D дневно). Дозировката може да бъде намалена при подобряване на клиничните показатели и при хронична терапия съобразно клиничното състояние на пациента. Лечението е продължително (често в продължение на много години).

Болест на Sudeck (невродистрофия) – лечението може да започне веднага след диагностицирането с 200 IU дневно като единична доза за период от 2-4 седмици. След това, дозировката може да се намали до 100 IU или 200 IU през ден за период от 6 седмици.

Костна болка, дължаща се на остеолиза или остеопения – лечението започва с единична доза от 200 IU или 400 IU, разделени на две отделни дози, до началото на аналгетичното действие. При поддържащо лечение може или да се намали дозировката или да се удължат интервалите между приложенията.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към протеини, свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт. Този лекарствен продукт не трябва да се предписва на деца, както и по време на кърмене.

Въпреки, че клиничните изследвания не са проведени при пациенти в напреднала възраст или при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, продължителното лечение с калцитонин не се свързва с проблеми при пациентите от тези възрастови групи.



4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Тъй като синтетичния калцитонин (от съомга) е чужд пептид, възможно е той да причини локални или системни алергични реакции. Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към протеини трябва да бъдат тествани за свръхчувствителност към калцитонин преди началото на лечението. Изследването на носната лигавица е друг удобен тест преди или по време на лечението с калцитонин – съдържащ спрей за нос. Ако пациента развие хиперемия на лигавицата, възпаление, дразнене, сърбеж или парене, ринит или кървене от носа, лечението трябва временно да се прекъсне. В случай на много интензивни симптоми на локални нежелани лекарствени реакции на лигавицата на носа или поява на язви, лечението с тази лекарствена форма на калцитонин трябва да се прекъсне. Аналогично, специално внимание е необходимо при пациенти с хроничен ринит или след хирургична интервенция в носа по време на лечението с калцитонин. Освен това, при тези пациенти трябва също да се вземе под внимание и променената абсорбция на носната лигавица.

Биохимичните параметри на кръвта и бъбречните функции трябва да се следят продължително при пациенти в легнало положение, лекувани продължително с калцитонин.

Парабените, включени като помощни вещества в състава на лекарствения продукт може да причинят алергични реакции.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Калцитонин може да взаимодейства с лекарствените продукти, съдържащи калций и витамин D, включително калциферол и калцитрол.

Калций-съдържащите лекарствени продукти трябва да се приемат не по-рано от 4 часа след употребата на калцитонин.

4.6. Бременност и кърмене

Употребата на калцитонин по време на бременност е противопоказана. При репродуктивни изследвания при кучета, прилаган при дози, които са от 70 до 278 пъти по-високи от препоръчаните за интраназално приложение при хора, калцитонин променя метаболизма при бременни животни, редуцира теглото на



фетуса, потиска лактацията, но без да се наблюдава тератогенен ефект. Тези изследвания не са провеждани при хора. Поради недостатъчния опит и данни, този лекарствен продукт може да бъде използван при жени с предполагаема или установена бременност само като се има предвид съотношението риск/полза. Този лекарствен продукт се отнася към група С според класификацията на FDA.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Калцитон може да въздейства върху централната нервна система и да повлияе реакциите на пациента. В случай на поява на подобни симптоми, пациентът трябва да бъде предупреден, че не трябва да шофира моторни превозни средства или да извършва дейности, изискващи повишено внимание, концентрация и моторна координация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Локални нежелани лекарствени реакции:

Нежелани лекарствени реакции, появяващи се при над 10% от случаите: ринити, сухота на носната лигавица, запушване на носа и оток, кихане, назална болка, неприятна миризма, пъпки и олющвания.

Нежелани лекарствени реакции, появяващи се при 1-10%: язвен ринит, синусит, кръвотечение от носа. 80 % от тези явления са слаби, само при 5 % от пациентите се налага прекъсване на лечението.

Системни нежелани лекарствени реакции:

Нежелани лекарствени реакции, които се наблюдават в 1-10% от случаите: горещи вълни, замаяност, главоболие, гадене, диария, коремни болки, миалгия, фарингит, умора.

