

**Miacalcic®**

Chất điều hòa cân bằng nội môi đối với canxi

**THÀNH PHẦN**

Hoạt chất calcitonin cá hồi tổng hợp (tên chung quốc tế là Calcitonin).

1 ml chứa 50 IU hoặc 100 IU calcitonin cá hồi tổng hợp.

1 đơn vị quốc tế (=IU) tương ứng với khoảng 0,2 microgram calcitonin cá hồi tổng hợp.

Dạng có sẵn của Miacalcic là dung dịch tiêm trong ống (1 ml) chứa 50 IU / mL hoặc 100 IU / mL.

Tà dược: Acid acetic, natri acetate trihydrat, natri clorid, nước pha tiêm.

**DẠNG BẢO CHẾ**

Dung dịch tiêm

**CHỈ ĐỊNH**

Dung dịch tiêm hoặc truyền Miacalcic được chỉ định để điều trị:

**Loãng xương ở những bệnh nhân mà các phương pháp điều trị thay thế không phù hợp**

- Loãng xương tiên phát, ví dụ loãng xương giai đoạn sớm và loãng xương tiến triển ở phụ nữ thời kỳ sau mãn kinh và loãng xương do lão suy ở phụ nữ và nam giới.
- Loãng xương thứ phát, ví dụ do trị liệu corticosteroid hoặc nằm bất động.

**Đau xương đi kèm với hủy xương và/hoặc thiếu xương**

Bệnh Paget xương (viêm xương biến dạng) chỉ ở những bệnh nhân không đáp ứng với các phương pháp điều trị thay thế hoặc đối với những người mà các phương pháp điều trị như vậy không phù hợp

**Tăng calci huyết và cơn tăng calci huyết do**

- hủy xương trong bệnh khối u thứ phát do ung thư vú, phổi, hoặc thận, u tủy và các bệnh ác tính khác,
- cường tuyến cận giáp, tình trạng nằm bất động hay ngộ độc vitamin D,

cho cả điều trị cấp cứu trường hợp cấp và điều trị kéo dài chứng tăng calci huyết mạn tính, cho đến khi phương pháp điều trị đặc hiệu các bệnh đang mắc chứng tỏ có hiệu quả.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

### Tất cả các chỉ định

Dạng dịch trong lọ đa liều có thể được sử dụng để tiêm dưới da (s.c.) hoặc tiêm bắp (i.m.), hoặc truyền tĩnh mạch (i.v.) liên tục nhưng không thích hợp để tiêm bolus tĩnh mạch vì thuốc có chứa phenol (5 mg/ml) là chất bảo quản.

Bệnh nhân phải nhận được những hướng dẫn chính xác từ bác sĩ hoặc y tá khi tự dùng tiêm dưới da.

Do liên quan giữa sự xuất hiện khối u ác tính và việc sử dụng calcitonin dài hạn (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG), thời gian điều trị trong tất cả các chỉ định nên được giới hạn trong một khoảng thời gian ngắn nhất có thể và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

### Loãng xương

Trong loãng xương, liều khuyến cáo là 50 IU/ngày hoặc 100 IU/ngày hoặc mỗi 2 ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

Khuyến cáo sử dụng Miacalcic kết hợp với hấp thu đầy đủ calci và vitamin D để ngăn ngừa mất khối lượng xương tiến triển.

### Đau xương đi kèm với hủy xương và/hoặc thiếu xương

Trong đau xương đi kèm với hủy xương và/hoặc thiếu xương, liều khuyến cáo là 100-200 IU mỗi ngày truyền tĩnh mạch chậm trong dung dịch nước muối sinh lý, hoặc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp dưới dạng chia liều trải ra trong ngày, cho đến khi đạt được đáp ứng mong muốn.

Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân.

Có thể cần vài ngày điều trị cho đến khi tác dụng giảm đau phát huy đầy đủ. Khi điều trị tiếp tục, thường có thể giảm liều dùng hàng ngày ban đầu và/hoặc kéo dài khoảng cách giữa các liều.

### Bệnh Paget

Trong bệnh Paget, liều khuyến cáo là 100 IU mỗi ngày hoặc mỗi 2 ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Thời gian điều trị phụ thuộc vào chỉ định điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân.

Việc điều trị bằng Miacalcic làm giảm rõ rệt phosphatase kiềm trong huyết thanh và giảm bài tiết hydroxyproline trong nước tiểu, thường về mức bình thường. Tuy nhiên, trong trường hợp hiếm gặp, mức bài tiết phosphatase kiềm và hydroxyproline có thể tăng sau giai đoạn giảm xuống lúc đầu; trong trường hợp đó bác sĩ phải dựa vào bệnh cảnh lâm sàng để quyết định khi nào cần ngưng điều trị và khi nào có thể tiếp tục trở lại.

Các rối loạn về chuyển hóa xương có thể tái phát một hoặc vài tháng sau ngưng điều trị, cần phải có một liệu trình điều trị mới bằng Miacalcic.

### Tăng calci huyết

#### Điều trị cấp cứu cơn tăng calci huyết

Truyền tĩnh mạch là cách dùng hiệu quả nhất và vì vậy được ưu tiên dùng trong điều trị cấp cứu hoặc các tình trạng nặng khác.

Liều khuyến cáo là 5-10 IU/kg thể trọng/ngày hòa trong 500 ml dung dịch nước muối sinh lý, truyền tĩnh mạch trong ít nhất 6 giờ, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm chia làm 2 đến 4 liều trong ngày.

#### Điều trị tình trạng tăng calci huyết mạn tính

Việc điều trị nên được giới hạn trong thời gian ngắn nhất có thể (xem phần "Tất cả các chỉ định" ở trên). Liều khuyến cáo trong điều trị tình trạng tăng calci huyết mạn tính là 5-10 IU/kg thể trọng/ngày dùng tiêm dưới da hoặc tiêm bắp tiểu duy nhất hay chia làm 2 liều. Việc điều trị nên được điều chỉnh dựa trên đáp ứng lâm sàng và sinh hóa của bệnh nhân. Nếu thể tích Miacalcic dùng tiêm vượt quá 2 ml thì nên dùng đường tiêm bắp và nên tiêm ở nhiều vị trí.

#### Phát triển kháng thể

Việc điều trị nên được giới hạn trong thời gian ngắn nhất có thể (xem phần "Tất cả các chỉ định" ở trên). Kháng thể kháng calcitonin có thể phát triển ở bệnh nhân điều trị lâu dài; tuy nhiên hiệu quả lâm sàng thường không bị ảnh hưởng. Hiện tượng thoát, đặc biệt xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh Paget được điều trị lâu dài, có thể là do sự bão hòa vị trí gắn kết và dường như không liên quan đến sự phát triển kháng thể. Sau một thời gian ngưng điều trị, đáp ứng điều trị với Miacalcic lại được phục hồi.

#### Sử dụng ở trẻ em

Kính nghiệm còn hạn chế về việc sử dụng Miacalcic đường tiêm ở trẻ em, vì vậy không khuyến cáo dùng cho nhóm bệnh nhân này.

#### Sử dụng ở người cao tuổi / các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng Miacalcic đường tiêm ở người cao tuổi cho thấy không có bằng chứng làm giảm đang nạp hoặc cần thay đổi liều. Tương tự đối với bệnh nhân có chức năng gan hoặc thận bị thay đổi, mặc dù chưa có nghiên cứu chính thức thực hiện trên nhóm bệnh nhân đặc biệt này.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Đi biết quá mẫn cảm với calcitonin cả hỗn hợp hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN và TÁ DƯỢC)

#### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Do calcitonin cá hồi là một peptide, để ghi nhận khả năng có phản ứng dị ứng toàn thân và phản ứng dị ứng bao gồm cả những trường hợp riêng lẻ về sức phản vệ ở bệnh nhân dùng thuốc này. Nên xem xét thử phản ứng trên da với dạng dịch vô trùng được pha loãng từ ống Miacalcic trước khi điều trị bằng Miacalcic ở những bệnh nhân nghi ngờ có nhạy cảm với calcitonin cá hồi.

Các phân tích tổng hợp về những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành trên những bệnh nhân bị viêm xương khớp và loãng xương đã cho thấy việc sử dụng calcitonin dài hạn có liên quan với một sự tăng ít nhưng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc các khối u ác tính so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn). Các phân tích tổng hợp này đã cho thấy một sự tăng tỷ lệ tuyệt đối về sự xuất hiện các khối u ác tính đối với những bệnh nhân được điều trị bằng calcitonin so với giả dược, thay đổi từ 0,7% - 2,36%. Để quan sát thấy sự mất cân bằng về số lượng giữa calcitonin và giả dược sau 6-12 tháng điều trị. Cơ chế đối với sự quan sát này chưa được xác định. Các bệnh nhân trong những thử nghiệm này đã được điều trị bằng các công thức dạng uống hoặc đông trong môi, tuy nhiên không thể loại trừ sự tăng nguy cơ cũng có thể áp dụng khi calcitonin được dùng dài hạn tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Nên đánh giá cẩn thận về lợi ích cho từng bệnh nhân so với nguy cơ có thể xảy ra (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn).

Ống Miacalcic và lọ đa liều Miacalcic chứa ít hơn 23 mg Natri và vì vậy có thể xem là "không có natri".

## TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Dùng đồng thời calcitonin và lithi có thể làm giảm nồng độ lithi trong huyết tương. Có thể cần phải điều chỉnh liều dùng của lithi.

Trong điều trị tăng calci huyết, dùng đồng thời calcitonin và những chế phẩm có chứa calci hoặc vitamin D, kể cả calcifediol và calcitriol có thể đối kháng với tác dụng của calcitonin. Trong điều trị những bệnh khác, phải dùng những chế phẩm có chứa calci và vitamin D sau calcitonin 4 giờ.)

## PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### Phụ nữ có thai

Do chưa có các nghiên cứu được thực hiện trên phụ nữ có thai, không nên dùng Miacalcic cho những bệnh nhân này. Tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật cho thấy Miacalcic không gây độc cho phôi thai và không có tiềm năng gây quái thai. Đường như calcitonin cá hồi không đi qua hàng rào nhau thai ở động vật.

### Cho con bú

Do chưa có các nghiên cứu được thực hiện trên các bà mẹ cho con bú và cũng chưa rõ có phải calcitonin cá hồi có bài tiết qua sữa mẹ hay không, không khuyến cáo cho con bú trong khi đang điều trị bằng Miacalcic.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.*

*Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.*

### TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Có các nghiên cứu về tác động của Miacalcic trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Miacalcic có thể gây mệt mỏi, chóng mặt và rối loạn thị giác (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN) mà có thể làm suy giảm phản ứng của bệnh nhân. Vì vậy phải cảnh báo cho bệnh nhân là các tác động này có thể xảy ra, trong trường hợp này họ không nên lái xe hay vận hành máy móc.

### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Buồn nôn, nôn, đỏ bừng mặt và chóng mặt tùy thuộc vào liều lượng và thường gặp sau khi tiêm tĩnh mạch hơn là tiêm bắp hay tiêm dưới da. Đa niệu và ớn lạnh thường tự thuyên giảm và sự giảm liều tạm thời là cần thiết chỉ trong một vài trường hợp.

*Các phản ứng phụ (Bảng 1) được xếp theo nhóm tần suất ước tính, đầu tiên là thường gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), và hiếm gặp ( $<1/10.000$ ), kể cả các báo cáo riêng lẻ.*

**Bảng 1**

<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Hiếm gặp:	Quá mẫn.
Rất hiếm gặp:	Phản ứng phản vệ và dạng phản vệ, sốc phản vệ.
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp:	Chóng mặt, nhức đầu, rối loạn vị giác.
<b>Rối loạn mắt</b>	
Ít gặp:	Rối loạn thị giác.
<b>Rối loạn mạch</b>	
Thường gặp:	Đỏ bừng mặt.
Ít gặp:	Tăng huyết áp.
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Thường gặp:	Buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng.
Ít gặp:	Nôn.
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Hiếm gặp:	Phát ban toàn thân.
<b>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết</b>	
Thường gặp:	Đau khớp.
Ít gặp:	Đau cơ xương khớp.
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Hiếm gặp:	Đa niệu.
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm</b>	
Thường gặp:	Mệt mỏi.
Ít gặp:	Triệu chứng giống cúm, phù (mặt, các chi và toàn thân).
Hiếm gặp:	Phản ứng tại chỗ tiêm, ngứa.



Các phân tích tổng hợp về những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành trên những bệnh nhân bị viêm xương khớp và loãng xương đã cho thấy việc sử dụng calcitonin dài hạn có liên quan với một sự tăng ít nhưng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc các khối u ác tính so với những bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Cơ chế đối với sự quan sát này chưa được xác định (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

**Các phản ứng phụ của thuốc từ những báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn (không rõ tần suất)**

Các phản ứng sau đây đã được xác định từ những báo cáo hậu mãi và xem xét dữ liệu trong y văn. Do phản ứng phụ của thuốc được báo cáo tự ý từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không thể ước tính đáng tin cậy về tần suất, vì vậy phản ứng phụ được phân loại là không rõ.

**Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên:** Run.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

#### **QUÁ LIỀU**

Buồn nôn, nôn, đỏ bừng mặt và chóng mặt đã được biết phụ thuộc vào liều dùng khi Miacalcic được dùng đường tiêm.

Buồn nôn và nôn xảy ra sau khi dùng Miacalcic đường tiêm quá liều, nhưng cho đến nay chưa có báo cáo về phản ứng phụ nặng do dùng quá liều. Biện pháp xử trí là điều trị triệu chứng.