Спорадичните нежелани лекарствени реакции се наблюдават в 0.1–1%: хипертония, повръщане, болка в ставите, кашлица, грипopodobни симптоми, отоци на лицето или крайниците, или генерализиран оток.

Системните реакции на свръхчувствителност спрямо калцитонин включват уртикария, оток на лицето, крайниците или генерализиран, артралгия, сърбеж, бронхоспазъм, анафилактичен шок.



По принцип, честотата на нежелани лекарствени реакции след приложение на назалната форма е по-ниска отколкото след интрамускулно, подкожно или интравенозно приложение на калцитонин.

4.9. Предозиране

Интоксикация с калцитонин е наблюдавана само в изолирани случаи. Изразява се с гадене, повръщане, горещи вълни и замаяност. Изразената хипокалцемиа може да се коригира с приложение на калций. Може да се включи и симптоматично лечение.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС група: H05BA01, 56 хормона

Механизъм на действие:

Калцитонин принадлежи към хормоните, които се включват в значителна степен в контрола на костния и минералния метаболизъм. Наблюдава се взаимодействие с действието на паратхормона. Калцитонин понижава калциевата мобилизация от костите при условията на увеличен минерален метаболизъм и индуцира значителен спад в кръвните нива на калций. Калцитонин потиска остеокластната активност и пролиферация в костите и стимулира остеобластната активност и образуване.

Началото на силно хипокалцемично действие на калцитонин е бързо (до 30 минути), достига максимум до 1-2 часа и остава стабилно за период от 6-8 часа. Разликата в продължителността на действие се дължи на фармакокинетичните характеристики на конкретния вид калцитонин.

Калцитонин понижава тубулната реабсорбция на фосфати, натрий и калций в бъбреците. Понижена уринарна екскреция на хидроксипролин се наблюдава два часа след приложение на калцитонин. Това се наблюдава не само при случаи на болест на Paget, но също и при нормални здрави хора. Уринарната екскреция на хидроксипролин се връща към нормално ниво след около 24 часа.

Фармакодинамиката на калцитонин (от съомга) е изследвана при здрави доброволци и при пациенти с болестта на Paget или остеопороза. При здрави доброволци е установен значим спад в плазмените нива на йонизиран калций и



уринарната екскреция на хидроксипролин след интраназално приложение на този синтетичен калцитонин.

Силен биологичен отговор и подобна биологична активност са наблюдавани при интраназално и интрамускулно приложение на калцитонин (от съомга).

Шест часа след интраназално приложение на 100 IU калцитонин при пациенти в остър стадий на болестта на Paget се развива бързо намаляване на йонизирания калций и значително намаляване на плазмените нива на остеокалцин. Продължителното приложение на калцитонин понижава серумните нива на С-телопептидите и на костните изоензими на алкалната фосфатаза – други показатели на костния обмен.

Сравними резултати са постигнати при интрамускулно и подкожно приложение на калцитонин при доза 100 IU. Аналогично, действието на калцитонин след интраназално приложение при доза 200 IU е сравнимо с това след интрамускулно приложение на доза от 100 IU при пациенти с болестта на Paget.

Промените в биохимичните параметри на фосфатно-калциевия метаболизъм след интраназално приложение на calcitonin-salmon са показали неговата ефикасност и биологична активност в организма и терапевтичните свойства на една нова лекарствена форма. Продължителното приложение на калцитонин увеличава костната плътност и понижава риска от нови вертебрални фрактури.

Освен това, калцитонин действа аналгетично вероятно на ниво централна нервна система.

Калцитонин притежава инхибиторно действие върху началните фази на екзудативните възпалителни процеси и върху екзогенната секреция на панкреаса и стомаха.

5.2. Фармакокинетични свойства

Интраназалното приложение на 200-400 IU синтетичен калцитонин при здрави доброволци дава пикови плазмени нива от 69-97 ng/ml (C_{max}) след интервал от 15-16 минути (t_{max}), които се поддържат по-дълго, отколкото след приложението на хуманен калцитонин. Разликата може би се дължи на 2-3 пъти по-дългия метаболитен клирънс, по-голямата молекулна стабилност на калцитонин – салмон и неговия по-



голям афинитет към местата на рецепторното свързване в сравнение с човешкия или други синтетични форми на калцитонин.

Стойността на AUC (AUC_{0-8}) осем часа след приложението на 50-200 IU и 200-400 IU е съответно 12.5 – 105 ng/L.h и 78-155 ng/L.h. Времето на полуелиминиране е около 16-43 мин, а натрупване на калцитонин не е установено дори и след многократно приложение. Дози, по-високи от препоръчаните водят до повишаване на кръвните нива (увеличаване на AUC), но сравнителната бионаличност остава същата. Стойностите на t_{max} след интраназално приложение на калцитонин са подобни на тези след интрамускулно или подкожно приложение. По-висока абсорбция е била постигната с разделяне на дозата в двете ноздри при пациенти в легнало или полуседнало положение. Около 30-40 % от синтетичния калцитонин (от съомга) се свързва с плазмените протеини, особено албумин. Калцитонин се метаболизира до по-малки неактивни фрагменти главно в бъбреците, но също така и в кръвта и периферните тъкани.

5.3. Предклинични данни за безопасност

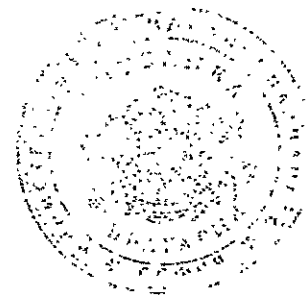
Остра токсичност

LD_{50} при мишки, плъхове и зайци е била по-голяма от 400 IU/kg и 200 IU/kg съответно след интравенозно и подкожно приложение.

Субакутна и хронична токсичност

Продължителни изследвания за токсичност, репродуктивност, мутагенност и канцерогенност са провеждани върху маймуни, плъхове и мишки. При маймуните е установена много добра поносимост при ежедневно интраназално приложение на калцитонин за период от 26 седмици. При плъхове е наблюдавана по-висока честота на поява на тумори на хипофизата след приложение на calcitonin-salmon в дози по-ниски от клинично прилаганите. Други предклинични изследвания за канцерогенност, проведени върху мишки, при дози, превишаващи до 700 пъти дозата при хора (200 IU), не са показали увеличена честота на хипофизарни тумори. Тази аномалия е специфична за плъховете.

Сравнени са клиничните данни от лечението на пациенти с калцитонин за период от 24 месеца с тези на контролната група, при което не са отбелязани никакви



промени на хипофизата. Освен това, установени са ограничен брой и дори отсъствие на калцитонинови рецептори в хипофизата.

Също така, не са отбелязани никакви нежелани лекарствени реакции, отнасящи се до хипофизални тумори след повече от 10-годишна употреба в клиничната практика.

Мутагенност

Мутагенно действие при in-vivo изследвания не е установено.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

| Наименование | Количество в 1 ml разтвор |
|-----------------------|---------------------------|
| Trometamol | 2.100 mg |
| Meglumine | 3.300 mg |
| Anhydrous citric acid | 6.820 mg |
| Povidone 40 | 10.000 mg |
| Methylparaben | 1.000 mg |
| Propylparaben | 0.100 mg |
| Water for injection | 990.000 mg |

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура 2-8 °С. Да се пази от светлина. Да не се замразява.

След отваряне на опаковката, да се съхранява при температура 15-25 °С в продължение на не повече от 4 седмици.



6.5. Данни за опаковката

Стъклен флакон (PhEur, тип I), микроинфузионна помпа с дозатор и назален апликатор, апликаторна капачка.

Съдържание на 1 опаковка:

14 дози, съдържащи 200 IU calcitonin-salmon

28 дози, съдържащи 200 IU calcitonin-salmon

6.6. Препоръки при употреба

Флакона не трябва да се разклаща, тъй като това може да доведе до образуване на пяна и неправилно дозиране.

Този продукт е предназначен за прилагане в носа. Преди употреба трябва да се остави в стаята до достигане на температурата на околната среда.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SLOVAKOFARMA a. s.

Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec

Slovak Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

Словацка Република 56/0353/00 - S

Дата на (частична) актуализация на текста: м. октоври 2000 г.