#### **DƯỢC LỰC HỌC**

Cấu trúc của tất cả các calcitonin gồm 32 acid amin trong một chuỗi đơn với một vòng 7 acid amin gần ở đầu tận cùng N (N-terminus), vòng acid amin này khác nhau về thứ tự ở từng loài. Calcitonin cá hồi mạnh hơn và tác dụng kéo dài hơn calcitonin của các loài động vật có vú, do nó có ái lực cao hơn đối với thụ thể tại vị trí gắn kết.

Bằng cách ức chế hoạt động của hủy cốt bào qua những thụ thể đặc hiệu, calcitonin cá hồi làm giảm rõ rệt quá trình biến dưỡng xương, đặc biệt quá trình này về mức bình thường trong các điều kiện có tăng tốc độ tiêu xương như trong loãng xương. Calcitonin cá hồi cũng cho thấy có tác dụng giảm đau trên cả mô hình động vật thí nghiệm và trên người, có lẽ là nguyên phát qua tác động trực tiếp trên hệ thần kinh trung ương.

Miacalcic tạo ra đáp ứng sinh học tương ứng về mặt lâm sàng ở người chỉ sau một liều duy nhất, được chứng minh bằng sự tăng bài tiết calci, phospho và natri niệu (giảm tái hấp thu ở ống thận), và giảm bài tiết hydroxyproline niệu. Sử dụng Miacalcic ngoài đường tiêu hóa lâu dài sẽ ức chế đáng kể những sinh hóa trong quá trình biến dưỡng xương như pyridinoline-crosslink và những men đồng phân của phosphatase kiềm ở xương.

Calcitonin làm giảm tiết dịch dạ dày và dịch tụy ngoại tiết. Do có những đặc tính này nên Miacalcic có ích trong việc điều trị viêm tụy cấp.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sinh khả dụng tuyệt đối của calcitonin cá hồi là khoảng 70% sau khi tiêm bắp hay tiêm dưới da. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 23 phút. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ đối với tiêm bắp và 1-1,5 giờ đối với tiêm dưới da. Calcitonin cá hồi và chất chuyển hóa của nó được

bài tiết đến 95% qua thận, phần thuốc ở dạng không đổi là 2%. Thể tích phân bố biểu kiến là 0,15-0,3 L/kg và lượng thuốc gắn kết với protein là 30-40%.

#### CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu thường quy về độc tính trường diễn, về khả năng sinh sản, tính gây đột biến và tính gây ung thư đã được thực hiện trên các động vật thí nghiệm.

Những ảnh hưởng nhỏ trong nghiên cứu về độc tính được quy cho là do tác dụng dược lý của calcitonin cá hồi. Calcitonin cá hồi không có khả năng gây độc phổi, gây quái thai và gây đột biến. Những nghiên cứu về độc tính và khả năng gây ung thư cho thấy calcitonin cá hồi làm tăng tỷ lệ u tuyến yên ở chuột cống ở nồng độ thuốc tồn lưu thấp hơn so với nồng độ thuốc có thể thấy khi dùng trên lâm sàng. Tuy nhiên những nghiên cứu tiền lâm sàng bổ sung, đặc biệt là một nghiên cứu khả năng gây ung thư ở chuột nhắt trong đó nồng độ thuốc tồn lưu cao hơn 760 lần so với nồng độ thuốc ở người sau khi dùng một liều 50 IU, cho thấy là sự cảm ứng u tuyến yên đặc hiệu đối với chuột cống.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng *in vivo* không hỗ trợ cho sự liên quan của việc điều trị bằng salmon calcitonin với các khối u ác tính và không cung cấp bất kỳ bằng chứng nào về sự tiến triển của khối u.

Hơn nữa chưa có báo cáo nào về các phản ứng phụ liên quan đến u tuyến yên ở bệnh nhân.

Vì vậy có đủ bằng chứng để kết luận là sự cảm ứng u tuyến yên là một hiện tượng đặc hiệu ở loài chuột cống, và u tuyến yên ở chuột cống không liên quan đến việc sử dụng Miacalcic trên lâm sàng.

#### TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận.

#### HẠN DÙNG

60 tháng

#### BẢO QUẢN

Ống tiêm Miacalcic nên được bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C). Không làm đông lạnh.

Một khi đã mở, phải sử dụng ngay và không cất giữ vì nó không chứa chất bảo quản.

Để thuốc xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Không dùng Miacalcic quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

#### HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

Nên kiểm tra Miacalcic bằng mắt thường. Nếu dung dịch không trong suốt và không màu, hoặc nếu có chứa bất kỳ chất vẩn nào, hoặc nếu ống tiêm bị hư hại, không được dùng dung dịch này.

Các ống tiêm chỉ được sử dụng một lần. Phải hủy bỏ phần thuốc còn lại. Để thuốc đạt nhiệt độ phòng trước khi dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 ống tiêm × 1 ml.

#### TIÊU CHUẨN

Nhà sản xuất

